

**Pau Herrero Viñas**

Codirector del Laboratorio de Tecnología Metabólica,
Centre for Bio-inspired Technology, Departamento de Ingeniería Eléctrica y Electrónica, Imperial College London (Reino Unido)

Qué aportan y qué indicaciones tendrán los sistemas de páncreas artificial bihormonales de insulina y glucagón

¿ Se atrevería a subirse en un coche autónomo con los frenos desgastados? Aunque la analogía puede que no sea perfecta, esto sería similar a utilizar un sistema de páncreas artificial que solo utilice insulina para controlar los niveles de glucosa en sangre.

La adición de glucagón en un sistema de páncreas artificial puede verse como el freno que permite reducir la velocidad de descenso de la glucosa debido a un exceso de insulina a bordo y así poder evitar un potencial accidente hipoglucémico.

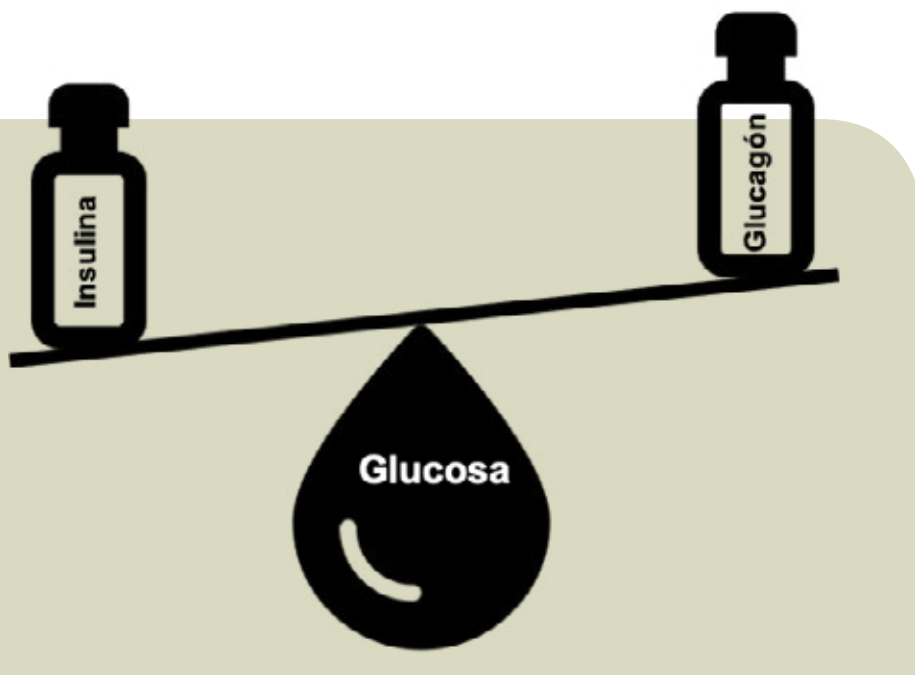
Aunque, a priori, la utilización de glucagón en un sistema de páncreas artificial parece obvia, sus pros y contras son causa de un acalorado debate, y por los motivos que vamos a ver a continuación, su uso en la práctica clínica aun no es una realidad.

En la última década, avances tecnológicos en el manejo de la diabetes, y en particular en la monitorización continua de glucosa, han permitido el desarrollo de un sistema automático para el control de glucosa en sangre, conocido popularmente como el páncreas artificial. En su versión más simplificada, el páncreas artificial consiste en un sensor continuo de glucosa y una bomba de insulina comandada automáticamente por un programa informático.

EL PÁNCREAS ARTIFICIAL HÍBRIDO UNIHORMONAL

Debido a limitaciones farmacológicas existentes de las insulinas de absorción rápida, las cuales no son aún lo suficientemente rápidas, junto con la inherente pérdida de la respuesta contra-reguladora del glucagón en personas con diabetes, las soluciones actuales de páncreas artificial requieren de la intervención por parte del usuario para permitir un control de glucosa adecuado. En particular, estos sistemas requieren del anuncio y estimación de los carbohidratos ingeridos para permitir la administración de un bolo de insulina pre-prandial que permite contrarrestar el rápido incremento de glucosa post-prandial. Algunos de estos sistemas también admiten el anuncio de ejercicio físico, lo cual permite disminuir la agresividad del sistema automático de administración de insulina y así reducir el riesgo de hipoglucemia. Esta configuración de páncreas artificial se conoce como sistema híbrido o semiautomático.

Actualmente existen tres sistemas comerciales de páncreas artificial híbrido: el sistema MiniMed Medtronic 670G/680G de Medtronic Diabetes (Northridge, CA, EE. UU.), el Tandem Control-IQ de Tandem Diabetes Care (San Diego, CA, EE. UU.), y el CamAPS FX de CamDiab (Cambridge, UK). También



habrá tres sistemas más de comercialización en breve: el Omnipod 5 de Insulet (Acton, MA, EE. UU.), el Diabeloop, en colaboración con Roche Diagnostics (Grenoble, Francia), y el iLet de Beta Bionics (Boston, MA, EE.UU.).

Numerosos estudios han demostrado que el páncreas artificial híbrido de insulina mejora el control glucémico en personas con diabetes tipo 1 cuando se compara con sistemas de suspensión automática de insulina. [1] No obstante, desde un punto de vista clínico, estos sistemas aún están lejos de conseguir el nivel de control deseado en una proporción significativa de sus usuarios.

La reciente comercialización de insulinas ultra-rápidas, y en particular la Lyumjev de Eli Lilly (Indianápolis, IN, EE. UU.) y la Fiasp de Novo Nordisk (Bagsværd, Dinamarca), ha abierto una oportunidad para la mejora del rendimiento de los sistemas unihormonales de páncreas artificial. No obstante, los primeros resultados con dichas insulinas han demostrado beneficios modestos. [2]

Otro aspecto importante que afecta el rendimiento de los sistemas de pán-

creas artificial unihormonal híbridos son los factores humanos, que, entre otros, se pueden destacar: la falta de educación en la utilización del sistema, la falta de adherencia al anuncio de comidas y ejercicio, fallo de los sensores de glucosa, fatiga a las alarmas, y unas expectativas de control glucémico demasiado altas. Un ejemplo de la importancia de los factores humanos queda reflejado en un estudio prospectivo reciente con el sistema de Medtronic 670G (n=84) en el que el 50% de los usuarios dejaron de utilizar el sistema después de 12 meses por los motivos mencionados. [3]

EL PÁNCREAS BIHORMONAL DE INSULINA Y GLUCAGÓN

La incorporación de glucagón en un sistema de páncreas artificial tiene numerosas ventajas potenciales, entre las que se pueden destacar: una reducción de hipoglucemia, una reducción de hiperglucemia, y un control totalmente automático. Por otro lado, estos sistemas tienen una serie de potenciales desventajas que se deben tener en cuenta: una mayor complejidad del dispositivo médico (bombas de doble cámara, dos sitios

de infusión), una mayor dificultad de utilización (manipulación adicional de medicamentos), un mayor coste, los efectos secundarios debidos al glucagón (náuseas, vómitos y dolores de cabeza), un aumento de la hiperglucemia debido a un uso inadecuado del glucagón (rebote hipoglucémico), y hasta hace poco, la inestabilidad de las formulaciones del glucagón.

Por los motivos descritos, la utilización de glucagón en sistemas de páncreas artificial se ha visto mayoritariamente restringida a la investigación y la mayoría de las empresas se han centrado en la comercialización de sistemas unihormonales.

No obstante, los avances en microelectrónica y la reciente comercialización de dos formulaciones líquidas de glucagón estables a temperatura ambiente, como son la Xerisol Glucagon de Xeris Pharmaceuticals (Chicago, IL, EE. UU.) y la Dasiglucagon de Zealand pharma (Sydmarken, Dinamarca), han abierto una ventana a la comercialización del páncreas artificial bihormonal. Cabe señalar que, la seguridad de las dosis bajas a largo plazo de estas nuevas formulaciones estables de glucagón aún no se ha establecido y se requerirá la aprobación de las agencias reguladoras.

Actualmente existen dos enfoques para la realización de un páncreas artificial bihormonal. El primer enfoque consiste en administrar minibolus de glucagón para prevenir la hipoglucemia, sin permitir un aumento de la administración de insulina. Por otro lado, existe un segundo enfoque que permite una administración más agresiva de insulina con el objetivo de alcanzar una concentración de glucosa más baja y equilibrar el mayor riesgo de hipoglucemia con dosis intermitentes de glucagón. Es importante destacar que, debido a limitaciones fisiológicas, la adición de glucagón en un sistema bihormonal no permite una dosificación de insulina indiscriminada. Esto es debido a una >>

» reducción de la eficacia del glucagón frente a la hipoglucemia causada por una supresión de la producción de glucosa hepática a niveles altos de insulina. Además, un potencial riesgo de este segundo enfoque es el aumento de la hipoglucemia debido al agotamiento de las reservas de glucógeno. No obstante, aunque la evidencia clínica es escasa, en un estudio en personas con diabetes bien controlada, las reservas de glucógeno y la respuesta de glucagón se mantuvieron después de su administración repetida [4]. Por otro lado, hay cierta evidencia de que las dietas bajas en carbohidratos disminuyen la efectividad del glucagón en la reducción de hipoglucemia debido a la escasez de reservas de glucógeno. Finalmente, aunque seguramente poco probable, un fallo del sistema de infusión de glucagón (p. ej. obstrucción del catéter) podría ser la causa de un aumento de la hipoglucemia.

EFICACIA DE LOS SISTEMAS BIHORMONALES

Gracias a una elevada rapidez de actuación, las formulaciones actuales de glucagón subcutáneo tienen una clara ventaja farmacocinética con respecto a la insulina de absorción rápida. Esta ventaja farmacocinética permite contrarrestar de forma más efectiva el exceso de insulina a bordo, y consecuentemente la potencial hipoglucemia asociada, en vez de hacerlo exclusivamente con la suspensión de insulina basal.

Reducción de hipoglucemia. En general, los estudios realizados comparando directamente los sistemas de páncreas artificial unihormonales con los bihormonales han reportado una menor incidencia de hipoglucemia con la modalidad bihormonal que con la unihormonal. [5]

Reducción de hipoglucemia durante y después del ejercicio físico. Distintos estudios han demostrado que los sistemas de páncreas artificial bihormonal son superiores a los sistemas unihormonales para prevenir la hipoglucemia durante y después del ejercicio físico. Por otro lado, el beneficio de los sistemas bihormonales frente a los unihormonales durante las noches después del ejercicio diurno no son tan evidentes, con la excepción de en niños y adolescentes con niveles altos de actividad física. La efectividad del sistema unihormonal durante el período tardío post-ejercicio puede explicarse por la lenta disminución de los niveles de glucosa. [6]

Hipoglucemia nocturna. Los estudios existentes en adultos y niños no han mostrado diferencias entre los sistemas bihormonales y unihormonales en la prevención de hipoglucemia nocturna, incluso en pacientes con hipoglucemia asintomática y nocturna. La conclusión de estos estudios es que los sistemas unihormonales son suficientes para contrarrestar las lentas variaciones en los niveles de glucosa nocturna. [7]

Reducción de hipoglucemia severa. Es sabido que el riesgo de hipoglucemia grave con el páncreas artificial unihormonal es bajo. En el caso del sistema bihormonal, se desconoce su impacto adicional en la reducción de esta incidencia. Por consiguiente, se requieren más estudios que evalúen los beneficios adicionales del sistema bihormonal en poblaciones de alto riesgo, como pueden ser en sujetos con hipoglucemia grave recurrente.

Reducción de hiperglucemia. Teóricamente, al permitir una administración más agresiva de insulina, aunque no indiscriminada, el páncreas artificial bihormonal tiene el potencial de reducir los niveles medios de glucosa. Desafortunadamente, la mayoría de los estudios existentes son a corto plazo y no utilizaron el glucagón para permitir la administración agresiva de insulina, con

FIGURA 1. En la actualidad, hay dos sistemas bihormonales en vías de comercialización, el iLet de Beta Bionics (Boston, MA, USA), y el sistema de INREDA Diabetic (Overijssel, Países Bajos), el cual ya obtenido el marcaje CE.



➤ Sistema iLet de páncreas artificial bihormonal de Beta Bionics



➤ Sistema de páncreas artificial bihormonal de INREDA Diabetic

lo que no hay evidencia suficiente que soporte esta hipótesis.

Mejoría de la calidad de vida. Es conocido que el miedo a la hipoglucemia es una barrera importante para la práctica de ejercicio físico. Por otro lado, hay cierta evidencia de que los sistemas unihormonales de páncreas artificial permiten hacer ejercicio con mayor libertad [8]. Por consiguiente, uno podría pensar que añadir una protección extra contra la hipoglucemia con la administración automática de glucagón podría promover aún más la actividad física. Sin embargo, aún no hay la evidencia suficiente para determinar si los sistemas bihormonales aportan beneficios adicionales en la calidad de vida relacionados con el ejercicio físico.

Reducción de carbohidratos de rescate. Es bien sabido que la ingesta de carbohidratos para prevenir hipoglucemia puede inducir hiperglucemia y ser contraproducente para el control de peso. El páncreas artificial bihormonal tiene el potencial de reducir la necesidad de carbohidratos antes, durante, y después del ejercicio, y así eliminar

el exceso de calorías no nutritivas. Sin embargo, estudios de más larga duración son necesarios para confirmar esta hipótesis. [6]

Control totalmente automático. Como se ha mencionado anteriormente, el páncreas artificial bihormonal tiene el potencial de funcionar de forma totalmente automática, es decir, sin anuncio de comida o ejercicio físico. Un estudio ambulatorio reciente con el páncreas artificial bihormonal de INREDA Diabetic demostró resultados muy prometedores con un rendimiento similar, por no decir superior, a los sistemas actuales híbridos unihormonales, lo cual da esperanzas para la comercialización de un sistema totalmente automático. [9]

Control bihormonal coordinado. La mayoría de los sistemas de páncreas artificial bihormonal suministran la insulina y el glucagón de forma independientemente. Sin embargo, en fisiología, la secreción de insulina y glucagón en el cuerpo está estrechamente interconectada por asociaciones paracrinas y endocrinas. Un trabajo reciente ha de-

mostrado que tener en cuenta dicha coordinación tiene el potencial de mejorar el control glucémico. [10]

Aunque aún quedan algunos retos importantes para resolver, todo parece indicar que el páncreas artificial bihormonal está aquí para quedarse. Si bien, muy probablemente, los sistemas bihormonales no sustituirán, a corto plazo a los sistemas actuales unihormonales, estos serán una alternativa atractiva para determinados tipos de usuarios. En particular, el sistema bihormonal puede ser indicado para personas que requirieran de un control totalmente automático (p. ej., niños o discapacitados), y personas con un elevado riesgo a hipoglucemia grave o con hipoglucemia asintomática.

Finalmente, hay que mencionar que además del glucagón, se está estudiando la incorporación de otros fármacos en el páncreas artificial, como pueden ser la pramlintida, la empagliflozina, o el GLP-1, con el objetivo de mejorar aún más el control glucémico y el nivel de automatización de estos sistemas [11].D

BIBLIOGRAFÍA:

1. Stone, M. P., Agrawal, P., Chen, X., Liu, M., Shin, J., Cordero, T. L., & Kaufman, F. R. (2018). Retrospective analysis of 3-month real-world glucose data after the MiniMed 670G system commercial launch. *Diabetes technology & therapeutics*, 20(10), 689-692.
2. Hsu, L., Buckingham, B., Basina, M., Ekhlaspour, L., von Eyben, R., Wang, J., & Lal, R. A. (2021). Fast-Acting Insulin Aspart Use with the MiniMed™ 670G System. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 23(1), 1-7.
3. Lal, R. A., Basina, M., Maahs, D. M., Hood, K., Buckingham, B., & Wilson, D. M. (2019). One-year clinical experience of the first commercial hybrid closed-loop system. *Diabetes care*, 42(12), 2190-2196.
4. Castle, J. R., El Youssef, J., Bakhtiani, P. A., Cai, Y., Stobbe, J. M., Branigan, D., ... & Ward, W. K. (2015). Effect of repeated glucagon doses on hepatic glycogen in type 1 diabetes: implications for a bihormonal closed-loop system. *Diabetes care*, 38(11), 2115-2119.
5. Peters, T. M., & Haidar, A. (2018). Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems. *Diabetic Medicine*, 35(4), 450-459.
6. Taleb, N., Emami, A., Suppere, C., Messier, V., Legault, L., Ladouceur, M., ... & Rabasa-Lhoret, R. (2016). Efficacy of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas during continuous and interval exercise in adult patients with type 1 diabetes: randomised controlled crossover trial. *Diabetologia*, 59(12), 2561-2571.
7. Abitbol, A., Rabasa-Lhoret, R., Messier, V., Legault, L., Smaoui, M., Cohen, N., & Haidar, A. (2018). Overnight glucose control with dual-and single-hormone artificial pancreas in type 1 diabetes with hypoglycemia unawareness: a randomized controlled trial. *Diabetes technology & therapeutics*, 20(3), 189-196.
8. Iturralde, E., Tanenbaum, M. L., Hanes, S. J., Suttiratana, S. C., Ambrosino, J. M., Ly, T. T., ... & Hood, K. K. (2017). Expectations and attitudes of individuals with type 1 diabetes after using a hybrid closed loop system. *The Diabetes Educator*, 43(2), 223-232.
9. Blauw, H., Onvlee, A. J., Klaassen, M., van Bon, A. C., & DeVries, J. H. (2021). Fully Closed Loop Glucose Control with a Bihormonal Artificial Pancreas in Adults with Type 1 Diabetes: An Outpatient, Randomized, Crossover Trial. *Diabetes Care*, 44(3), 836-838.
10. Herrero, P., Bondia, J., Oliver, N., & Georgiou, P. (2017). A coordinated control strategy for insulin and glucagon delivery in type 1 diabetes. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, 20(13), 1474-1482.
11. Haidar, A., Tsoukas, M. A., Bernier-Twardy, S., Yale, J. F., Rutkowski, J., Bossy, A., ... & Legault, L. (2020). A novel dual-hormone insulin-and-pramlintide artificial pancreas for type 1 diabetes: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes care*, 43(3), 597-606.