

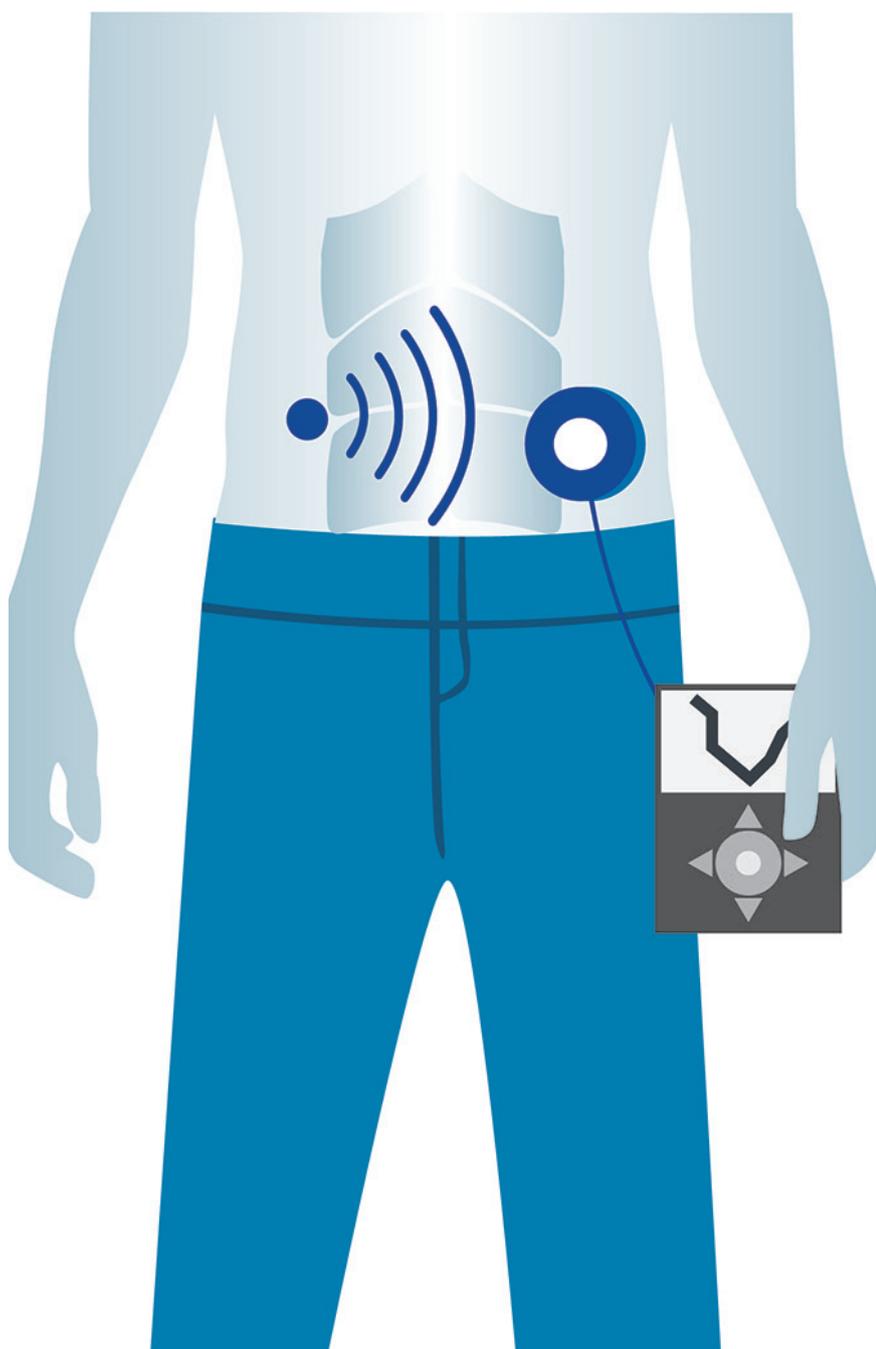
**Jorge Bondia Company**

Catedrático de Universidad

Instituto Universitario de Automática e Informática Industrial, Universitat Politècnica de València;

Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM)

# Sistemas de asa cerrada (*páncreas artificial*) sin anuncio de ingesta ni ejercicio en diabetes. ¿Están próximos?

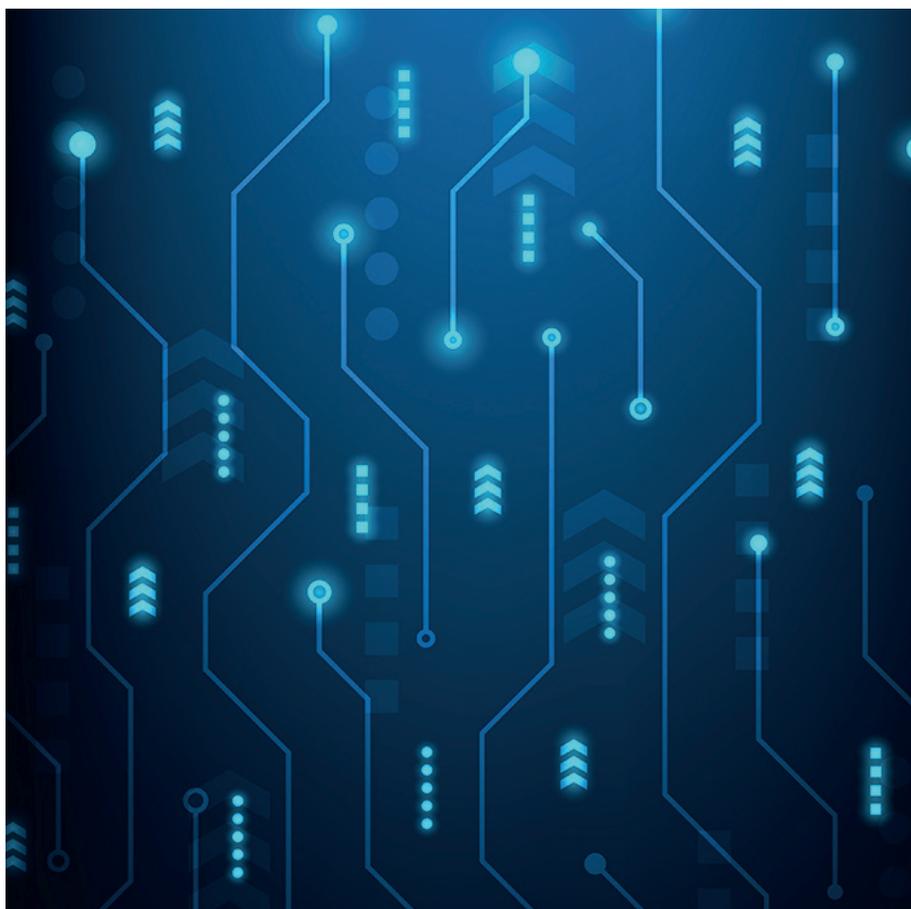


**D**esde la irrupción en el mercado del primer sistema de asa cerrada en 2017, ya son seis los sistemas comerciales que han entrado en la carrera de la automatización del control de glucosa, aunque no todos ellos están disponibles en España.

Dichos sistemas se caracterizan por el cómputo automático de la infusión a administrar por la bomba de insulina con cada nueva medida de glucosa, suministrada por un monitor continuo, empleando para ello cierta lógica de decisión o algoritmo de control.

Comparado con la tecnología precedente, los sistemas integrados bomba-sensor con suspensión de la infusión de insulina tras la predicción de un evento de hipoglucemia, los sistemas de asa cerrada suponen un gran salto tecnológico hacia el "Santo Grial" del tratamiento tecnológico de la diabetes tipo 1: la automatización total de la toma de decisiones relativas a la dosificación de insulina. Sin embargo, esta primera generación de sistemas nos llega con la etiqueta de "sistemas híbridos", que implica una automatización parcial, requiriendo todavía intervención del usuario en momentos clave del control de glucosa como son las ingestas y el ejercicio. Sigue siendo necesario el conteo de hidratos de carbono e informar al sistema sobre la ingesta, así como realizar ajustes preventivos antes del ejercicio.

A pesar de dicha automatización parcial, los sistemas de asa cerrada híbridos han demostrado una mejora significativa del tiempo en rango y reducción de hipoglucemia comparado con tecnología de asa abierta, como son los sistemas integrados o las bombas de insulina. Sin embargo, de forma consistente se demuestra que esta mejora es más sustancial durante la noche. Las ingestas y el ejercicio que ocurren durante el día son también un »



## DICHOS SISTEMAS SE CARACTERIZAN POR EL CÓMPUTO AUTOMÁTICO DE LA INFUSIÓN A ADMINISTRAR POR LA BOMBA DE INSULINA CON CADA NUEVA MEDIDA DE GLUCOSA, SUMINISTRADA POR UN MONITOR CONTINUO, EMPLEANDO PARA ELLO CIERTA LÓGICA DE DECISIÓN O ALGORITMO DE CONTROL

» desafío para un sistema de asa cerrada. La razón es clara. Por una parte, la acción de la insulina es lenta debido a la absorción subcutánea, comparada con la subida de glucosa tras una ingesta. Dicha acción llegará tarde, posiblemente cuando ya no la necesitamos, lo que provocará una hipoglucemia si hay un exceso de insulina.

Por otra parte, **¿qué podemos hacer ante una sesión de ejercicio que provoca en 40 minutos un descenso de glucosa de 70 mg/dL a pesar de haber suspendido la infusión de insulina al inicio de la misma?** Esta es la acción más agresiva que un sistema automático podrá hacer para evitar la hipoglucemia, a no ser que se le informe con suficiente antelación. Y es que la insulina es sólo uno de los brazos en el control de glucosa. El páncreas tiene tres: insulina, glucagón y amilina.

Ante todo esto, surge la pregunta: **¿podemos llegar a la automatización total?** O al menos, **¿podemos quedarnos**

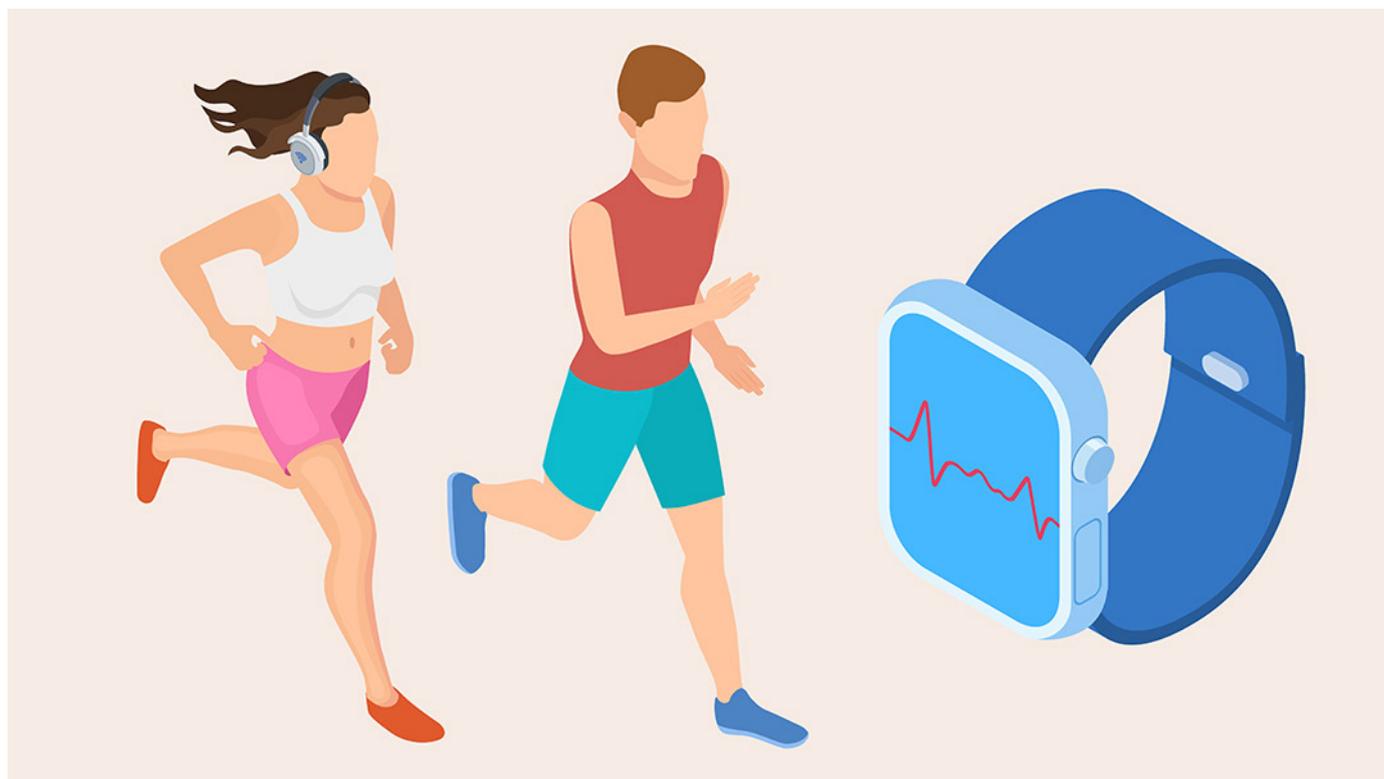
**más cerca de ella aliviando la carga al paciente?** Porque no todo es tiempo en rango. La calidad de vida del paciente es parte de la ecuación y descargarlo de la toma de decisiones manteniendo el mismo tiempo en rango es un gran avance en las prestaciones de un sistema de asa cerrada. Analicemos el grado de desarrollo actual en este sentido.

### CONTROL DE INGESTAS NO ANUNCIADAS

La eliminación del anuncio de ingestas en los sistemas de asa cerrada es precisamente uno de los focos actuales de la investigación en el área y se está abordando desde diferentes perspectivas. Es preciso partir sin embargo de la premisa que un sistema híbrido, con un conteo perfecto de hidratos de carbono, es imbatible: el control óptimo para compensar una ingesta es la administración de un bolo de insulina bien ajustado<sup>2</sup>. Por lo

tanto, igualar las prestaciones del sistema híbrido prescindiendo del anuncio de ingestas es el objetivo perseguido.

En ausencia del anuncio de ingestas por parte del paciente, el sistema debe ser capaz de detectar una ingesta de forma automática. Además, debe hacerlo suficientemente rápido, para llegar a tiempo en la actuación, y de forma muy fiable, para no administrar insulina cuando realmente no se necesita y evitar riesgo de hipoglucemia. La información de la que el sistema dispone para ello es la insulina infundida y la medida del monitor continuo de glucosa. A partir de ella, es preciso estimar señales o características sensibles a la ingesta (por ejemplo, tendencias de la glucosa o estimaciones del flujo de absorción intestinal de glucosa), a partir de las cuales se generarán eventos de detección. Se han desarrollado múltiples algoritmos que implementan lo anterior, diferenciándose en las señales empleadas y la lógica de detección. »



Tras la detección de una ingesta deberá dispararse una estrategia de dosificación de insulina para la compensación de la hiperglucemia tras la ingesta. La validación clínica de tales sistemas es escasa. Cabe señalar la evaluación del sistema *RocketAP*, en desarrollo por la Universidad de Virginia, en un estudio con 18 adolescentes consiguiendo un tiempo en rango del 83% en las 6 horas posteriores a una ingesta no anunciada, comparado con el 53% de su sistema híbrido previo (sin bolo de insulina al no anunciar la ingesta), sin incremento del tiempo en hipoglucemia<sup>3</sup>. Hacen falta sin embargo muchos más estudios que permitan evaluar las prestaciones de sistemas basados en la detección automática de ingesta.

Hemos comentado anteriormente que el problema del control de ingestas es que la acción de la insulina y el efecto en la glucosa de una ingesta “no se entienden”. Entonces, **¿por qué no acercarnos una a la otra?** Es decir, acelerar la absorción subcutánea de insulina, ralentizar el flujo de absorción intestinal de glucosa, o ambos de forma simultánea, debería facilitar el problema de control. El uso de

una insulina ultra-rápida como la *FiASP* o *URLi*, en sistemas de asa cerrada híbridos no ha demostrado mejoras, aunque en los escasos estudios publicados no se hacía una resintonización del sistema para la nueva insulina, lo que se prevé necesario<sup>4</sup>. Especialmente interesantes son los resultados obtenidos con sistemas que infunden *pramlintida*, un análogo de la amilina (otro de los brazos del páncreas), además de insulina. El efecto de la pramlintida es la ralentización del vaciado gástrico lo que permite controlar mejor el efecto de las comidas. Los sistemas actualmente en evaluación infunden insulina y pramlintida a ratio fijo, con lo que una única bomba de infusión cargada con dicha mezcla (en desarrollo) sería suficiente. En combinación con la insulina *FiASP*, han demostrado igualar prestaciones a un sistema de asa cerrada híbrido relajando el anunciamiento de ingesta a informar únicamente del instante de la ingesta (botón “Como ahora”). Es decir, permiten evitar el conteo de hidratos de carbono, lo que es un paso muy importante para aliviar la carga al paciente<sup>5</sup>. Sin embargo, la eliminación total del anunciamiento de ingestas todavía se traduce

en pérdida de prestaciones frente al sistema híbrido, a pesar de la pramlintida, con un tiempo en rango del 66% comparado con el 78% en el estudio de *Tsoukas* y colegas<sup>6</sup>. A pesar de ello, son resultados prometedores y es preciso investigar más estos sistemas.

Otro enfoque aún embrionario es el uso de sistemas de asa cerrada en combinación con tratamientos farmacológicos como la *empaglifozina*, que también han conseguido igualar a los sistemas híbridos relajando el anunciamiento de ingesta<sup>7</sup>. Sin embargo, es preciso prestar especial atención a los potenciales efectos secundarios.

## CONTROL DE EJERCICIO NO ANUNCIADO

Así como una comida no se puede medir, el ejercicio puede medirse fácilmente mediante pulseras para monitorizar la actividad física, las cuales proveen de señales como ritmo cardiaco, acelerometría, pasos, gasto energético, etc. Sin embargo, la dificultad del control ante ejercicio »

» viene por la complejidad de su fisiología, teniendo un impacto en la glucosa marcadamente diferente en función del tipo de ejercicio, intensidad y duración. La medición del ejercicio no resultará muy útil si, como se ha comentado anteriormente, la inmediata suspensión de insulina no consigue evitar la hipoglucemia como es el caso del ejercicio aeróbico. Especialmente relevante es la cantidad de insulina a bordo al inicio del ejercicio, y la reducción de la misma requiere de planificación y por tanto informar al sistema de forma anticipada. Puede tratar de dotarse al sistema de dicha capacidad de anticipación si el ejercicio es regular y podemos aprender su “firma”, como es el caso del sistema *APEX* de la Universidad de Virginia. En un estudio con 15 participantes adultos, dicho sistema redujo los

episodios de hipoglucemia durante 4 horas después de una sesión de 45 minutos de ejercicio aeróbico moderado, comparado con un sistema híbrido. Concretamente, 5 episodios frente a 13 durante el ejercicio y 2 frente a 11 en las 4 horas posteriores, sin un incremento de hiperglucemia<sup>8</sup>.

En ausencia de anticipación, se han investigado ampliamente sistemas de asa cerrada que además de insulina infunden *glucagón* (el brazo del páncreas que nos faltaba mencionar), con efecto antagónico a la insulina. Es decir, ahora podemos tanto bajar como subir glucosa. Son sistemas que requieren bombas de infusión de doble cámara, como por ejemplo el sistema *iLet de Beta Bionics*, lo que implica un incremento sustancial de complejidad, así como de formulaciones solubles de glucagón. En una reciente revisión de seis estudios comparando sistemas unihormonales (sólo insulina) y bihormonales (insulina y glucagón) se demuestra una reducción de la hipoglucemia, en general y durante el ejercicio, por parte de los sistemas bihormonales<sup>9</sup>. No está claro sin embargo que exista beneficio en la disminución de la glucosa media y el control de las ingestas. Otros sistemas han incorporado la sugerencia automática de carbohidratos de rescate como un mecanismo de mitigación de la hipoglucemia, especialmente durante el ejercicio<sup>10</sup>. A pesar de que se trata de una acción manual, puede permitir aliviar parcialmente la carga al paciente sin un incremento de complejidad tal y como ocurre en los sistemas bihormonales. **D**

## CONCLUSIONES

- La eliminación del anunciamento de ingestas y ejercicio plantea un problema de control complejo, siendo el foco de la actual investigación que dará lugar a las siguientes generaciones de sistemas de asa cerrada.
- Queda patente la necesidad, de una forma u otra, del incremento en la complejidad del sistema, ya sea con la incorporación de algoritmos más sofisticados, el manejo de señales adicionales, la adición de nuevas hormonas como la pramlintida o el glucagón (o ambas, dando lugar a sistemas trihormonales) e incluso el uso de tratamientos farmacológicos junto al sistema de asa cerrada. Son todas ellas alternativas a investigar en profundidad y estaremos atentos en los próximos años a los nuevos desarrollos tecnológicos y estudios clínicos en esta dirección.

Es muy aventurado decir que la automatización total está próxima. Queda todavía mucho que recorrer, pero se avanza en ese camino.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Zaharieva, D., et al. (2017). The Effects of Basal Insulin Suspension at the Start of Exercise on Blood Glucose Levels During Continuous Versus Circuit-Based Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diab Technol Ther*, 19(6):370–378.
- [2] Goodwin, G.C., et al. (2018). A fundamental control performance limit for a class of positive nonlinear systems, *Automatica* 95:14–22.
- [3] García-Tirado, J., et al. (2021) Advanced Closed-Loop Control System Improves Postprandial Glycemic Control Compared With a Hybrid Closed-Loop System Following Unannounced Meal, *Diabetes Care*, doi: 10.2337/dc21-0932. Online ahead of print.
- [4] Hsu, L., et al. (2021). Fast-Acting Insulin Aspart Use with the MiniMed™ 670G System. *Diabetes Technol Ther*, 23(1):1-7.
- [5] Tsoukas, M.A., et al. (2021). Alleviating carbohydrate counting with a FiASP-plus-pramlintide closed-loop delivery system (artificial pancreas): Feasibility and pilot studies. *Diabetes Obes Metab*. 23:2090–2098.
- [6] Tsoukas, M.A., et al. (2021). A fully artificial pancreas versus a hybrid artificial pancreas for type 1 diabetes: a single-centre, open-label, randomised controlled, crossover, non-inferiority trial. *The Lancet Digital Health*, 3(11), e723–e732.
- [7] Haidar, A., et al. (2021). Reducing the need for carbohydrate counting in type 1 diabetes using closed-loop automated insulin delivery (artificial pancreas) and empagliflozin: A randomized, controlled, non-inferiority, crossover pilot trial. *Diab Obes Metab*, 23(6):1272–1281.
- [8] García-Tirado, J., et al. (2021). Anticipation of Historical Exercise Patterns by a Novel Artificial Pancreas System Reduces Hypoglycemia During and After Moderate-Intensity Physical Activity in People with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 23(4):277-285.
- [9] Peters, T. M., & Haidar, A. (2018). Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems. *Diabetic Medicine*, 35(4), 450–459.
- [10] Viñals, C., et al. (2021). Artificial Pancreas With Carbohydrate Suggestion Performance for Unannounced and Announced Exercise in Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 106(1):55–63.