

Introducción

La optimización del control glucémico en la diabetes tipo 1 requiere de métodos de administración de insulina que sean capaces de reproducir la secreción pancreática de insulina de las personas no diabéticas. Este objetivo solo puede conseguirse utilizando múltiples dosis de insulina (MDI) o infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en combinación con algún sistema de monitorización continua de glucosa (MCG). A continuación se describen las características de las diferentes insulinas disponibles en España y las pautas de insulina más utilizadas en pacientes con diabetes tipo 1.

Enfoque terapéutico

Para poder “adaptar” la pauta de insulina a cada paciente resulta esencial reconocer su estilo de vida (horarios, comidas o actividad física) y las necesidades de educación terapéutica no cubiertas, con el fin de conseguir la máxima satisfacción y adherencia de este al tratamiento. En este sentido es fundamental la monitorización periódica de la glucemia capilar o la MCG, de forma intermitente/continua, para flexibilizar la pauta de insulina en cada caso.

1. Insulinas de acción rápida y prolongada

La insulina es el fármaco más eficaz para el tratamiento de la hiperglucemia. Con la intención de conseguir la casi normalización de la glucemia, reduciendo al mínimo el riesgo de hipoglucemia, en los últimos años han aparecido nuevas insulinas con un perfil más fisiológico y reproducible.

Los análogos de insulina de acción rápida (AIAR; lispro, aspart, glulisina) y ultrarrápida (*faster aspart*, lispro ultrarrápida –no comercializada todavía en España), con un inicio más precoz y una menor duración de acción, intentan simular la secreción de insulina estimulada por la ingesta. Por otro lado, los análogos de insulina de acción prolongada (AIAP; glargina U100, detemir, glargina U300, degludec U100-U200) presentan una absorción más predecible y sostenible, una mayor duración de acción y una menor variabilidad, imitando la secreción basal de insulina nocturna y del período interprandial. Las características farmacocinéticas de las insulinas disponibles en nuestro país se detallan a continuación.

	Inicio	Pico	Duración eficaz
Insulina <i>faster aspart</i>	4 min	60 min	2-3 h
Insulina <i>lispro, aspart, glulisina</i>	5-15 min	45-75 min	2-4 h
Insulina regular	~30 min	2-4 h	5-8 h
Insulina NPH	~2 h	6-10 h	10-16 h
Insulina <i>detemir</i>	~2 h	sin pico	12-20 h
Insulina <i>glargina</i>	~2 h	sin pico	20-24 h
Insulina <i>glargina U300</i>	~2-4 h	sin pico	24-30 h
Insulina <i>degludec U100/U200</i>	~2-4 h	sin pico	Hasta 42 h

2. Múltiples dosis de insulina (MDI) o terapia basal-bolo

El tratamiento con MDI debe apoyarse en una buena motivación del paciente, en la monitorización frecuente de la glucosa (3-6 glucemias capilares al día o con MCG) y en la capacidad para la automodificación de las dosis de insulina. El tratamiento con MDI debe iniciarse con dosis de 0,5-1,0 UI/kg/día, distribuyendo un 50% de insulina basal y el resto insulina prandial. Este tratamiento incluye 3 o más inyecciones de insulina prandial (regular o AIAR- lispro, aspart, glulisina, *faster aspart*) junto con 1-2 inyecciones de insulina basal (NPH/NPL o AIAP- glargina, detemir, glargina U300, degludec U100-U200). El tratamiento con MDI permite conseguir mayor flexibilidad para el paciente y cierto grado de liberalización en la dieta y en los horarios de las comidas.

3. Otras pautas de insulina

Si falla la motivación, la educación diabetológica es insuficiente y la monitorización de las glucemias no es la deseable, un enfoque alternativo consiste en la administración de dosis fijas de insulina intermedia o lenta y dosis fijas de insulina de acción rápida.

4. Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI)

La ISCI combina de forma independiente la administración de bolo de insulina, antes de las comidas y en respuesta a valores elevados de glucemia, y una liberación basal continua de insulina, que puede ser variable para adaptarse a las necesidades de cada paciente. Esta terapia utiliza solo insulinas de acción rápida, generalmente análogos de insulina de acción rápida (lispro, aspart, glulisina) o ultrarrápida (*faster aspart*).

La terapia con ISCI está indicada en pacientes en edad pediátrica o adultos con diabetes tipo 1. No existe una recomendación general para su uso en la diabetes tipo 2, aunque algunos estudios han demostrado beneficios de esta terapia en determinados subgrupos de pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con ISCI y para asegurar el éxito de la misma, se considera fundamental una selección adecuada de los candidatos.

Indicaciones	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> Optimización pregestacional o embarazo Mal control metabólico con MDI (HbA_{1c} > 8,5%) Diabetes inestable Hiperglucemia de ayuno Síndrome de falta de reconocimiento de las hipoglucemias o hipoglucemias graves y/o frecuentes Gastroparesia diabética Turnos cambiantes de trabajo 	<ul style="list-style-type: none"> Retinopatía proliferativa no controlada y con riesgo de progresión* Disminución grave e incapacitante de la agudeza visual Diabetes gestacional (no indicación específica) Abuso de alcohol, drogas o fármacos

* Según el Grupo Asesor para Terapia con Bombas de Insulina de la Consellería de Sanidad de la Comunidad Valenciana (2003)

En comparación con MDI, el tratamiento con ISCI es más eficaz, con una reducción de la HbA_{1c} del 0,5-0,6%. El tratamiento con ISCI aporta también otros beneficios adicionales, como una reducción del riesgo de hipoglucemias graves (hasta 4,2 veces menos con ISCI frente al tratamiento con MDI) y de las hipoglucemias de menor gravedad (hasta un 75% con ISCI frente a las MDI). También el tratamiento con ISCI resultó en una menor variabilidad glucémica frente al tratamiento con MDI.

Sin embargo, la amplia utilización de la MCG en los pacientes con MDI, que utilizan AIAR y AIAP de última generación, hace innecesario en muchos casos el inicio de un tratamiento con ISCI. El estudio COMISAIR (2020) demostró que el uso de MCG resultó en pacientes con MDI o con ISCI en beneficios comparables, con aumentos del tiempo en rango (70-180 mg/dl; 3,9-10,0 mmol/l) y reducciones del tiempo bajo de rango (< 70 mg/dl; 3,9 mmol/l) similares.

5. Terapia *closed-loop* o páncreas artificial

5.1. ISCI con MCG de forma continua

El uso combinado de ICSI y los sistemas de MCG (terapia SAP, *sensor-augmented pump therapy*) ha demostrado una mayor reducción de la HbA_{1c} y de las hipoglucemias que el uso de estos sistemas de forma independiente.

Sin embargo, a pesar de sus ventajas potenciales, la irrupción de sistemas AID híbridos ha hecho que la terapia SAP quede obsoleta frente a estos nuevos sistemas.

5.2. Sistemas *Low Glucose Suspend* y *Predictive Low Glucose Suspend*

Ambas funcionalidades, que fueron incorporadas a sistemas combinados de ICSI con MCG, permiten la suspensión automática de la infusión de insulina en caso de riesgo de hipoglucemia. El sistema *Low Glucose Suspend* (LGS) suspende la infusión de insulina durante 2 h, cuando el valor de glucosa detectado por el sensor disminuye por debajo de un nivel previamente establecido.

El sistema *Predictive Low Glucose Suspend* (PLGS), más avanzado, suspende la infusión de insulina antes de alcanzar un objetivo previamente establecido, y la duración de la suspensión es variable dependiendo de las circunstancias del episodio. Tras la suspensión, la infusora reinicia el suministro de insulina de forma automática cuando se cumplen unas condiciones muy estrictas, evitando así la hiperglucemia excesiva en caso de suspensión prolongada. El sistema de PGLS ha demostrado ser más eficaz que el sistema LGS en la reducción de hipoglucemias.

5.3. Sistemas de liberación automática de insulina (AID) o *closed-loop*

Estos sistemas combinan 3 elementos: una infusora de insulina, un sistema de MCG y un mecanismo de control (algoritmo), que ajusta la infusión de insulina con la finalidad de mantener los niveles de glucosa dentro de un rango predeterminado.

Algoritmos de control

Los algoritmos de control representan un elemento clave de los sistemas AID. Son los que ajustan la infusión de insulina en función de la desviación de la glucosa actual respecto a la glucosa objetivo. Existen 3 tipos de algoritmos de control: (1) control proporcional-integral-derivativo o PID; (2) control predictivo basado en modelos o MPC, y (3) control basado en lógica difusa o FLC.

Sistemas AID actuales

Los sistemas AID disponibles en la actualidad son sistemas *closed-loop* híbridos, con algoritmos de control basados en MCG para minimizar tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia, pero que todavía requieren la participación del usuario en la administración de los bolos en función del contenido de hidratos de carbono de la ingesta. Actualmente existen en España 4 sistemas AID híbridos: Minimed 670G, Minimed 780G, Tandem t:Slim X2 con control-IQ y DiabeLoop DBLG1 (Roche Insight con Dexcom G6).

Retos pendientes

Los sistemas AID, salvo el sistema CamAPS/FX (no comercializado en nuestro país), no han sido aprobados todavía durante el embarazo en mujeres con diabetes tipo 1 ni durante la hospitalización.

No olvides...

- La optimización del control glucémico en la diabetes tipo 1 requiere de métodos de administración de insulina que sean capaces de reproducir la secreción pancreática de insulina de las personas no diabéticas.
- Para poder “adaptar” la pauta de insulina a cada paciente es esencial reconocer su estilo de vida (horarios, comidas o actividad física) y las necesidades de educación terapéutica no cubiertas con el fin de conseguir la máxima satisfacción y adherencia de este al tratamiento.
- El tratamiento con MDI debe apoyarse en una buena motivación del paciente, en la monitorización frecuente de la glucosa (3-6 glucemias capilares al día o con MCG) y en la capacidad para la automodificación de las dosis de insulina.
- La terapia con ISCI está indicada en pacientes en edad pediátrica o adultos con diabetes tipo 1. No existe una recomendación general para su uso en la diabetes tipo 2. Antes de iniciar el tratamiento con ISCI y para asegurar el éxito de la misma, se considera fundamental una selección adecuada de los candidatos.
- Los sistemas AID disponibles en la actualidad son sistemas *closed-loop* híbridos, con algoritmos de control basados en MCG para minimizar tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia, pero que todavía requieren la participación del usuario en la administración de los bolos en función del contenido de hidratos de carbono de la ingesta.
- El avance imparable de nuevas soluciones tecnológicas para personas con diabetes hace necesario establecer prioridades en la prescripción de estos recursos, dependiendo de las necesidades individuales de los pacientes.

	Minimed 780G	Tandem t:Slim X2 con control-IQ	DiabeLoop DBLG1
Algoritmo	PID FLC microbolo	MPC	MPC
Objetivo autocorrección	100-120 mg/dl, (5,6-6,7 mmol/l)	110 mg/dl (6,1 mmol/l)	100-130 mg/dl (5,6-7,2 mmol/l)
Insulina activa	2-5 h	5 h	Por el propio sistema
Microbolus automáticos	Sí	Sí	Sí
Autoaprendizaje	Sí	No	Sí
Objetivo temporal	150 mg/dl (8,3 mmol/l)	Sueño: 110-120 mg/dl (6,1-6,7 mmol/l). Ejercicio: 140-160 mg/dl (7,8-8,9 mmol/l)	Modo ejercicio: intensidad baja, moderada o alta Modo Zen: +10-40 mg/dl (+0,6-2,2 mmol/l) sobre objetivo, de 1-8 h
Calibraciones	Guardian sensor 3, cada 12 horas. Guardian sensor 4, sin calibraciones	No	No
Transmisor	Guardian Link 3 BT. Guardian Link 4 BT	Descom G6 transmisor	Descom G6 transmisor
Sensor	Guardian sensor 3. Guardian sensor 4	Descom G6 sensor	Descom G6 sensor
Medidor	Accu-Chek Guide Link	-	-
Conectividad	Bluetooth	Bluetooth	Bluetooth
Aplicación móvil	Sí	Dexcom Clarity Diasend Mobile app	Gestor adicional
Plataformas acceso remoto	Carelink	Glooko	Yourloops
Indicaciones	Adultos y niños ≥ 7 años	Adultos y niños ≥ 6 años	Adultos

Indicaciones y contraindicaciones para los sistemas AID híbridos en diabetes tipo 1*

Indicaciones

- Falta de consecución de los objetivos glucémicos con otras terapias alternativas:
 - HbA_{1c} < 7% (<53 mmol/mol)
 - TIR (70-180 mg/dl [3,9-10 mmol/l]) > 70%
 - TbR (tiempo bajo de rango, < 70 mg/dl [< 70 mmol/l]) < 4%
 - TaR (tiempo encima de rango, nivel 2 > 250 mg/dl [>13,9 mmol/l]) < 5%
- Hipoglucemias graves frecuentes, hipoglucemias desapercibidas
- Calidad de vida reducida
- Sobrecarga excesiva en el autocuidado
- Insuficiente control previo al embarazo HbA_{1c} > 6,5% (> 47,5 mmol/mol)[#]
- Dificultad para realizar deporte con un control adecuado

Contraindicaciones

- Falta de aceptación
- Adherencia insuficiente previa la en la monitorización y cuidados de la diabetes
- Incapacidad técnica
- Niños < 6 años
- Embarazo

*Según el Grupo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes, de la Sociedad Española de Diabetes (2021); [#]No existe autorización para esta indicación, y su uso debe ser compasivo.

Soluciones tecnológicas individualizadas

El acceso a la tecnología es variable en España y en otros países. El avance imparable de nuevas soluciones tecnológicas para personas con diabetes hace necesario establecer prioridades en la prescripción de estos recursos, dependiendo de las necesidades individuales de los pacientes. En Reino Unido, un equipo multidisciplinar de expertos desarrolló en 2019 un consenso sobre el acceso progresivo a la tecnología para adultos y población pediátrica con diabetes tipo 1. A criterio del autor, una adaptación modificada de este consenso para personas con diabetes tipo 1 se expone a continuación.

