

# Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 49 • Volumen 49 • N° Especial Actas de las XVI Jornadas de Graduados en Diabetes • Noviembre de 2015  
ISSN 0325-5247 (impresa)/ ISSN 2346-9420 (en línea)



## ACTAS DE LAS XVI JORNADAS DE GRADUADOS EN DIABETES

- **EDITORIAL**

Innovaciones en diabetes mellitus tipo 1 (DM1)

- **CONTENIDOS**

**Mesa 1: Nuevos medicamentos en DM1**

1. Nuevas insulinas
2. Medicamentos utilizados en DM2 y su potencial aplicación en DM1

**Mesa 2: Innovaciones tecnológicas en el tratamiento de la DM1**

1. Microinfusores de insulina
2. Sistemas de monitoreo continuo de glucosa
3. Otros adelantos tecnológicos

**Mesa 3: Presente y futuro de las terapias biológicas para el tratamiento de la DM1**

1. Trasplantes
2. Procedimientos inmunológicos, genéticos y de terapia celular dirigidos al tratamiento de la DM1
3. Páncreas artificial

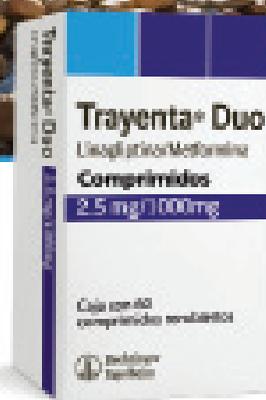
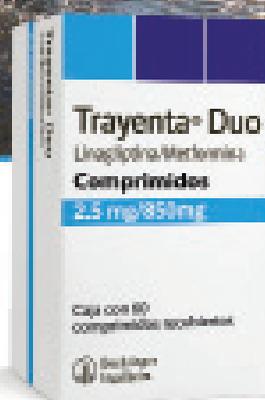


Unidos por la diabetes

**SAD**  
SOCIEDAD  
ARGENTINA  
DE DIABETES  
(ASOCIACIÓN CIVIL)

Para sus pacientes adultos con diabetes tipo 2

# Equipados desde el inicio para los retos del camino...



#### Presentaciones

Trayenta®  
Caja con 30 comprimidos recubiertos por 5 mg.

Trayenta® Duo  
Caja con 60 comprimidos recubiertos por 2.5 mg / 850 mg.

Caja con 60 comprimidos recubiertos por 2.5 mg / 1000 mg.

**Trayenta**  
Glimepiridina 5mg comprimidos

**Trayenta Duo**  
Glimepiridina/Metformina HCl



Boehringer Ingelheim S.A.  
Juana Aramburu 1524, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; Tel. (011) 4304-8888. Cx. Arriaga 417, 7° piso,  
Montevideo, Uruguay - Imp. por Lab. Regal del Paraguay S.A. Av. España 825, Asunción, Paraguay Rep. Socialista  
Oriental. Para más información, contactar al Departamento Médico de Boehringer Ingelheim S.A.  
Web: [www.pfarmacos.boehringer-ingelheim.com](http://www.pfarmacos.boehringer-ingelheim.com)

# Familia DBI

Líder en Antihiperglucemiantes

## DBI

METFORMINA 500 mg

*Antihiperglucemiantes*

Presentaciones:  
Envases conteniendo 30, 60 y 100  
comprimidos recubiertos.

## DBI

METFORMINA  
Solución

*La primera solución  
en antihiperglucemiantes*

Presentaciones:  
Envases conteniendo 100 y 100ml  
de solución oral.

## DBI<sup>AP</sup> 500

METFORMINA 500 mg

La absorción programada en 500 mg

Presentaciones:  
Envases conteniendo 30, 60 y 100  
comprimidos recubiertos de acción  
programada.

## DBI<sup>AP</sup>

METFORMINA 850 mg

El Antihiperglucemiantes Oral  
de excelencia tecnológica

Presentaciones:  
Envases conteniendo 30, 60 y 100  
comprimidos recubiertos de acción  
programada.

## DBI<sup>AP</sup> FORTE

METFORMINA 1 g

La primera Metformina de 1 g  
de Absorción Programada

Presentaciones:  
Envases conteniendo 30, 60 y 100  
comprimidos recubiertos de acción  
programada.



Juntos para restablecer y  
preservar la salud de  
sus pacientes



Montpellier  
Especialistas en Antihiperglucemiantes  
www.montpellier.com



# OPTISULIN<sup>®</sup> INSULINA GLARGINA

## CONTROL GLUCEMICO SOSTENIDO<sup>™</sup>

En Solostar, el primer insulín de acción prolongada. 24 horas, 24 días, 24 años.  
C/ de la Salud, 10, 46100 Burjassot, Valencia, España. 0610 11 22 22  
C/ de la Salud, 10, 46100 Burjassot, Valencia, España. 0610 11 22 22



### PRESENTACIÓN 1

Envase conteniendo 5 jeringas prefabricadas descartables SoloSTAR<sup>®</sup> con 3 ml.

1 Información de presentación de insulina OPTISULIN según prospecto aprobado por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Montpellier  
FARMACIA LABORATORIOS

Montpellier Laboratorios S.A. - C/ de la Salud, 10 - 46100 Burjassot, Valencia, España. 0610 11 22 22

SoloSTAR<sup>®</sup>



SANOFI

Sanofi España S.A. - C/ de la Salud, 10 - 46100 Burjassot, Valencia, España. 0610 11 22 22

Optisulin es un medicamento que ayuda a controlar el azúcar en sangre. Se debe utilizar con precaución y seguir las instrucciones de su médico.

Este medicamento puede causar efectos secundarios graves. Si usted experimenta alguno de los síntomas descritos, consulte a su médico inmediatamente.

Optisulin puede interactuar con otros medicamentos. Informe a su médico de todos los medicamentos que está tomando.

Optisulin puede afectar a su capacidad para conducir o operar maquinaria. Si experimenta cualquiera de estos efectos, no conduzca ni opere maquinaria hasta que se sienta seguro. Evite el alcohol y la cafeína durante el tratamiento.

Este medicamento puede causar efectos secundarios graves, como hipoglucemia, hiperglucemia o hipertonía. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, consulte a su médico inmediatamente. Evite conducir o operar maquinaria si experimenta cualquiera de estos efectos. Evite el alcohol y la cafeína durante el tratamiento. Este medicamento puede causar efectos secundarios graves, como hipoglucemia, hiperglucemia o hipertonía. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, consulte a su médico inmediatamente. Evite conducir o operar maquinaria si experimenta cualquiera de estos efectos. Evite el alcohol y la cafeína durante el tratamiento.

Este medicamento puede causar efectos secundarios graves, como hipoglucemia, hiperglucemia o hipertonía. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, consulte a su médico inmediatamente. Evite conducir o operar maquinaria si experimenta cualquiera de estos efectos. Evite el alcohol y la cafeína durante el tratamiento.

Optisulin puede causar efectos secundarios graves, como hipoglucemia, hiperglucemia o hipertonía. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, consulte a su médico inmediatamente. Evite conducir o operar maquinaria si experimenta cualquiera de estos efectos. Evite el alcohol y la cafeína durante el tratamiento.

Este medicamento puede causar efectos secundarios graves, como hipoglucemia, hiperglucemia o hipertonía. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, consulte a su médico inmediatamente. Evite conducir o operar maquinaria si experimenta cualquiera de estos efectos. Evite el alcohol y la cafeína durante el tratamiento.

Este medicamento puede causar efectos secundarios graves, como hipoglucemia, hiperglucemia o hipertonía. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, consulte a su médico inmediatamente. Evite conducir o operar maquinaria si experimenta cualquiera de estos efectos. Evite el alcohol y la cafeína durante el tratamiento.

Este medicamento puede causar efectos secundarios graves, como hipoglucemia, hiperglucemia o hipertonía. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, consulte a su médico inmediatamente. Evite conducir o operar maquinaria si experimenta cualquiera de estos efectos. Evite el alcohol y la cafeína durante el tratamiento.

Este medicamento puede causar efectos secundarios graves, como hipoglucemia, hiperglucemia o hipertonía. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, consulte a su médico inmediatamente. Evite conducir o operar maquinaria si experimenta cualquiera de estos efectos. Evite el alcohol y la cafeína durante el tratamiento.

Optisulin es un medicamento que ayuda a controlar el azúcar en sangre. Se debe utilizar con precaución y seguir las instrucciones de su médico.

Este medicamento puede causar efectos secundarios graves, como hipoglucemia, hiperglucemia o hipertonía. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, consulte a su médico inmediatamente. Evite conducir o operar maquinaria si experimenta cualquiera de estos efectos. Evite el alcohol y la cafeína durante el tratamiento.

Juntos para restablecer y preservar la salud de sus pacientes

Montpellier  
FARMACIA LABORATORIOS



0610 11 22 22

# BALIGLUC AP

500  
850  
1000

METFORMINA DE ACCIÓN PROLONGADA

## Acción prolongada con máxima tolerabilidad



Sistema de liberación prolongada que permite una menor dosis diaria y una mejor tolerabilidad gastrointestinal

Similares beneficios metabólicos que la liberación inmediata con mayor comodidad posológica

Redujo los eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos vs. sulfonilureas

Mayor adherencia



#### FORMULA:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Metformina HCl 500 mg.

#### PRESENTACION:

Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

#### FORMULA:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Metformina HCl 850 mg.

#### PRESENTACION:

Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

#### FORMULA:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Metformina HCl 1000 mg.

#### PRESENTACION:

Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

#### OTRAS PRESENTACIONES:

#### BALIGLUC 500

#### FORMULA:

Cada comprimido contiene: Metformina clorhidrato 500 mg.

#### PRESENTACION:

Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.



**Baliarda**  
Vida con salud  
[www.baliarda.com.ar](http://www.baliarda.com.ar)

Para sus pacientes con diabetes tipo 2

ELIMINA EL EXCESO DE GLUCOSA,  
CON MÚLTIPLES BENEFICIOS  
SOBRE FACTORES DE RIESGO CV\*



**FORXIGA®: Un inhibidor de SGLT2  
altamente selectivo**



Disminuye factores  
de riesgo CV\*\*

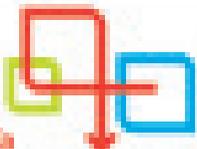


Datos de seguridad CV de  
21 estudios: Sin aumento  
de riesgo de eventos\*\*



Datos renales:  
TFGe estable a lo  
largo de 2 años\*

- Experiencia en la vida real en **+700.000** pacientes en todo el mundo\*\*
- El único inhibidor de SGLT2 con datos de eficacia y seguridad de **4 años**\*\*

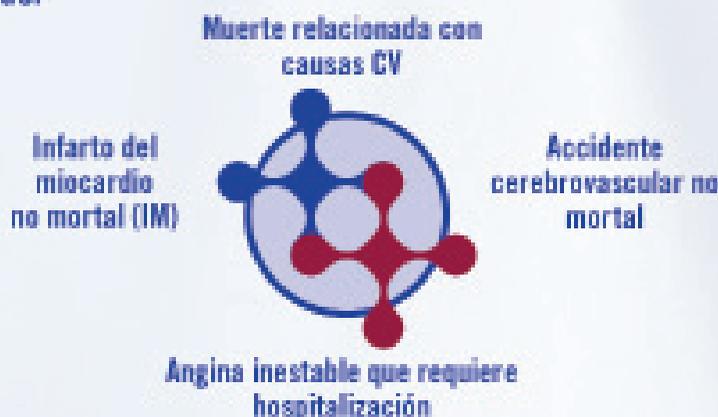
  
una vez al día  
**forxiga**  
(dapagliflozina) 10mg-comprimidos recubiertos

**AstraZeneca**   
El poder de la ciencia

## AHORA MÁS EVIDENCIA: RESULTADOS DE UN ESTUDIO DE SEGURIDAD CV A LARGO PLAZO

**JANUVIA<sup>®</sup> (sitagliptina) comprimidos recubiertos logró el objetivo final primario<sup>1</sup>**

**No aumentó el riesgo CV en el objetivo final compuesto del tiempo hasta el primer evento confirmado vs. placebo de:<sup>2</sup>**



Sitagliptina 9.6% (n=695) vs. placebo 9.6% (n=695), CR 0.98 (IC de 95% 0.88-1.09); P<0.001<sup>1</sup>

**JANUVIA logró todos los objetivos finales CV secundarios:<sup>2</sup>**

**Objetivo final secundario compuesto:**

- Tiempo hasta el primer evento confirmado de muerte relacionada con causas CV, IM no mortal o accidente vascular cerebral no mortal

—Sitagliptina 8.4% (n=609) vs. placebo 8.3% (n=602), CR 0.99 (IC de 95% 0.89-1.11); P<0.001<sup>1</sup>



**Objetivos finales secundarios**

- **Muerte relacionada con causas CV**  
—Sitagliptina 5.2% (n=360) vs. placebo 5.0% (n=366), CR 1.03 (95% IC 0.89-1.19); P=NS<sup>2</sup>
- **IM mortal o no mortal**  
—Sitagliptina 4.1% (n=300) vs. placebo 4.3% (n=316), CR 0.95 (95% IC 0.81-1.11); P=NS<sup>2</sup>
- **Accidente vascular cerebral mortal o no mortal**  
—Sitagliptina 2.4% (n=178) vs. placebo 2.5% (n=183), CR 0.97 (95% IC 0.79-1.19); P=NS<sup>2</sup>
- **Angina inestable que requiere hospitalización**  
—Sitagliptina 1.6% (n=116) vs. placebo 1.8% (n=129), CR 0.90 (95% IC 0.70-1.16); P=NS<sup>2</sup>
- **Mortalidad por todas las causas**  
—Sitagliptina 7.5% (n=547) vs. placebo 7.3% (n=537), CR 1.01 (95% IC 0.90-1.14); P=NS<sup>2</sup>
- **Hospitalización por insuficiencia cardiaca**  
—Sitagliptina 3.1% (n=228) vs. placebo 3.1% (n=229), CR 1.00 (95% IC 0.83-1.20); P=NS<sup>2</sup>

**No se observó incremento en la hospitalización por insuficiencia cardiaca en el grupo de JANUVIA vs. placebo.**



**MSD** DIABETES

**Januvia**  
(sitagliptina)

Presentaciones

JANUVIA 25 mg x 28 Comp. Recubiertos  
JANUVIA 50 mg x 28 Comp. Recubiertos  
JANUVIA 100 mg x 28 Comp. Recubiertos

**Janumet**  
(sitagliptina/metformina)

Presentaciones

JANUMET 50/500 mg x 28 Comp. Recubiertos  
JANUMET 50/850 mg x 56 Comp. Recubiertos  
JANUMET 50/1000 mg x 28 Comp. Recubiertos  
JANUMET 50/1000 mg x 56 Comp. Recubiertos

**Janumet.XR**  
(sitagliptina/metformina  
de liberación prolongada)

Presentaciones

JANUMET XR 50/1000 mg x 56 Comp. Recubiertos  
JANUMET XR 100/1000 mg x 28 Comp. Recubiertos

Incluidos en

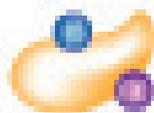
 **pami** INSURP y **IOMA**

© 2015 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc.,  
Kenilworth, NJ, U.S.A.  
Todos los derechos reservados. Prohibida su reproducción por otros medios.

MSD Argentina S.A.  
Carretera de Constituye 298/33, Piso 1 (BOSQUES) - Mar del Plata (Buenos Aires) - Pcia. de Buenos Aires  
11 8888 7000 / [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar) / [informacion\\_argentina@merck.com](mailto:informacion_argentina@merck.com)  
85 17 34841 88223-000



**MSD**



# Glucemix

Vildagliptin



# Glucemix Met

Vildagliptin + Metformina

## Un nuevo abordaje en el tratamiento de la Diabetes tipo 2



**Presentación:**  
 Glucemix 50/250 mg: 30 comprimidos por blíster (30 comprimidos).  
 Glucemix 50/500 mg: 30 comprimidos por blíster (30 comprimidos).  
 Glucemix 100/500 mg: 30 comprimidos por blíster (30 comprimidos).



Programa de Ayuda al Paciente **Bagó**

- **Glucemix Met** demostró eficacia superior a la monoterapia con metformina desde el inicio del tratamiento.<sup>1</sup>
- **Glucemix Met** tan eficaz como la asociación glibenclámid + metformina.<sup>2</sup>

**Referencias:** 1. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2133-2139. 2. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2140-2146. **Información adicional:** Para más información sobre el medicamento, visite [www.novartis.es](http://www.novartis.es) o llame al 112. **Glucemix** y **Glucemix Met** son marcas registradas de Novartis. **Bagó** es una marca registrada de Novartis. **Glucemix** y **Glucemix Met** son marcas registradas de Novartis. **Glucemix** y **Glucemix Met** son marcas registradas de Novartis.

### Glucemix

Glucemix es un medicamento que contiene vildagliptina, un inhibidor de la dipeptidil aminasa-1 (DPP-4). Este medicamento actúa aumentando los niveles de insulina y reduciendo los niveles de glucagón, lo que ayuda a controlar los niveles de azúcar en sangre. Glucemix está disponible en dos presentaciones: 50/250 mg y 50/500 mg. Este medicamento se toma una vez al día con las comidas. Glucemix es un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Glucemix es un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Glucemix es un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

### Glucemix Met

Glucemix Met es un medicamento que contiene vildagliptina y metformina. Este medicamento actúa aumentando los niveles de insulina y reduciendo los niveles de glucagón, lo que ayuda a controlar los niveles de azúcar en sangre. Glucemix Met está disponible en dos presentaciones: 50/500 mg y 100/500 mg. Este medicamento se toma una vez al día con las comidas. Glucemix Met es un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Glucemix Met es un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Glucemix Met es un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Este medicamento actúa aumentando los niveles de insulina y reduciendo los niveles de glucagón, lo que ayuda a controlar los niveles de azúcar en sangre. Este medicamento es un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Este medicamento es un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Este medicamento es un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Este medicamento actúa aumentando los niveles de insulina y reduciendo los niveles de glucagón, lo que ayuda a controlar los niveles de azúcar en sangre. Este medicamento es un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Este medicamento es un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Este medicamento es un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

# **NUEVO** **Invokana**<sup>®</sup> canagliflozina comprimidos



**INVOKANA**<sup>®</sup>  
(canagliflozina)  
incrementa la excreción  
urinaria de glucosa  
(EUC) en:

**77-119 g/día**<sup>4</sup>



Equivalente a una  
pérdida de 308-476  
kcalorías / día\*

**INVOKANA**<sup>®</sup> inhibe el receptor SGLT2 a nivel renal, reduciendo la absorción de glucosa e incrementando la EUC, generando:<sup>1,2,3</sup>

- » Reducción de la HbA1c
- » Pérdida de calorías y en consecuencia una reducción en el peso corporal\*\*

\*\* Invokana<sup>®</sup> no está indicado para la pérdida de peso.

1. Steiner K et al. Diabetes Care Metab. 2012;15(37):82-2. Lavella-Gonzalez FJ et al. Diabetologia 2013 Dec;56(12):2548-2558. 3. Schmittner G et al. Diabetes Care 2013 Sep;36(9):2549-2515. 4. INVOKANA (Prespecto del producto) Janssen Citag Farmaceutica S.A.

**janssen** 

PHARMACEUTICAL COMPANY  
en **Janssen-Cilag**





GADOR EN  
DIABETES



SINERGIA Y EFICACIA PARA EL CONTROL DE SUS PACIENTES<sup>1</sup>

**Xelevia**  
Metformina

**Xelevia Met**  
Metformina + Glimepirida

**Xelevia Met XR**  
Metformina + Glimepirida

PRIMERA OPCIÓN TERAPÉUTICA PARA LA ENFERMEDAD CARDIOMETABÓLICA<sup>2,3</sup>

**Diabesil<sup>®</sup>**  
Metformina 500 mg

**Diabesil<sup>®</sup> AP-500**  
Metformina 500 mg

**Diabesil<sup>®</sup> AP-850**  
Metformina 850 mg

**Diabesil<sup>®</sup> AP-1000**  
Metformina 1000 mg

NEUROPROTECCIÓN EFICAZ Y SEGURA<sup>4</sup>

**NEUROBILETAN 600**  
Acetato de Tiotropio

POTENCIA Y EXPERIENCIA EN EL CONTROL GLUCÉMICO<sup>5,6</sup>

**Hipoglut<sup>®</sup> 2**  
Glimepirida 2 mg

**Hipoglut<sup>®</sup> 4**  
Glimepirida 4 mg

EL TRATAMIENTO DUAL PARA EL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2

**Hipoglut<sup>®</sup> Met 2-500**  
Glimepirida 2 mg - Metformina 500 mg

**Hipoglut<sup>®</sup> Met 2-1000**  
Glimepirida 2 mg - Metformina 1000 mg

**Hipoglut<sup>®</sup> Met 4-1000**  
Glimepirida 4 mg - Metformina 1000 mg

1. Xelevia, Xelevia Met y Xelevia Met XR son medicamentos que contienen metformina y glimepirida, respectivamente. La metformina actúa reduciendo la absorción de glucosa en el intestino y aumentando su utilización por los tejidos. La glimepirida actúa aumentando la secreción de insulina por las células beta del páncreas. La combinación de metformina y glimepirida actúa de forma sinérgica para mejorar el control glucémico. 2. Diabesil, Diabesil AP-500, Diabesil AP-850 y Diabesil AP-1000 son medicamentos que contienen metformina. La metformina actúa reduciendo la absorción de glucosa en el intestino y aumentando su utilización por los tejidos. 3. Hipoglut, Hipoglut 2, Hipoglut 4, Hipoglut Met 2-500, Hipoglut Met 2-1000 y Hipoglut Met 4-1000 son medicamentos que contienen glimepirida. La glimepirida actúa aumentando la secreción de insulina por las células beta del páncreas. 4. Neurobiletan 600 es un medicamento que contiene acetato de tiotropio. El acetato de tiotropio actúa mejorando la función de las células nerviosas. 5. Hipoglut, Hipoglut 2, Hipoglut 4, Hipoglut Met 2-500, Hipoglut Met 2-1000 y Hipoglut Met 4-1000 son medicamentos que contienen glimepirida. La glimepirida actúa aumentando la secreción de insulina por las células beta del páncreas. 6. Hipoglut, Hipoglut 2, Hipoglut 4, Hipoglut Met 2-500, Hipoglut Met 2-1000 y Hipoglut Met 4-1000 son medicamentos que contienen glimepirida. La glimepirida actúa aumentando la secreción de insulina por las células beta del páncreas. Fuente: Gador, 2018.

# Sinergia y eficacia para el control de sus pacientes<sup>1</sup>

  
**Xelevia**  
STALPINA



**1** toma  
diaria

## PRESENTACIONES:

**XELEVIA® 100mg**  
Envases conteniendo  
28 comprimidos

**XELEVIA® 50mg**  
Envases conteniendo  
28 comprimidos

**XELEVIA® 25mg**  
Envases conteniendo  
28 comprimidos

  
**Xelevia Met**  
GLICERIL FOSFATO DE METFORMINA



**2** tomas  
diarias

## PRESENTACIONES:

**XELEVIA® MET 50/1000mg**  
Envases conteniendo  
28 y 56 comprimidos

**XELEVIA® MET 50/850mg**  
Envases conteniendo  
28 y 56 comprimidos

**XELEVIA® MET 50/500mg**  
Envases conteniendo  
28 comprimidos

  
**Xelevia Met XR**  
GLICERIL FOSFATO DE METFORMINA



**1** vez  
al día

## PRESENTACIONES:

**XELEVIA® MET XR  
100/1000mg**  
Envases conteniendo  
28 comprimidos

**XELEVIA® MET XR  
50/1000mg**  
Envases conteniendo  
56 comprimidos

 **pami 50+**

 **F** | **pop**



<sup>1</sup> Collins C. SingleSite. A review of its use in the management of type 2 Diabetes Mellitus. Drugs 2013; 73: 689-922.

# Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 49 • Vol. 49 • N° Especial Actas de las XVI Jornadas de Graduados en Diabetes • Noviembre de 2015  
ISSN 0325-5247 (impresa) / ISSN 2346-9420 (en línea)

## COMITÉ EDITORIAL

### Directores:

**Dr. Pablo Arias.** Médico Especialista en Endocrinología; Doctor en Medicina (Universidad de Ulm, R.F. de Alemania); Profesor Titular Ordinario de Fisiología Humana, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina.

**Dr. Julio César Bragagnolo.** Médico Especialista en Medicina Interna y Nutrición. Jefe de la Unidad de Nutrición y Diabetes del Hospital J.M. Ramos Mejía; Docente Asociado de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina

**Dr. Gustavo Frechtel.** Médico Especialista en Nutrición, Doctorado en la UBA; Profesor Asociado de la Cátedra de Nutrición, Departamento de Medicina (UBA); Jefe de División Genética del Hospital de Clínicas (UBA); Jefe del Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital Sirio Libanés, CABA, Argentina.

### Secretaria:

**Dra. María Amelia Linari.** Médica Especialista en Nutrición (UBA); Magister en Diabetes (Universidad del Salvador, USAL); Doctorando en Salud Colectiva (Universidad Nacional de Lanús, UNLA); Coordinadora de la Sección de Endocrinología y Nutrición de NORMED/UOM Vicente López; Docente de Salud Pública en la Especialidad para médicos nutricionistas en el Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, Fundación H.A. Barceló, CABA, Argentina.

### Integrantes:

**Dr. Gabriela Krochik.** Especialista en Pediatría; Especialista en Nutrición Pediátrica; Asistente Adjunta del Servicio de Nutrición del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan; Docente Adscripta Facultad de Medicina (UBA), CABA, Argentina.

**Dr. Claudio González.** Profesor Titular de Farmacología de las Universidades Austral y Favaloro, y del Instituto Universitario CEMIC; Profesor de Metodología de la Investigación y Bioestadística de la Universidad Católica; Coordinador de la Carrera de Médicos Especialistas en Farmacología de la UBA, CABA, Argentina.

**Dr. Fabio Zambon.** Jefe del Servicio Nutrición y Diabetes, Sanatorio de la Trinidad Mitre; Titular de la Unidad de Evaluación Tecnologías Sanitarias, OSECAC; Coordinador Académico, Universidad ISALUD; Subdirector Centro Médico Medeos, CABA, Argentina.

**Dra. Velia Lobbe.** Médica Especialista en Nutrición; Jefa de la Unidad de Nutrición del Hospital de Gastroenterología Dr. C. Bonorino Udaondo; Profesora Titular de Fisiopatología I-II (Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación H. A. Barceló), CABA, Argentina.

**Dra. Laura Pomares.** Médica Clínica; Especialista en Nutrición (UBA), Especializada en Diabetología (Sociedad Argentina de Diabetes, SAD); Médica de Planta del Servicio de Endocrinología y Diabetes del Hospital Juan Pablo II, Corrientes Capital, Coordinadora el Comité de Graduados en Diabetes de la SAD, Argentina.

**Dra. Estrella Menéndez.** Médica Especialista en Nutrición; Médica de planta del Servicio de Diabetes y Nutrición CEMIC, CABA, Argentina.

**Dr. Luis Grosembacher.** Jefe de la Sección Diabetes del Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

**Dra. Marianela Ackermann.** Médica Especialista en Medicina Interna; Especialista en Nutrición; Magister en Diabetes; Docente e Investigadora de la Cátedra III de Medicina Interna de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE); Directora Asociada del Curso de Postgrado Obesidad Universidad Favaloro-Nutrinfo; Directora Asociada del Curso de Postgrado Nutrición Bariátrica (Sociedad Argentina de Nutrición, SAN), CABA, Argentina.

**Dra. Graciela Fuente.** Médica Especialista en Nutrición, Especializada en Diabetes;. Jefa de la Unidad de Nutrición del Hospital Carlos Durand; encargada de enseñanza de la materia Nutrición, Unidad Docente Hospitalaria Durand, UBA; Asesora del Comité de Neuropatía Diabética, SAD, CABA, Argentina.

**Dr. Pablo René Costanzo.** Investigador; Asistente en la Carrera de Investigador del Hospital Italiano; Especialista en Andrología acreditado por la Sociedad Argentina de Andrología; Jefe de Trabajos Prácticos del Departamento Académico de Medicina del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

### Propietaria:

Sociedad Argentina de Diabetes Asociación Civil

### Domicilio Legal de la Revista:

Paraguay 1307, piso 8° of. 74 (C1057AAU), CABA, Argentina

Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor: Exp. N° 5266320. Registro de la marca "Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes - Asociación Civil" N° de concesión 2.605.405 y N° de disposición 1.404/13, Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

La Revista de la SAD está indizada en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) y en el Catálogo de Latindex, Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal. Periodicidad: cuatrimestral.

ISSN 0325-5247 (impresa)

ISSN 2346-9420 (en línea)

### Edita:

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.

Socio Gerente: Facundo Lugones. Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti. Diseño gráfico: Marisa Kantor.

Av. Acoyte 25, 4° piso, of. E (C1405BFA), CABA, Argentina. Tel.: (011) 4903-1090/2210. E-mail: administracion@editorialogica.com.ar

**Año 49 • Volumen 49 • N° Especial Actas de las XVI Jornadas de Graduados en Diabetes • Noviembre de 2015**

Imprenta: Gráfica Offset. Domicilio: Santa Elena 328, CABA, Argentina

**La presente Edición está impresa en papel libre de cloro**



**SOCIEDAD  
ARGENTINA  
DE DIABETES**  
(ASOCIACIÓN CIVIL)

## COMISIÓN DIRECTIVA

**Presidente:**

Dra. María Cristina Faingold

**Vicepresidente:**

Dr. Víctor Commendatore

**Secretario:**

Dr. Cristian Suárez Cordo

**Tesorera:**

Dra. Carla Musso

**Prosecretario:**

Dr. Alejandro De Dios

**Vocales Titulares:**

Dra. Silvia Gorbán de Lapertosa

Dra. María Amelia Linari

Dra. Susana Salzberg

Dr. Nelson Rodríguez Papini

**Vocales Suplentes:**

Dra. Zulema Stolarza

Dra. Susana Fuentes

Dra. Mariana Prieto

**Revisores de Cuentas Titulares:**

Dra. Mónica Damiano

Dr. Jorge Waitman

**Revisor de Cuentas Suplente:**

Dr. José E. Costa Gil

## Sociedad Argentina de Diabetes

Paraguay 1307, piso 8° ofic. 74, (C1057AAU), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Tel./fax: (5411) 4816-2838/4815-1379. E-mail: [sad@fibertel.com.ar](mailto:sad@fibertel.com.ar). Sitio web: [www.diabetes.org.ar](http://www.diabetes.org.ar)

# Revista de la **Sociedad Argentina de Diabetes**

Año 49 • Vol. 49 • N° Especial Actas de las XVI Jornadas de Graduados en Diabetes • 2 y 3 de octubre de 2015  
Buenos Aires • Argentina • ISSN 0325-5247 (impresa) / ISSN 2346-9420 (en línea)

## TABLA DE CONTENIDOS

### EDITORIAL

- **Innovaciones en diabetes mellitus tipo 1 (DM1)**

María Laura Pomares, Alejandro De Dios 1

### CONTENIDOS

- **Mesa 1: Nuevos medicamentos en DM1**

Coordinadora: Carolina Gómez Martín

Secretaria: Natalia Garrido

1. Nuevas insulinas 3

2. Medicamentos utilizados en DM2 y su potencial aplicación en DM1 12

- **Mesa 2: Innovaciones tecnológicas en el tratamiento de la DM1**

Coordinador: Matías Re

Secretaria: Ana Schindler

1. Microinfusores de insulina 21

2. Sistemas de monitoreo continuo de glucosa 29

3. Otros adelantos tecnológicos 40

- **Mesa 3: Presente y futuro de las terapias biológicas para el tratamiento de la DM1**

Coordinadoras: Carolina Muratore, María Laura Pomares

Secretario: Pablo Avila

1. Trasplantes 46

2. Procedimientos inmunológicos, genéticos y de terapia celular dirigidos al tratamiento de la DM1 55

3. Páncreas artificial 62

## INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

La Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes publica artículos originales de investigación clínica o experimental, presentaciones de casos, comunicaciones breves, actualizaciones, guías y consensos, entre otros, sobre temas relacionados con la salud de los pacientes con diabetes, con el fin de brindar información científicamente comprobable sobre esta patología y ramas afines, para la población médica. Todos los trabajos enviados a los Editores serán evaluados primero por el Comité Editor y luego por dos o más árbitros independientes o externos a la entidad editora de la Revista, a fin de ser aceptada o rechazada su publicación, de acuerdo al "Procedimiento de selección de trabajos" que figura más abajo. Las opiniones expresadas en los textos publicados corresponderán a sus autores y no necesariamente serán compartidas por los Editores. Las comunicaciones referidas a pedidos de publicación, suscripciones, correspondencia al Editor, recepción de libros, etc., deberán enviarse a los Editores de la Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes, Paraguay 1307 8° Ofic. 74 (C1057AAU), Buenos Aires, Argentina (tel./fax: 5411-4816-2838/ 4815-1379). E-mail: sad@fibertel.com.ar.

**PRESENTACIÓN DE ORIGINALES.** Los trabajos enviados a la revista serán aceptados para su publicación luego de su correspondiente evaluación por dos o más revisores independientes o externos. Los mismos deberán ser inéditos y en caso de que hayan sido presentados en Congresos u otras reuniones científicas o enviados para su consideración a otra revista, corresponderá mencionarlo. Los trabajos deberán presentarse escritos en tipografía Arial 12, a doble espacio, en hoja A4 con márgenes de por lo menos 25 mm. El trabajo, cuyas páginas estarán enumeradas en forma consecutiva comenzando por la portada, deberá ser acompañado de una carta de solicitud de publicación dirigida al Comité Editor. Cuando se reproduzca material previamente publicado o se presenten fotografías que puedan identificar a personas, se acompañarán de la debida autorización. El archivo se enviará por e-mail a: sad@fibertel.com.ar.

### ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

**1. Portada.** En la portada deberá constar: **a)** el título del artículo, que deberá ser conciso e informativo; en español e inglés. **b)** nombre y apellido de cada autor, con su(s) rango(s) académico(s) y cargo(s) institucional(es). **c)** nombre del (los) Departamento(s) e Institución(es) donde el trabajo fue realizado. **d)** nombre, dirección, teléfono y fax del autor responsable. **e)** fecha de envío.

**2. Resumen y palabras-clave.** En la segunda página deberán figurar los resúmenes (*abstract*), en español y en inglés. En el resumen se mencionarán:

- Los objetivos del estudio o la investigación.
- Los procedimientos básicos: selección de sujetos experimentales o animales de laboratorio, métodos observacionales o analíticos.
- Los principales descubrimientos (si es posible, habrá que proporcionar datos específicos y su correspondiente significación estadística).
- Las primeras conclusiones.

Se deberán destacar los aspectos más novedosos e importantes del estudio o las observaciones. Los resúmenes no excederán las 250 palabras. A continuación del resumen habrá que proporcionar (e identificar como tales) entre 3 y 5 palabras-clave (*key words*), en español e inglés que ayudarán en la clasificación del artículo en un índice de referencia sistemático. Deberán utilizarse términos aceptados en la lista de los "Medical Subject Headings" (MeSH) de Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Se sugiere validar a las palabras clave por el índice de descriptores de Ciencias de la Salud coordinado por BIREME (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>).

**3. Texto propiamente dicho.** El texto deberá dividirse en: introducción, métodos, resultados, discusión y conclusiones. Si se trata de artículos extensos, se podrán colocar subtítulos dentro de alguna de estas partes con el fin de organizar más claramente su contenido.

**Introducción.** Deberá figurar el objetivo del artículo y una síntesis de los resultados y conclusiones previas sobre el tema.

**Métodos.** Se describirán los criterios según los cuales se ha efectuado la selección de los sujetos de observación o experimentales. Se identificarán los métodos, las técnicas y los procedimientos previos utilizados con suficiente detalle como para que otros puedan reproducir los resultados. Se especificarán las referencias a los métodos ya establecidos y se darán referencias y descripciones breves cuando se trate de métodos que, a pesar de haber sido publicados, no resulten suficientemente conocidos. Habrá que describir los métodos nuevos o aquellos que hayan sufrido modificaciones importantes, aclarando por qué se los emplea y evaluando sus alcances. Deberán identificarse en forma precisa todas las drogas y sustancias químicas usadas, incluyendo: nombre genérico, dosis y vía de administración. Deberá incluirse la metodología estadística.

**Resultados.** Deberán presentarse siguiendo una secuencia lógica, tanto en el texto como en tablas e ilustraciones. Las tablas y los gráficos deberán estar titulados y con los contenidos detallados. El texto no deberá repetir datos que aparezcan en tablas e ilustraciones.

**Discusión.** Se destacarán los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que se siguen de ellos. No se repetirán en detalle datos que hayan aparecido en la introducción, métodos o resultados. Se incluirán en la discusión los alcances y limitaciones de los descubrimientos realizados, indicando su interés para investigaciones futuras. Se establecerán nuevas hipótesis sólo cuando estén garantizadas. Será posible incluir aquellas recomendaciones que se consideren apropiadas. Todas las mediciones hematológicas y de química clínica deberán comunicarse según lo establece el Sistema Internacional de Unidades. Deberán usarse solamente las abreviaturas estándares. El término completo deberá proceder al primer empleo de cada abreviatura, a menos que se trate de unidades estándar de medida.

**4. Referencias.** Deberán estar numeradas en forma consecutiva siguiendo el orden en que aparecen en el texto, las tablas y las leyendas. Las referencias se identificarán con números arábigos.

Se empleará la modalidad de los ejemplos que se ofrecen a continuación, basada en los diseños que se usan en el Index Medicus. Los nombres de publicaciones periódicas deberán abreviarse de acuerdo con lo que establece el Index Medicus. El autor deberá confrontar todas las referencias con los documentos originales.

Ejemplos: **1)** Artículo de revista típico (se indicarán los autores, si hubiera más de tres, sólo se mencionarán los tres primeros y se agregará et al.): Goate AM, Haynes AR, Oweri MJ, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease in chromosome 21. *Lancet* 1988; 1:352-5. **2)** Libro: Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment, 2nd Rev. Ed. London: S. Paul, 1986. **3)** Capítulo de libro: Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al (Editores). *Harrison Principios de Medicina Interna*. Vol 2. 18va Ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 3145-3161. **4)** Trabajo presentado en un congreso o reunión académica: Rivarola JE, Llambras M. La cirugía infantil en la Argentina. *Actas del 1 Congreso Argentino de Cirugía Infantil*, Buenos Aires, 22 nov 1960.

Para resolver casos particulares se consultarán los "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

**5. Tablas.** Las tablas se presentarán en hojas separadas y escritas a doble espacio, numeradas en forma consecutiva en el orden que determina la primera referencia dentro del texto; cada una deberá ir acompañada de un pequeño título. Cada columna tendrá un encabezamiento corto. El material explicativo irá en notas al pie. En las notas al pie, además, habrá que explicar las abreviaturas no convencionales que aparezcan en cada tabla.

**6. Ilustraciones.** Las figuras serán dibujos profesionales o fotografías. Las fotografías deberán ser nítidas y preferentemente en diapositiva original (en alta resolución, pegadas en el Word y enviadas por separado en formato JPG). Las letras, los números y los símbolos deberán ser claros y de tamaño suficiente como para que al reducirlos para su publicación, resulten legibles. Los títulos y las explicaciones detalladas irán en las leyendas de las ilustraciones y no sobre las ilustraciones mismas. Cada figura deberá llevar pegada en su reverso una etiqueta donde se indique su número, el nombre del autor y una flecha que señale la parte superior. Las fotomicrografías deberán tener marcadores de escala incluidos. Los símbolos, flechas o letras usados en las fotomicrografías tendrán que contrastar con el fondo. Las ilustraciones irán numeradas en orden consecutivo de acuerdo con el orden en que se las cita por primera vez en el texto. Si se trata de una fotografía que ya ha sido publicada, se agradecerá a la fuente original y se adjuntará un permiso escrito del poseedor del *copyright* autorizando la reproducción del material. Las leyendas para las ilustraciones deberán estar escritas a doble espacio, en página separada, con los números arábigos correspondientes a las ilustraciones. Cuando se usen símbolos, flechas, números o letras para señalar partes de las ilustraciones, habrá que identificarlos y explicarlos con claridad en la leyenda, así como aclarar la escala y el método de tinción en las fotomicrografías.

**Envío de trabajos.** El envío deberá realizarse en forma electrónica con la carta de solicitud al Comité Editor. Todo esto irá acompañado de una carta firmada por todos los coautores, en la que se incluirá: **a)** información acerca de si el trabajo ha sido previamente presentado en Congresos, Reuniones de Investigación, etc., o enviado para su consideración a otra revista. **b)** aclaración de que el trabajo ha sido leído y aprobado por todos los autores. **c)** nombre, dirección y número telefónico del autor responsable de comunicarse con los otros para la revisión de las pruebas.

**Aspectos éticos-regulatorios.** Tal como se establece en la Declaración de Helsinki (punto 23, <http://www.wma.net/es/30publicaciones/10policies/b3/>), todos los estudios de investigación médica en seres humanos, sin importar su carácter experimental u observacional, incluyendo la investigación del material humano y de información identificable, deberán presentarse para su consideración, comentario, consejo y aprobación al Comité de Ética pertinente antes de iniciar el estudio. En la presentación de casos clínicos se deberá solicitar el consentimiento informado para la publicación de información personal. Si se trata de un estudio relacionado con el uso de fármacos, dispositivos, insumos o cualquier otro elemento con valor económico o el estudio recibió algún tipo de subvención parcial o total de un tercero (Universidad, Fundación, industria farmacéutica u otro) deberá incluirse la carta correspondiente de conflicto de interés. Estos requisitos son indispensables para comenzar el proceso de revisión de un artículo enviado a la Revista de la SAD. Los estudios realizados con animales de experimentación deberán contar con la aprobación del Comité de Bioética institucional correspondiente.

**Procedimiento de selección.** Todos los artículos presentados serán sometidos a una revisión preliminar en la que se determinará si el artículo se enmarca en los objetivos, la política editorial y las normas de la revista. Si el artículo es aceptado en la instancia de preevaluación, los autores serán notificados y se enviarán los originales a dos o más revisores externos y/o revisores *ad hoc* para su evaluación externa. Este envío se realizará con el resguardo de confidencialidad correspondiente, para lo cual tanto los evaluadores como los autores desconocerán sus respectivas identidades. Sobre la base de las opiniones emitidas por los revisores externos, los artículos podrán ser aceptados para su publicación, rechazados, o bien su publicación puede quedar supeditada al cumplimiento por parte de los autores de las modificaciones solicitadas por los evaluadores. Cuando se soliciten modificaciones, los autores deberán reelaborar sus trabajos y presentarlos en el plazo indicado para ser evaluados nuevamente.

**Corrección de pruebas.** En caso de que el trabajo sea aprobado, se remitirá nuevamente al autor para que ajuste el texto a las eventuales observaciones sugeridas. El autor devolverá el trabajo de acuerdo con las especificaciones de este reglamento, antes de los 10 días de su recepción. La Redacción se reserva el derecho de la corrección sintáctica y ortográfica de los trabajos.

## INNOVACIONES EN DIABETES MELLITUS TIPO 1

Durante más de 2.000 años la diabetes mellitus fue considerada una enfermedad devastadora y mortal. A través de los siglos y desde las primeras descripciones de la enfermedad en el Papiro de Ebers se fue obteniendo una mayor precisión sobre sus síntomas y fisiopatología. Desde el descubrimiento y la aplicación de la insulina en la Universidad de Toronto, realizado por los investigadores Banting, Macleod, Best y Collip durante 1921-1922, pocas drogas han sido tan nobles y efectivas en el tratamiento específico de una enfermedad como lo ha sido la insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1)<sup>1</sup>.

Acompañando los grandes avances de la medicina de nuestra era, el tratamiento de la DM1 se ha ido desarrollando y perfeccionando de manera de imitar lo más adecuadamente posible la fisiología normal del páncreas endocrino, con el objeto de prevenir y retardar las complicaciones crónicas de la enfermedad y más importante aún, brindar la mejor calidad de vida a las personas con diabetes<sup>1</sup>. El siglo XX y los comienzos del siglo XXI nos han tenido tanto de espectadores como también de artífices de la evolución en el tratamiento de la diabetes. Desde la síntesis de la insulina NPH (Hagedorn, 1936) hasta la aparición de los nuevos análogos de larga duración, desde la utilización de la insulina cristalina hasta la generación de los últimos análogos ultrarrápidos<sup>2</sup>, pasando por nuevas maneras de infundir insulina en el tejido celular subcutáneo<sup>3</sup>, asociados a la mejoría en los métodos de medición de glucemia (glucómetros de mayor exactitud, maneras novedosas de monitorear la glucemia en tiempo real etc.)<sup>4</sup>, nos ha sido posible en las últimas décadas lograr que nuestros pacientes alcancen una mejoría en los parámetros de control metabólico de la enfermedad (mejores niveles de HbA1c, menor tasa de hipoglucemias, menor variabilidad glucémica).

En la actualidad debemos asumir que si bien nos queda un largo camino para encontrar una cura para la DM1 debido a los múltiples mecanis-

mos implicados en la enfermedad (inmunológicos, inflamatorios, citotóxicos, etc.)<sup>5</sup>, los últimos conocimientos sobre la fisiopatología y el mecanismo de daño a nivel de la célula beta nos llevan hacia el desarrollo de novedosos avances terapéuticos, apareciendo en el horizonte innovaciones en campo del tratamiento biológico de la diabetes, a través del trasplante de páncreas y células madre, trasplante de islotes, transdiferenciación fibroblástica<sup>6,7</sup>, etc. Las "terapias biológicas en DM1" emergen como un posible tratamiento alentador.

Para finalizar, las innovaciones en el campo de la tecnología han acompañado también la evolución en el tratamiento de la DM1, y en la actualidad, el mundo tecnológico nos abre sus puertas con tratamientos como el páncreas artificial<sup>8</sup>, haciéndonos partícipes de esta nueva era "tecnológica" a la que tanto los médicos como los pacientes deberemos adaptarnos, afianzando nuevos conocimientos a través del aprendizaje permanente.

Las demandas surgidas tanto desde el nivel médico como desde nuestros pacientes referidas al conocimiento y a los cuestionamientos sobre los aspectos más novedosos en el tratamiento de la DM1 han determinado que, junto al Comité de Graduados en Diabetes de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), hayamos elegido "Innovaciones en Diabetes Tipo 1: Nuevos Medicamentos. Innovaciones Tecnológicas y Nuevos Tratamientos Biológicos" como tema central de las "XVI Jornadas de Graduados en Diabetes" realizadas en la Ciudad de Buenos Aires en octubre de 2015. Dichas Jornadas se celebran cada dos años, teniendo como participantes a médicos egresados de la Escuela de Diabetes de la SAD, con representantes de casi todas las provincias de Argentina.

Junto a un brillante Panel de Expertos invitados y gracias a la colaboración y participación invaluable de los médicos graduados en diabetes formados en la SAD presentamos en este número especial un resumen de los temas desarrollados en dichas Jornadas.

Nuestras palabras finales son para a la Sociedad Argentina de Diabetes, el Comité de Graduados en Diabetes y el Comité Editorial de la SAD

agradeciendo enormemente esta valiosa oportunidad de compartir nuestro trabajo con ustedes.

***Dra. María Laura Pomares***

Coordinadora Comité de Graduados  
de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD)

***Dr. Alejandro De Dios***

Secretario Comité de Graduados de la SAD

## REFERENCIAS

1. Atkinson MA, George S. Eisenbarth 1947-2012, In Memorial. *Diabetología* 2013, 56: 435- 438.
2. Thomas D, Jan BO. New insulins and insulin therapy. *Diabetes Technology & Therapeutics*; 2014 16, S1:34- s43.
3. Weisserg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 26:1079-1087, 2003.
4. Langendam M, Luijck YM, Hooft L, et al. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 Jan 18.
5. Atkinson MA, Von Herrat M, Powers AC, et al. Current concepts on the pathogenesis of type 1 diabetes: considerations for attempts to prevent and reverse the disease. *Diabetes Care* 2015, 38: 979- 988.
6. Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas transplant outcomes for United States and non United States cases as reported to the United Network for Organ Sharing and the International Pancreas Transplant Registry as of December 2011. *Clin. Transpl.* 23-40 (2012).
7. Pereyra-Bonnet F, Gimeno ML, Argumedo NR, Ielpi M, Cardozo JA, Giménez CA, Hyon SH, Balzaretti M, Lorensi M, Fainstein-Day P, Litwak LE, Argibay PF. Skin fibroblasts from patients with type 1 diabetes (T1D) can be chemically transdifferentiated into insulin-expressing clusters: a transgene-free approach. *PLoS One.* 2014 Jun 25; 9(6):e10036.
8. Kowalski A. Pathway to artificial pancreas systems revisited: moving downstream. *Diabetes Care.* 2015. 38:1036-1043.

## MESA 1: NUEVOS MEDICAMENTOS EN DIABETES MELLITUS TIPO 1

**Experto invitado:** Dr. León E. Litwak

**Coordinadora:** Carolina Gómez Martín

**Secretaria:** Natalia Garrido

**Integrantes:** Carolina Gómez Martín, Natalia Garrido, Karina Koleff, María Estela Canda, Mariana Andrea Burgos, Natalia Bertollo, Gabriela Scality, Mónica Andrea Blanco, María Laura Calvo, Diego Andrés Weidenbach, Santiago Bruzzone, Daniel Dionisi, Santiago de Loredo

### Conflictos de intereses

Dr. León E. Litwak: Consultor y disertante de los laboratorios NovoNordisk, AstraZeneca, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim y Janssen-Cilag.

El resto de los autores no declara conflictos de intereses.

### TEMARIO

¿Hacia dónde va la investigación? ¿Cuáles son los puntos débiles de los medicamentos actuales?  
¿Qué características deben tener los nuevos medicamentos?

#### 1. NUEVAS INSULINAS

- Insulina degludec
- Insulina degludec-aspártica
- Insulina glargina U-300
- Insulina PEG-lispro
- Insulina inhalada (Afrezza®)
- Insulinas asociadas a hialuronidasa recombinante
- Insulinas conjugadas con ácido fenilborónico (PBA)
- Otras

#### 2. MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN DM2 Y SU POTENCIAL APLICACIÓN EN DM1

- Metformina
- Análogos del GLP-1
- Inhibidores de la DPP4
- Inhibidores de los SGLT2
- Pramlintide
- Otras

### INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de la insulina han sido numerosos los avances en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Dichos avances tienen como objetivo fundamental lograr un estricto control metabólico, pues tal y como lo ha demostrado el DCCT<sup>1</sup>, es el camino para evitar o retardar la aparición de las complicaciones crónicas. En décadas pasadas, el conocimiento de la

patogénesis y la historia natural de la DM1 ha crecido sustancialmente, en particular con respecto a su heterogeneidad y epidemiología. A pesar de las numerosas investigaciones, no es posible hasta la fecha prevenir o curar la DM1, sin embargo el avance en el desarrollo de nuevos tratamientos es constante. Las formulaciones de insulina disponibles en la actualidad ayudan al paciente con DM1 a manejar la enfermedad a lo largo de su vida, aunque el perfil fisiológico continúa siendo distinto del que se obtiene con la insulino terapia, persistiendo como efectos adversos limitantes de la intensificación del tratamiento las hipoglucemias y el aumento de peso.

¿Qué nos depara el futuro? A continuación, se describen las características de los principales tratamientos de reciente aprobación y en consecuencia, poco extendidos como así otros que aún no son de aplicación en la práctica diaria pues se encuentran en período de investigación.

#### 1. NUEVAS INSULINAS

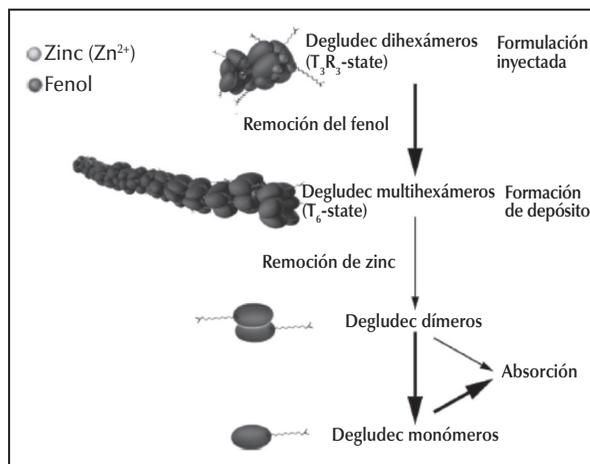
El tratamiento con insulina en DM1 representa un desafío tanto para los pacientes como para los médicos, siendo la hipoglucemia y las fluctuaciones de la glucosa y el impacto sobre el peso sus principales limitantes. Debido a ello, se buscan desarrollar nuevas moléculas que mediante modificaciones en su estructura o la asociación con otros compuestos consigan un perfil de acción estable y predecible, similar al de la insulina endógena, minimizando así sus efectos indeseables.

##### A) INSULINA DEGLUDEC

La insulina degludec (IDeg) es un análogo de

insulina con un perfil de acción ultralento y estable que fue aprobado por la European Medicines Agency (EMA, Agencia Europea de Medicamentos)<sup>2</sup>, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)<sup>3</sup> y recientemente en los Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos)<sup>4</sup>. Degludec se comercializa en Argentina desde 2014 con el nombre de Tresiba®.

Su estructura conserva la secuencia de la insulina humana con la excepción de la delección de treonina en la posición B30 y la adición de un ácido graso de 16 carbonos unido a la lisina en posición B29 por medio de un enlace con el ácido glutámico. En la formulación farmacéutica, se encuentra en forma de dihexámeros solubles y estables gracias a la presencia de fenol y zinc. Tras su administración subcutánea se produce la difusión del fenol, lo que permite generar un depósito soluble de multihexámeros. A partir de la dispersión paulatina del zinc, se produce una liberación gradual de monómeros activos desde los extremos de dichas cadenas, con un pasaje a la circulación de forma lenta y sostenida en el tiempo<sup>5,6</sup>(Figura 1).

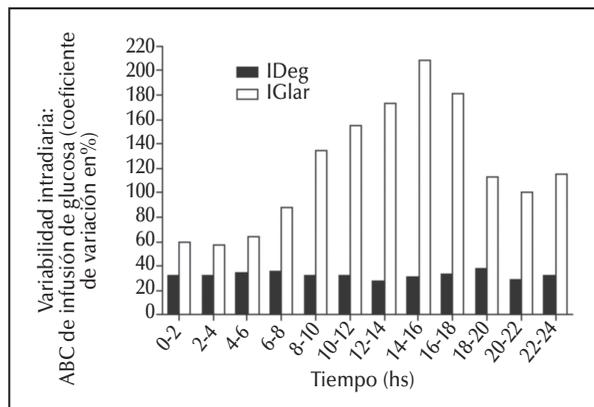


**Figura 1:** Mecanismo de absorción de la insulina degludec. Adaptado de Aye MM, Atkin SL. Patient safety and minimizing risk with insulin administration-role of insulin degludec. Drug, Healthcare and Patient Safety. 2014; 6: 55-67.

### Farmacocinética y farmacodinámica

Estos cambios confieren a la molécula un perfil farmacocinético plano y estable, con una vida media aproximada de 25 hs y una duración de acción superior a las 42 hs<sup>7</sup>. Con una inyección diaria se logra el estado de equilibrio a los tres días de co-

menzado el tratamiento<sup>8</sup>. La aplicación de IDeg en diferentes regiones del cuerpo (brazo, abdomen o muslo) no afecta su absorción ni la duración de su acción<sup>9</sup>. Heise et al. demostraron, utilizando la técnica del clamp euglicémico en 52 pacientes adultos con DM1, que IDeg presenta una variabilidad intradiaria cuatro veces inferior a la de la glargina<sup>10</sup> (Figura 2). Circula unida a proteínas plasmáticas (albúmina) en un 99% y se degrada en el receptor de insulina. Tiene una afinidad por el receptor IGF-1 menor al de la insulina humana y por lo tanto su potencial mitogénico es bajo<sup>11</sup>.



**Figura 2:** Variabilidad intradiaria de IDeg en comparación con IGLar alcanzado el estado estacionario. En: Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady state conditions in type 1 diabetes. Diabetes Obes. Metab. 2012;14: 859-864.

### Eficacia y seguridad

La serie de estudios BEGIN fue un programa de ensayos clínicos de fase III que incluyó un total de 11.000 pacientes, utilizando insulina glargina (IGlar) como comparador. De los nueve estudios que integraron el programa, dos estuvieron dirigidos a evaluar la eficacia y la seguridad de la IDeg en un número total de 1.122 pacientes con DM1<sup>12,13</sup>.

En el estudio BEGIN Basal-Bolus Type 1<sup>12</sup>, con 629 pacientes y 52 semanas de duración, IDeg alcanzó el criterio de no inferioridad en el control glucémico medido por la concentración de HbA1c cuando se la administró como parte de un régimen basal bolo junto a insulina aspártica. El porcentaje de pacientes que alcanzó un nivel de HbA1c menor a 7% fue similar en ambos grupos de tratamiento (40% con IDeg y 43% con glargina). En cuanto a las hipoglucemias totales no hubo diferencias entre los grupos. En lo que respecta a las hipoglucemias noc-

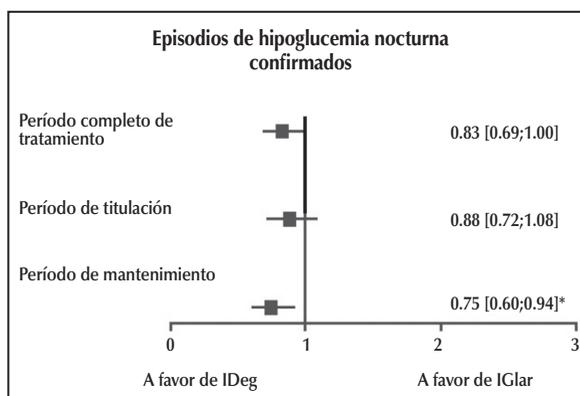
turnas, IDeg demostró una reducción del 25% (4,41 vs 5,86 episodios por paciente-año;  $p=0,021$ ). En relación al peso, IDeg no demostró beneficios frente a IGlar: 1,6 kg contra 1,8 kg de incremento de peso respectivamente tras 52 semanas de tratamiento.

El estudio BEGIN Flex 1<sup>13</sup> evaluó la eficacia y seguridad de dos esquemas de dosificación flexible. En la primera etapa de 26 semanas se estudió un esquema "flexible forzado" que evaluaba los efectos de la variación de extrema horarios, utilizando intervalos fijos de inyecciones de 8 y 40 hs; y una segunda etapa "flexible libre" también de 26 semanas, en la que los pacientes podían administrarse la insulina una vez al día a intervalos variables entre 8 y 40 hs. Al final del estudio, ni los valores de HbA1c ni el número de hipoglucemias nocturnas difirieron entre las dosis flexibles y fijas de insulina.

Ratner et al. realizaron un metaanálisis incluyendo todos los estudios de fase III realizados con IDeg. Específicamente en los pacientes con DM1 encontraron una reducción significativa del número de hipoglucemias nocturnas luego de las 16 semanas de iniciado el tratamiento (período de mantenimiento)<sup>14</sup> (Figura 3).

Por otro lado, ante un evento hipoglucémico IGlar como IDeg provocan respuestas sintomáticas y cognitivas similares, pero a pesar de una mayor respuesta endocrina con esta última, el tiempo de recuperación entre ambas no difiere<sup>15</sup>.

Cabe señalar que la insulina degludec fue aprobada en nuestro país para su administración en niños a partir del año de edad<sup>16</sup>. En un estudio publicado por Thalange et al., que incluyó 350 pacientes con edades de entre 1 y 17 años, IDeg alcanzó el criterio de no inferioridad en el control glucémico frente a insulina detemir (IDet), con una disminución significativa de la dosis diaria de insulina: 0,38 U/kg (IDeg) contra 0,55 U/kg (IDet), así como de los episodios de hiperglucemia con cetosis; no se detectaron diferencias significativas en las tasas de hipoglucemia registradas en ambos grupos<sup>17</sup>.



**Figura 3:** Tasa de hipoglucemias nocturnas confirmadas (IDeg/IGlar) e intervalo de confianza 95%. Adaptado de Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2013; 15:175-84 y Vora J, Cariou B, Evans M, et al. Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 109:19-31.

### Dosis de inicio y titulación

En pacientes en tratamiento con IGlar una vez al día se recomienda iniciar IDeg unidad a unidad. En aquellos con dos dosis de insulina basal o con un nivel de HbA1c <8% se debería considerar una reducción del 20%<sup>18</sup>. Resulta importante advertir al paciente que las glucemias pueden ser más elevadas en los primeros tres a cinco días de realizado el cambio de insulina hasta que la IDeg llegue a su estado de equilibrio. Asimismo, a medida que los niveles de IDeg se estabilizan, algunos pacientes pueden experimentar una progresiva (y en algunos casos marcada) reducción de los requerimientos de insulina prandial, especialmente antes del desayuno.

La titulación de la dosis se debe realizar una vez por semana, tomando en cuenta las glucemias en ayunas de los últimos dos-tres días y en base a los objetivos de cada paciente, aumentando o reduciendo dos unidades<sup>18</sup>.

Si bien IDeg se caracteriza por permitir cierta flexibilidad en los horarios de aplicación, como se ha comentado anteriormente, se aconseja mantener un horario fijo, evitando la aplicación en intervalos menores a 8 hs. En caso de omisión de una dosis, se recomienda aplicarla tan pronto como se advierta la situación<sup>19</sup>.

## **Indicaciones:**

### **¿qué pacientes podrían beneficiarse?**

Dada las propiedades antes mencionadas, podrían beneficiarse:

- Pacientes que requieran un intervalo de dosificación flexible, por ejemplo personas con horarios de trabajo rotativos o que viajen con frecuencia a zonas con husos horarios distintos<sup>19</sup>.
- Adultos mayores y niños que presentan mayor riesgo de hipoglucemia por múltiples factores o que dependen de un tercero para la aplicación.
- Pacientes con gran variabilidad glucémica, hipoglucemias nocturnas o ante hiperglucemias hacia el final del intervalo de dosis con IGLar.

### **Situaciones especiales**

Está autorizada para el uso en pacientes con insuficiencia hepática o renal, con estrecho monitoreo glucémico. En éstos, no requeriría ajuste de dosis<sup>20</sup>.

En adultos mayores, IDeg resultaría en una tasa menor de hipoglucemias frente a IGLar, especialmente de aquellas nocturnas y severas. Un metaanálisis, realizado en base a siete ensayos clínicos aleatorizados entre los que se encuentra la serie de estudios BEGIN, evaluó la eficacia y seguridad en individuos con DM1 y DM2 y una edad  $\geq 65$  años. En aquellos con DM1, la proporción de pacientes con hipoglucemias nocturnas fue de 69,8% para IDeg y de 82,4% para IGLar. Sin embargo, el escaso número total de pacientes con DM1 incluidos impide la realización de un análisis estadístico en este subgrupo<sup>21</sup>.

No hay evidencias hasta el momento para su uso en embarazadas.

Una de las barreras a la utilización de IDeg de manera rutinaria es su precio, pues casi duplica el valor de IGLar y quintuplica el valor de la insulina NPH. Sin embargo, en un estudio realizado en el Reino Unido que comparó el costo-efectividad de IDeg con IGLar en DM1, demostró que el tratamiento con IDeg es una opción costo-efectiva, particularmente en pacientes con hipoglucemias nocturnas o hipoglucemias no percibidas<sup>22</sup>.

### **B) INSULINA DEGLUDEC-ASPÁRTICA**

Consiste en la presentación combinando insulina degludec (70%) e insulina aspártica (30%) en una misma formulación farmacéutica. En ella, los componentes individuales no interactúan y conservan su perfil de absorción ultra largo y de acción rápida respectivamente, alcanzando su efec-

to estacionario a los dos-tres días de comenzado el tratamiento<sup>23,24</sup>. Ha sido aprobada por distintas agencias regulatorias (FDA, EMA) pero aún no está disponible en Argentina a la fecha de redacción de esta actualización.

En un ensayo clínico de fase III se comparó el uso de insulina degludec-aspártica (IDegAsp) en la comida principal e insulina aspártica en el resto de las comidas con insulina detemir asociada a insulina aspártica en todas las comidas. IDegAsp alcanzó la no inferioridad en el control glucémico y se objetivó una disminución del requerimiento en la dosis total diaria de insulina y del número de hipoglucemias nocturnas, con el beneficio de una menor cantidad de inyecciones diarias. Sin embargo, el tratamiento con IDet se asoció a una menor ganancia de peso.

Indicada para la aplicación una o dos veces al día con las comidas principales, requiere en las ingestas no cubiertas el uso de análogos de acción rápida<sup>25</sup>.

Para el inicio del tratamiento con esta combinación de insulinas se recomienda una disminución de la dosis total utilizada previamente, tal como se sugiere con IDeg. La titulación de dosis basal podría ser dificultosa debido a las variaciones de las ingestas y la actividad física, lo que podría limitar su uso.

### **C) INSULINA GLARGINA U-300**

La insulina glargina U-300 es un análogo de insulina humana de acción prolongada, diseñada a través de ingeniería genética, aprobada por la FDA<sup>26</sup> y la EMA en el año 2015 para el uso de pacientes con DM tipo 1 y tipo 2, mayores de 18 años. Aún no se encuentra disponible en Argentina.

Se trata de una insulina estructuralmente idéntica a la insulina glargina U-100, pero diluida en un tercio de volumen (300 U=1 ml). Al igual que ésta, la U-300 posee un pH de 4 que al tomar contacto con el pH de 7 a nivel subcutáneo precipita. Por su característica de mayor concentración, se forma un depósito más denso (hexámero) y menos accesible para la degradación por parte de las peptidasas, resultando en una liberación lenta de los monómeros, determinando sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

### **Farmacocinética y farmacodinámica**

Numerosos estudios compararon la insulina glargina U-300 con la U-100 mediante la técnica del *clamp* euglucémico para determinar su farmacocinética y farmacodinámica, y demostraron un

perfil de concentración plasmática de insulina plano y más prolongado que su predecesor, con baja fluctuación a lo largo del día. A su vez se observó menor variabilidad intraindividual, es decir, una alta reproducibilidad del perfil glucémico en días sucesivos en un determinado paciente<sup>27,28,29,30,31</sup>. Su comienzo de acción es a las 6 hs de la aplicación subcutánea, alcanzando la concentración máxima plasmática a las 12 hs y declinando su actividad a las 36 hs. Posee dos metabolitos M1 (21 A-Gly) y M2 (21 A-Gly Des 30 BThr), siendo el primero también responsable de la mayor duración de acción y un perfil más plano de la insulina<sup>32,33,34</sup>.

### Seguridad y eficacia

La seguridad y eficacia de la insulina glargina U-300 fue evaluada a través de seis estudios multicéntricos de fase III (EDITION PROGRAM), que incluyeron más de 3.500 pacientes de diversas poblaciones y zonas geográficas, mayores de 18 años, con DM tipo 1 y tipo 2. De éstos, el EDITION 4<sup>35</sup> y el EDITION JAPAN 1<sup>36</sup> fueron realizados en pacientes con DM1.

Todos los estudios fueron de no inferioridad, abiertos y realizados a seis meses, comparando la insulina glargina U-300 vs la U-100 y tuvieron como objetivo principal la modificación de la A1c. Entre sus objetivos secundarios, se encontraban el número de episodios hipoglucémicos nocturnos y durante todo el día, la dosis basal y total de insulina, la variabilidad glucémica, la modificación de la glucemia en ayunas y la ganancia de peso.

En el EDITION 4 (N=549) la glargina U-300 demostró una acción no inferior a U-100 respecto de la disminución de la A1c y el control glucémico, una menor ganancia de peso (500 grs), iguales efectos adversos y un requerimiento mayor de insulina, independientemente del momento de aplicación (mañana o noche). La glucemia en ayunas fue más baja en la rama de U-300, atribuida a su duración mayor a 24 hs. Se reveló además una reducción de los episodios de hipoglucemia nocturna del 31% (RR 0,69, CI 95%; 0,53-0,91) en las primeras ocho semanas, sin diferencias entre ambas insulinas para el período siguiente y hasta los seis meses<sup>35</sup>.

De forma similar, en el estudio EDITION JAPAN 1 (N=228), Matsushita et al. demostraron que con la U-300 hubo una reducción de los episodios de hipoglucemia nocturna (RR 0,85, CI 95%; 0,73-0,99), siendo esta diferencia mayor durante las primeras ocho semanas del estudio y con un 29% menos

de episodios hipoglucémicos. Ambos estudios no demostraron diferencias significativas en los episodios de hipoglucemia durante todo el día<sup>36</sup>.

En conclusión, la glargina U-300 parece ser una nueva y prometedora alternativa de insulina basal para pacientes con DM1, ya que por su perfil plano y prolongado presenta la misma efectividad que sus pares, con una menor variabilidad glucémica e intraindividual, menos episodios de hipoglucemias nocturnas y menor ganancia de peso, a pesar de requerirse una mayor dosis de insulina. Además permitiría una mayor flexibilidad en el horario de aplicación (diurno o nocturno), lo que podría mejorar la adhesión al tratamiento<sup>37,38,39</sup>.

### D) INSULINA PEG-LISPRO (BIL, LY2605541)

La insulina PEG-lispro, también llamada BIL o LY2605541, es un nuevo análogo de insulina de acción prolongada. Consta de insulina lispro unida de forma covalente en la lisina de posición B28 a un resto de polietilenglicol (PEG) de 20 kDa, lo que le otorga un mayor tamaño hidrodinámico. Esto retarda su absorción subcutánea y reduce su depuración renal prolongando, por lo tanto, la duración de su acción<sup>40</sup>.

### Farmacocinética y farmacodinámica

La insulina PEG-lispro presenta un perfil de acción con pequeñas fluctuaciones de pico a valle, lo que sugiere la posibilidad de una menor variabilidad glucémica. Presenta una vida media de dos a tres días (36 hs) y tras su inyección subcutánea alcanza el estado de equilibrio en siete a 10 días<sup>41,42,43</sup>. Se ha especulado que el mayor tamaño funcional de la molécula podría influir en la distribución en los tejidos, llevando a un modo de acción hepato-selectivo. En un estudio comparativo con insulina glargina realizado en sujetos sanos se compararon los efectos en la producción endógena de glucosa y las tasas de eliminación de glucosa. En el mismo, se estableció que la insulina PEG-lispro poseería una menor eficacia en los tejidos periféricos insulinosensibles, como el tejido adiposo, y una relativa mayor concentración hepática, pues este último, al poseer sinusoides con endotelio fenestrado, habilitaría el pasaje de la gran molécula con mayor facilidad. Esto permitiría imitar la fisiología normal, donde el hígado se expone a mayores concentraciones de insulina que los tejidos periféricos. Queda determinar si esto se mantiene durante la administración subcutánea

nea a largo plazo. Por otra parte, los efectos sobre la contrarregulación ante la hipoglucemia, el metabolismo de los lípidos y el contenido lipídico hepático deben ser explorados con más detalle<sup>44,45</sup>.

### **Seguridad y eficacia**

Se compararon los efectos de PEG-lispro y glargina en un régimen basal-bolo en 137 pacientes con diabetes tipo 1. Éstos fueron asignados a colocarse antes del desayuno PEG-lispro o glargina más insulina rápida en las comidas durante ocho semanas, cruzando luego los tratamientos por ocho semanas adicionales. La variabilidad glucémica en ayunas y la A1C fueron menores con PEG-lispro. A su vez, la dosis de insulina prandial se redujo con PEG-lispro y aumentó con glargina. A pesar de ello, PEG-lispro se asoció con una disminución del peso corporal (-1,2 kg promedio), mientras que glargina a un aumento del mismo (0,7 kg promedio). Por otro lado, si bien la tasa de hipoglucemia global fue mayor con el nuevo análogo, el número de hipoglucemias nocturnas fue un 25% menor con PEG-lispro en relación a glargina. Como efectos adversos, se han reportado ligeros aumentos en la presión arterial sistólica y diastólica, leve incremento de enzimas hepáticas a predominio de GPT, elevación del colesterol LDL y triglicéridos con descenso del HDL<sup>41</sup>. A la fecha, se aguarda la publicación de los estudios IMAGINE 1, 3 y 7, una serie de ensayos clínicos randomizados y aleatorizados que compara la seguridad y eficacia de este nuevo análogo basal con insulina glargina en pacientes con DM1.

### **E) INSULINA INHALADA (AFREZZA®)**

En la actualidad, el principal tratamiento de la DM1 se basa en la administración subcutánea de insulina, ya sea por medio de múltiples inyecciones diarias o a través de sistemas de infusión continua. Esta vía de administración de la hormona, además de ser errática, suele ser dolorosa o al menos molesta para muchos pacientes. Diversos han sido los esfuerzos que históricamente se han hecho al buscar nuevas vías de suministro de insulina, más fisiológicas, prácticas y predecibles. En este sentido, con el objetivo de disminuir el número de inyecciones diarias y mejorar así la calidad de vida del paciente es que se ha desarrollado la insulina inhalada.

La insulina technosphere (IT) aprobada para su comercialización por la FDA<sup>46</sup> en junio de 2014

como insulina ultra-rápida, consiste en un polvo compuesto por micropartículas formadas por insulina recombinante humana y un excipiente inerte, la fumarildicetopiperazina (FDKP). El producto formado por la IT, el dispositivo de administración denominado Gen2inhaler y los cartuchos que contienen la insulina son los componentes del producto comercial registrado bajo el nombre de Afrezza<sup>®47</sup>. Ésta no es la primera insulina disponible por vía inhalatoria. En el año 2006 la FDA<sup>48</sup> aprobó la insulina Exubera<sup>®</sup>, retirada del mercado por el fabricante en 2007 tras ser vinculada con el desarrollo de neoplasias de la vía respiratoria<sup>49</sup>.

### **Farmacocinética y farmacodinámica**

Una vez inhalado el polvo, el 60% de la droga se deposita en los pulmones, dependiendo su biodisponibilidad de la técnica inhalatoria. Ante el pH neutro del ambiente alveolar, las partículas de IT se disuelven rápidamente y la insulina recombinante humana es absorbida hacia los capilares pulmonares alcanzando el pico de concentración a los 10-15 minutos. Esto es importante pues mimetiza el primer pico de secreción de insulina observado en los individuos no diabéticos. Por este motivo, debe ser administrada dentro de los 20 minutos del inicio de la comida. La IT alcanza el máximo efecto a los 35-40 minutos y tiene una duración de acción total de 2 a 3 hs. La FDKP es absorbida por los capilares pulmonares de manera independiente y se elimina sin cambios por vía renal<sup>50,51</sup>.

### **Seguridad y eficacia**

Un metaanálisis de reciente publicación, que incluyó 12 ensayos clínicos multicéntricos, evaluó la seguridad y eficacia de la IT en 5.373 pacientes con DM1 y DM2 y sin enfermedad respiratoria de base. Aquellos que usaron insulina prandial subcutánea como comparador evaluaron la no inferioridad, mientras que los que compararon la IT con placebo inhalatorio o fármacos orales fueron diseñados para establecer criterios de superioridad. En el subgrupo de pacientes con DM1 no se encontraron diferencias significativas en la reducción de la HbA1c con respecto al tratamiento con insulina subcutánea, cumpliéndose así el criterio no inferioridad. Por otro lado, en tres estudios que evaluaron pacientes con DM1 y DM2, IT se asoció a un menor incremento de peso (diferencia neta -1,1 kg) y una menor tasa de hipoglucemias severas respecto a la insulina subcutánea (12 vs 19%). Entre los

usuarios de IT, el síntoma pulmonar más frecuente fue la tos no productiva leve dentro de los 10 minutos de producida la inhalación y predominantemente en los primeros días desde el inicio del tratamiento. En los tres trabajos que compararon a IT con inhalación de polvo placebo, la ocurrencia de tos no difirió entre ambos grupos. Respecto del efecto sobre la función pulmonar, IT se asoció a un pequeño pero consistente descenso no progresivo del  $VEF_{1,}$  comparado con el tratamiento con insulina subcutánea, aunque no difirió respecto de la inhalación del placebo. En cuanto a la ocurrencia de neoplasias pulmonares, se halló un mayor número de casos entre aquellos que recibieron IT con respecto a sus comparadores (19 casos contra 10). Sin embargo, se requiere de un tiempo de vigilancia mayor a dos años para enunciar respecto de la seguridad pulmonar. Tampoco existen datos acerca de su uso en embarazadas o niños. Debido a la falta de datos concluyentes, se sugiere evitar su uso en enfermedad pulmonar crónica, asma y tabaquismo activo. Finalmente, la calidad de vida y la satisfacción personal no difirieron entre ambas vías de administración de insulina<sup>52</sup>.

### Modo de uso

Afrezza® está indicada para el control de la glucemia postprandial, por lo que debe ser administrada al inicio de la comida o dentro de los 20 minutos de comenzada la misma. La IT proviene en cartuchos descartables de cuatro u ocho unidades, que pueden combinarse hasta alcanzar la dosis de insulina deseada. En pacientes sin insulino terapia previa se recomienda iniciar tratamiento con un cartucho de cuatro unidades previo a cada comida. En aquellos tratados previamente con premezclas de insulina se debería iniciar con un 50% de la dosis total de insulina dividida en las tres comidas principales. El 50% restante debe ser administrado como insulina basal<sup>51</sup>.

En conclusión, la IT debería reservarse para aquellos pacientes adultos sin enfermedad pulmonar previa o tabaquismo activo y que de otro modo retrasarían la intensificación de su esquema de insulina al resistirse a incrementar el número de inyecciones diarias. Dichos pacientes deberán ser capaces de tolerar la posible tos transitoria y cumplir con los controles respiratorios necesarios<sup>52</sup>. Se desaconseja su uso en embarazadas.

### F) INSULINAS ASOCIADAS A HIALURONIDASA RECOMBINANTE

Uno de los factores que alteran la biodisponibilidad de las insulinas inyectadas por vía subcutánea es la variabilidad en la cuantía y en la velocidad de absorción tras la inyección. Entre las novedades en el tratamiento de la DM1 se encuentra la coadministración de insulinas rápidas (cristalina, aspártica o lispro) con una preparación inyectable de la enzima hialuronidasa obtenida por recombinación genética (rHuPH20). Esta última es una enzima neutra, soluble, pH dependiente, que actúa a nivel local y cataliza la despolimerización del ácido hialurónico, lo que permite acelerar la absorción de fármacos inyectados por vía subcutánea. La rHuPH20 ha sido aprobada como adyuvante para incrementar la absorción de otras drogas inyectadas, pero no aún con insulina<sup>53</sup>.

### Farmacocinética y farmacodinámica

Se ha publicado un estudio realizado con el objetivo de comparar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos y la seguridad de la insulina lispro y la insulina corriente con y sin el agregado de rHuPH20, administradas antes de una comida estandarizada<sup>54</sup>. Se trata de un estudio simple ciego, que incluyó 22 pacientes con DM1 en el que se comprobó que el agregado de rHuPH20 incrementaba la absorción tanto de lispro como de insulina cristalina generando un primer pico de mayor cuantía y más precoz con respecto a las mismas insulinas administradas sin rHuPH20. Así, el pico de insulinemia se incrementó un 35% para la insulina lispro y un 66% para la corriente, y el tiempo hasta alcanzar el mismo se redujo de 49 a 30 minutos para lispro, y de 117 a 57 minutos para insulina corriente. Si bien los resultados fueron alentadores, la limitación del estudio radica en su condición de simple ciego y en el hecho de que la comida estandarizada administrada a los pacientes fue de consistencia líquida, lo que no representa una condición habitual en la vida cotidiana<sup>54</sup>.

Con el objetivo de evaluar la variabilidad intra-sujeto, se efectuó otro estudio con diseño doble ciego en grupos randomizados de voluntarios sanos. Mediante la realización de *clamps* euglucémicos se evaluó lispro o lispro+rHuPH20 e insulina cristalina o cristalina+rHuPH20. La variabilidad intra-sujeto se redujo significativamente cuando se utilizó lispro+rHuPH20, y la variabilidad individual con insulina cristalina más rHuPH20 fue similar a

la variabilidad con lispro sola. Las limitaciones de este estudio incluyen haber sido realizado en voluntarios sanos y el hecho de que se usaron concentraciones de insulina de 40 unidades/ml<sup>55</sup>.

### **G) INSULINAS CONJUGADAS CON ÁCIDO FENILBORÓNICO (PBA)**

En este grupo de insulinas, la estrategia consiste en la modificación covalente de la insulina agregándole un segmento alifático que se encuentra unido a su vez a una fracción de ácido fenilborónico (PBA). El uso de una fracción alifática, que tiene su antecedente en la insulina detemir, le otorga la capacidad de unirse a la albúmina y, de ese modo, prolonga su vida media. El PBA, en tanto, sería el elemento capaz de detectar el nivel de glucosa en el medio por su capacidad de unirse en forma reversible a este azúcar. En ratones con diabetes insulínopénica (pretratados con estreptozotocina) y sometidos a una prueba de tolerancia a la glucosa por vía intraperitoneal se ensayaron cuatro derivados de la insulina con una fracción alifática y distintos grupos asociados al ácido fenilborónico. Éstos fueron el grupo amido (ins PBA-A), el grupo fluoro (ins PBA-F), el grupo nitro (ins PBA-N) y el grupo sulfo (ins PBA-S). Como control se usó insulina LA-C14, con una estructura química similar a la de la insulina detemir. La insulina PBA-F fue la más potente en retrotraer los valores de glucemia al nivel previo a la carga. Asimismo fue la que obtuvo el menor índice de hipoglucemias al ser administrada durante el período de normoglucemia. Aunque el grado de unión a la albúmina mediado por la glucosa no pudo ser demostrado en este estudio, se cree que es el mecanismo subyacente. La liberación gradual de la insulina de la albúmina se debería a la modificación de la carga eléctrica del ácido fenilborónico inducida por la unión de la glucosa al mismo. Otra hipótesis reside en la posibilidad de que la insulina unida con PBA se ligue de manera reversible a glucoproteínas, proteínas glicosiladas, proteoglicanos o glucosaminoglicanos<sup>56</sup>.

### **H) OTRAS: PARCHES "INTELIGENTES" DE SUMINISTRO DE INSULINA SENSIBLE AL NIVEL DE GLUCOSA**

El parche "inteligente" consiste en un circuito cerrado de administración de insulina. Este sistema simula la función del páncreas y podría ofrecer un gran beneficio en la calidad de vida de los pacientes diabéticos. Se trata de un dispositivo a

modo de parche que contiene un conjunto de microagujas con vesículas cargadas de insulina junto a la enzima glucosa-oxidasa, que le otorga la capacidad de liberar la hormona en respuesta a los niveles de glucosa. Los dispositivos de este tipo previamente elaborados utilizaban matrices de materiales sensibles al pH, liberando la insulina como consecuencia de la generación enzimática de ácido glucónico. La efectividad de los mismos se veía limitada por las respuestas de amortiguación que se disparan en medios fisiológicos como respuesta al descenso del pH. Este nuevo dispositivo no utiliza como gatillo para la liberación de insulina al descenso del pH, sino la presencia de hipoxia en el medio. Así, se aprovecha la hipoxia local generada por el consumo de oxígeno de la reacción enzimática como gatillo para la rápida liberación de insulina. Para obtener esta respuesta a la hipoxia se utilizó el 2-nitroimidazol, un componente hidrófobo que puede convertirse en 2-aminoimidazol en presencia de un ambiente hipóxico mediante una reducción catalizada por nitrorreductasas como la NADPH, coenzima ampliamente distribuida en los tejidos. En resumen, en presencia de niveles de glucosa elevados en el tejido celular subcutáneo, el O<sub>2</sub> es rápidamente consumido debido a la oxidación de la glucosa por la glucosa oxidasa. El ambiente hipóxico convierte al 2-nitroimidazol hidrofóbico en 2-aminoimidazol hidrófilo lo que resulta en la disociación de las vesículas y la subsecuente liberación de insulina. Hasta el momento, este dispositivo fue puesto a prueba en ratones con diabetes insulínopénica inducida por estreptozotocina, con resultados prometedores<sup>57</sup>.

### **REFERENCIAS**

1. 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. *New Engl. J. Med.* 1993; 329:683-9.
2. European Medicines Agency. Insulin degludec. In: Summary of product characteristics; 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002498/WC500138940.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf) (acceso en Octubre 2015).
3. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/diciembre\\_2013/Dispo\\_7885-13.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2013/Dispo_7885-13.pdf).
4. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves two new drug treatments for diabetes mellitus. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm464321.htm> (acceso en noviembre 2015).
5. Thomas D, Jan BO. New insulins and insulin therapy. *Diabetes Technology & Therapeutics*; 2014 16, S1:34- s43.
6. Simo R. Nueva insulina basal de acción ultralenta: insulina degludec. *Avances en Diabetología*. 2013. 29(1):4-11.

7. Heise T, Nosek L, Böttcher SG, et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucoselowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2012;14:944-50.
8. Haahr H, Heise, T. Review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin. Pharmacokinet.* 2014; 53:787-800.
9. Nosek L, Coester HV, Roepstorff C, et al. Glucose-lowering effect of insulin degludec is independent of subcutaneous injection región. *Clin. Drug Investig.* (2014) 34:673-679.
10. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2012;14: 859-864.
11. Nishimura E, Rensen AO, Falckhansen BO, et al. Insulin degludec is a new generation ultra-long acting basal insulin designed to maintain full metabolic effect while minimizing mitogenic potential. American Diabetes Association (ADA) 70<sup>th</sup> Scientific Sessions: abstract 1406-P.
12. Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, vs insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet.* 2012, 379(9825):1489-97.
13. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: FlexT1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extensión. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:1154-62.
14. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2013;15:175-84.
15. Koehler G, Heller S, Korsatko S, et al. Insulin degludec is not associated with a delayed or diminished response to hypoglycaemia compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a double-blind randomised crossover study. *Diabetologia* 2014;57:40-9.
16. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/septiembre\\_2015/Dispo\\_7075-15.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2015/Dispo_7075-15.pdf).
17. Thalange N, Deeb L, Iotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric. Diabetes* 2015; 16: 164-176.
18. Vora J, Cariou B, Evans M, et al. Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 109:19-31.
19. Aye MM, Atkin SL. Patient safety and minimizing risk with insulin administration-role of insulin degludec. *Drug, Healthcare and Patient Safety.* 2014; 6: 55-67.
20. Kiss I, Arold G, Roepstorff C, Gammelgaard Böttcher S, et al. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Clin. Pharmacokinet* 2014; 53:175-183.
21. Christopher S, Mark WA, David OY, et al. Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials. *Drugs Aging* 2013, V 30:1009-1018.
22. Evans M, Wolden M, Gundgaard J, Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the UK. *J. Med. Econ.* 2015 Jan;18(1):56-68.
23. Heise T, Nosek L, Roepstorff C, et al. Distinct prandial and basal glucose-lowering effects of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) at steady state in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Ther.* 2014; 5:255- 265.
24. Keating G. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart: a review of their use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2013; 73:575-593.
25. Hirsch IB, Bode BR, Courreges JP, et al. Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal, with insulin aspart at other meals vs a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes: a 26-week, phase 3, randomized, open-label, treat-to-target trial. *Diabetes Care.* 2012; 35:2174-2181.
26. U.S. Food and Drug Administration. FDA. Home/DrugDatabases/Drugs@FDA/FDA-ApprovedDrugProducts/ToujeoSolostar. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/2065381bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/2065381bl.pdf).
27. Joachim T, Bergmann K, Teichert L, et al. Euglycemic clamp profile of new insulin glargine U-300 formulation in patients with type 1 diabetes (T1DM) is different from glargine U-100 (abstract). *Diabetes* 2013, 62 (suppl 1): A234.
28. Becker R, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insulin glargine 300 units. mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units.mL-1. *Diabetes Care* 2015, 38: 637-643.
29. Becker RH, Nowotny I, Teichert L, et al. Low within-and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17: 261-267.
30. Hideaki J, Masayoshi K, Atsushi A, et al. Continuous glucose monitoring during basal-bolus therapy using insulin glargine 300 U mL-1 and glargine 100 U mL-1 in Japanese people with type 1 diabetes mellitus: a crossover pilot study. *Diabetes Ther.* 2015; 6: 143-152.
31. Shiramoto M, Eto T, Irie S, et al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes. and Metabol.* 2015; 17:254-260.
32. Goldman J, White J. New insulinglargine 300 U/ml for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Annals of Pharm.* 2015, 49: 1153-1161.
33. Sutton G, Minguet J, Ferrero C, et al. U-300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2014; 14: 1849-1860.
34. Steinstraesser A, et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes Obes. and Metabol.* 2014; 16: 873-876.
35. Home P, Bergenstal R, Bolli G, et al. New insulin glargine 300 units/mL vs glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3<sup>o</sup>, open-label clinical trial (EDITION 4) (ahead of print). *Diabetes Care* 2015, 1-9.
36. Matsushita M, Koyama M, Cheng X, et al. New insulin glargine 300 U/ml: glycaemic control and hypoglycaemia in Japanese people with type 1 diabetes mellitus (EDITION JP 1) (abstract 975). *Diabetologia* 2014, 57(suppl 1): S400.
37. Riddle M, Bolli G, Ziemann M, et al. New Insulin glargine 300 units/mL vs glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014, 37: 2755-2762.
38. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemann M, et al. New insulin glargine 300 units/mL vs glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014, 37: 3235-3243.
39. Bolli G, Riddle M, Bergenstal R, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-native people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes. and Metab.* 2015, 17: 386-394.

40. Bergenstal R, Rosenstock J, Bastyr E, et al. Lower glucose variability and hypoglycemia measured by continuous glucose monitoring with novel long-acting insulin LY2605541 vs insulin glargine. *Diabetes Care* 2014; 37:659-665.
41. Sinha V, Howey D, Soon D, et al. Single-dose pharmacokinetics (PK) and glucodynamics (GD) of the novel, longacting basal insulin LY2605541 in healthy subjects (abstract). *Diabetes* 2012;61:A273.
42. Heise T, Howey D, Sinha V, et al. Steady-state pharmacokinetics (PK) and glucodynamics (GD) of the novel, longacting basal insulin LY2605541 in patients with type 2 diabetes mellitus (abstract). *Diabetologia* 2012; 55(Suppl. 1):S375.
43. Rosenstock J, Bergenstal R, Blevins T, et al. Better glycemic control and weight loss with the novel long-acting basal insulin LY2605541 compared with insulin glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 522- 528.
44. Henry R, Mudaliar S, Ciaraldi T, et al. Basal insulin peglispro demonstrates preferential hepatic versus peripheral action relative to insulin glargine in healthy subjects. *Diabetes Care* 2014; 37: 2609- 2615.
45. Moore M, Smith M, Sinha V, et al. Novel PEGylated basal insulin LY2605541 has a preferential hepatic effect on glucose metabolism. *Diabetes* 2014; 63: 494-504.
46. FDA. Aprobación de insulina Afrezza para el tratamiento de la diabetes. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm403122.htm>. (Acceso el 17/11/2015).
47. Klonoff DC. Afrezza inhaled insulin: the fastest-acting FDA-approved insulin on the market has favorable properties. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2014;8: 1071-1073.
48. FDA. FDA Approves first ever inhaled insulin combination product for treatment of diabetes. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108585.htm>. (Acceso el 17/11/2015).
49. FDA. Exubera (insulin human [rDNA origin]) Inhalation Powder September 2008. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyRelatedDrugLabelingChanges/ucm122978.htm>. (Acceso el 18/11/15).
50. Brashier DBS, Khadka A, Anantharamu T, et al. Inhaled insulin: a "puff" than a "shot" before meals. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 2015; 6: 126- 129.
51. Nuffer W, Trujillo JM, Ellis SL. Technosphere insulin (Afrezza): a new, inhaled prandial insulin. *Annals of Pharmacotherapy* 2015; 49: 99-106.
52. Pittas AG, Westcott GP, Balk EM. Efficacy, safety, and patient acceptability of Technosphere inhaled insulin for people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 886-94.
53. Garg S, Buse J, Skyler J, et al. Subcutaneous injection of hyaluronidase with recombinant human insulin compared with insulin lispro in type 1 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16: 1065- 1069.
54. Hompesch M, Muchmore D, Morrow L, et al. Accelerated insulin pharmacokinetics and improved postprandial glycemic control in patients with type 1 diabetes after coadministration of prandial insulins with hyaluronidase. *Diabetes Care* 2011; 34:666-668.
55. Morrow L, Muchmore D, Ludington E, et al. Reduction in intra-subject variability in the pharmacokinetic response to insulin after subcutaneous co-administration with recombinant human hyaluronidase in healthy volunteers. *Diabetes Tech & Ther* 2011; 13: 1039- 1045.
56. Chou DHC, Webber M, Tang B, et al. Glucose-responsive insulin activity by covalent modification with aliphatic phenylboronic acid conjugates. *PNAS*; 2015 112: 2401-2406.
57. Yu J, Zhang Y, Ye Y, et al. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery. *PNAS* 2015; 112: 8260- 8265.

## 2. MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN DM2 Y SU POTENCIAL APLICACIÓN EN DM1

### A) METFORMINA

Tradicionalmente los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tenían un bajo índice de masa corporal y las complicaciones microangiopáticas eran comunes, mientras que las complicaciones macroangiopáticas asociadas al síndrome metabólico eran excepcionales<sup>1</sup>. Actualmente, como consecuencia de la insulino terapia intensificada y la epidemia de sobrepeso y obesidad, aproximadamente el 50% de los pacientes con DM1 es obeso o tiene sobrepeso, y entre el 8 y el 40% cumple con los criterios de síndrome metabólico dependiendo de la población de estudio y los criterios diagnósticos<sup>2</sup>. Lograr y mantener un control metabólico adecuado en estos pacientes requiere en muchos casos la utilización de dosis diarias de insulina >1 unidad /kg/día<sup>3</sup>. Estas dosis de insulina a menudo se asocian con un mayor riesgo de hipo-

glucemia, aumento de peso y, en algunos casos, el agravamiento de los factores de riesgo cardiovasculares, incluyendo dislipidemia<sup>4</sup>.

Los componentes del síndrome metabólico y la insulinoresistencia se han relacionado con las complicaciones crónicas en DM1, lo que resulta en la llamada "doble diabetes"<sup>5</sup>. Este hecho, junto con la disminución de la incidencia de la microangiopatía, ha dado lugar a que la enfermedad cardiovascular sea la principal causa de muerte en los pacientes DM1 de más de 30 años de edad<sup>6</sup>.

Por lo tanto, son necesarias nuevas estrategias terapéuticas para estos pacientes con DM1, no sólo enfocadas en lograr objetivos glucémicos apropiados, sino abarcativas de todos los componentes del síndrome metabólico.

El uso de metformina en diabetes tipo 2 se asocia con disminución de la producción hepática de glucosa, disminución de la glucosa plasmática de ayuno, reducción en el nivel de HbA1c, reducción de peso, descenso moderado de triglicéridos,

VLDL y LDL, así como disminución de proteica C reactiva, disminución del inhibidor 1 del activador del plasminógeno, del factor de Von-Willebrand, así como de la adhesión y de la agregabilidad plaquetaria, incremento de la fibrinólisis y la vasodilatación del endotelio vascular<sup>7</sup>.

Por lo tanto, la metformina tiene propiedades que la convierten en una opción atractiva como agente coadyuvante en el tratamiento de diabetes tipo 1.

Entre las publicaciones más recientes, se destacan dos metaanálisis<sup>8,9</sup> que incluyeron nueve y ocho trabajos respectivamente, de los cuales seis son comunes a ambos. Los resultados y las conclusiones son similares.

El metaanálisis publicado por Liu et al.<sup>9</sup> encontró que el tratamiento con metformina se asoció a reducción significativa de la dosis diaria de insulina, peso corporal, niveles de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en comparación con el grupo placebo. También se asoció a reducción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y mayor riesgo de efectos adversos gastrointestinales. Sin embargo sólo cuatro pacientes abandonaron el tratamiento por síntomas gastrointestinales, por lo que puede considerarse bien tolerada por la mayoría de los pacientes. No encontraron diferencias significativas entre el grupo metformina y el grupo placebo en cuanto a HbA1c, glucosa plasmática en ayuno, nivel de triglicéridos y riesgo de hipoglicemias severas y cetoacidosis.

Dada la asociación encontrada con la reducción del nivel de colesterol total y LDL, los autores especulan con la posibilidad de una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo sólo un trabajo<sup>10</sup> reporta eventos cardiovasculares sin diferencia significativa. Los hallazgos de Vella et al.<sup>9</sup> difieren únicamente en cuanto a los efectos adversos; ellos reportan una tendencia al incremento de episodios de hipoglicemia en el grupo tratado con metformina. Ambos trabajos difieren con los resultados publicados por Pang y Narendran<sup>11</sup>, quienes reportan una reducción significativa en los valores de HbA1c.

En resumen, la información disponible hasta el momento acerca de la utilización de metformina en DM1 es incompleta y en muchos casos contradictoria. Sin embargo el uso de metformina podría considerarse una alternativa terapéutica en los pacientes con DM1 que se encuentran con altas dosis de insulina, alto riesgo de hipoglicemias, sobrepeso u obesidad y mayor riesgo cardiovascular. Son ne-

cesarios estudios prospectivos a largo plazo, aleatorizados y controlados, probablemente de carácter multicéntrico, para confirmar estos hallazgos.

## B) ANÁLOGOS DEL GLP-1

La llegada de los análogos del *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1) no sólo proveyó una novedosa manera de tratar a los pacientes con diabetes tipo 2 sino que contribuyó a dilucidar el mecanismo involucrado en la patogénesis de la hiperglucemia postprandial<sup>12</sup>. El GLP-1 es una hormona secreta por el intestino delgado luego de las comidas<sup>13</sup>, estimula la secreción de insulina inducida por glucosa, inhibe la secreción de glucagón y demora el vaciado gástrico<sup>12</sup>, entre otros efectos.

Los agonistas del receptor de GLP-1 inducen una reducción significativa de los niveles de HbA1c y una pérdida de peso relevante en los pacientes con DM2<sup>14,15</sup>, mejoran la función beta celular<sup>16</sup> y en algunos modelos animales han demostrado tener efectos protectores y proliferativos beta-celulares<sup>17</sup>.

Ahora bien, los efectos antihiperglucemiantes resultantes de la inhibición de la secreción de glucagón y del enlentecimiento del vaciado gástrico podrían ser de gran importancia clínica en diabetes tipo 1<sup>18,19,20</sup>. Además, el GLP-1 también reduce el apetito y la ingesta espontánea de alimentos<sup>21,22</sup>. Por otra parte, el potencial beneficio de los efectos de reducción de dosis de insulina, disminución de riesgo de hipoglucemia y mejoría del control glucémico debe ser balanceado con la ocurrencia de efectos adversos (mayormente náuseas) y la pérdida de peso.

Estudios iniciales mostraron una reducción de las excursiones glucémicas en pacientes con DM1 tratados con GLP-1 endovenoso<sup>23</sup>. Posteriormente se realizó un estudio de cuatro semanas de tratamiento con liraglutide en pacientes con DM1 con y sin función residual beta celular en el que se observó una disminución significativa de las dosis de insulina en ambos grupos, siendo mayor la reducción en aquellos pacientes con péptido C positivo (38 y 18% respectivamente). Asimismo se observó una reducción no significativa del tiempo que transcurrían los pacientes en hipoglucemia (durante el monitoreo continuo de glucosa)<sup>24</sup>.

Otro estudio evaluó el tratamiento con liraglutide en 14 pacientes con diabetes tipo 1 sin péptido C residual, con anticuerpos anti-GAD positivos, tratados con microinfusores de insulina y monitoreo continuo de glucosa (CGM) durante 24 semanas<sup>25</sup>.

Todos los pacientes mostraron una disminución significativa de la dosis de insulina tanto basal como preprandial, mejoraron la glucemia en ayunas y los promedios glucémicos semanales, disminuyeron el tiempo en hiper como en hipoglucemia y mejoraron significativamente los coeficientes de variación glucémica<sup>26</sup>. También hubo una disminución significativa del peso corporal<sup>25</sup>.

En 2010 se publicó el primer estudio randomizado doble ciego controlado con placebo en un grupo reducido de pacientes con DM1 adolescentes, con el objetivo de evaluar las excursiones glucémicas postprandiales tras la administración de dos dosis de exenatide (1,25 y 2,5 ug) o placebo. En los pacientes que recibieron exenatide se objetivó una reducción significativa de las excursiones glucémicas postprandiales, y un retraso significativo del vaciamiento gástrico, pero se no pudo demostrar la disminución de la secreción de glucagón<sup>27</sup>.

Estos promisorios hallazgos en pequeños grupos de pacientes sentaron las bases para la realización de un estudio a largo plazo con mayor número de pacientes. Fue entonces cuando se inició el Programa ADJUNCT, que incluyó dos estudios con más de 2.000 pacientes con DM1 donde se estudió el efecto de liraglutide como terapia asociada a la insulina. El ADJUNCT-ONE es un estudio doble ciego que incluyó 1.398 pacientes, utilizando tres dosis diferentes: 0,6, 1,2 y 1,8 mg vs placebo durante 52 semanas. Con las dosis de 1,2 y 1,8 mg el objetivo primario de no inferioridad fue alcanzado, se obtuvo una mejoría de la HbA1c de 0,5% vs 0,3% en grupo placebo y un descenso de peso de 3-4 kg vs 1 kg de aumento en grupo placebo. Sin embargo, se observó un mayor número de hipoglucemias sintomáticas estadísticamente significativo para el grupo liraglutide. Ante estos hallazgos, el laboratorio patrocinante emitió un comunicado donde anunció que no intentará ampliar la indicación de liraglutide para pacientes con DM1<sup>28</sup>. En conclusión, si bien la terapia con GLP-1 podría ser promisorio para pacientes con DM1, a raíz de los resultados del estudio ADJUNCT-ONE, no parecería por el momento tener una relación riesgo-beneficio aceptable.

### C) INHIBIDORES DE LA DPP4

La enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), también conocida como CD26, es una glicoproteína de membrana multifuncional perteneciente a la familia de las serina proteasas que se encuentra en la su-

perficie de las células endoteliales, epiteliales y en numerosos tejidos del organismo (incluyendo linfocitos T y B) existiendo también en forma soluble en plasma. La parte extracelular de la DPP-4, además de servir para generar señales intracelulares, ejerce una actividad enzimática que implica la degradación de péptidos, con preferencia por sustratos como son GIP y GLP-1<sup>29</sup>.

Los inhibidores de la DPP4 (I-DPP4) son fármacos que actúan clásicamente incrementando los niveles circulantes de GLP-1 intacto evitando su rápida degradación por esta enzima con lo cual promueven la liberación de insulina y la inhibición de la secreción de glucagón<sup>30,31</sup>. Estudios recientes han mostrado mecanismos no clásicos que contribuirían indirectamente a sus acciones metabólicas<sup>2</sup>. Su uso está ampliamente difundido en pacientes con diabetes tipo 2, y en pacientes con diabetes tipo 1 se plantea su uso potencial en base a sus propiedades como inmunomodulador en la etapa preclínica de la enfermedad (efecto no glucémico) así como agente terapéutico en la fase clínica (ambos efectos)<sup>29,32</sup>.

### Etapa preclínica de la diabetes tipo 1

Estudios *in vitro* y en modelos animales de diabetes no autoinmune han demostrado que la terapia basada en incretinas tendría potencial para expandir la masa de células beta. Los mecanismos propuestos incluyen: aumento de la expresión de factores de transcripción tales como el homeobox 1 pancreático y duodenal, estimulación de neogénesis de los islotes y proliferación, diferenciación de precursores e inhibición de la apoptosis de las células beta<sup>33</sup>. En modelos animales de diabetes autoinmune (ratones NOD) se mostró un efecto beneficioso sobre la masa de células beta cuando se administra sola o bien con intervención inmune concomitante<sup>32</sup>. Los I-DPP4, por sus propiedades antiinflamatorias, podrían suprimir los efectos patogénicos de las células Th1 y Th17, regular los Th2 y las células T reguladoras con lo cual modularían el proceso autoinmune que conduce al paciente a la diabetes<sup>34</sup>. La sitagliptina fue evaluada en el modelo de ratón NOD, mostrando una mejora de la supervivencia del injerto de islotes a través de un mecanismo que incluye, además del efecto incretina, la modulación de células T<sup>35</sup>. En cultivos de islotes humanos expuestos a medios gluco-lipotóxicos, la linagliptina protegería la función y supervivencia de las células beta a través

de la inhibición de la degradación local de GLP-1 y del potencial antiinflamatorio local<sup>36</sup>. Estudios en ratones NOD muestran que una combinación de I-DPP4 e inducción de la tolerancia en los TLR2 (*toll-like receptors*) podría revertir la diabetes, logrando la normoglucemia con un incremento significativo de la masa beta celular<sup>37</sup>.

En pacientes con DM tipo LADA de reciente diagnóstico tratados con sitagliptina e insulina durante 12 meses se observó un efecto favorable significativo de preservación de la función de células beta medida por curva de péptido C, por comparación a aquellos pacientes tratados sólo con insulina<sup>38</sup>. Johansen et al. encontraron que la linagliptina indujo una conservación de la función de las células beta en pacientes con LADA durante un estudio de dos años<sup>39</sup>. En relación a este efecto protector sobre los islotes es importante tener en cuenta que aún si el mismo fuera pequeño, podría valer la pena ponerlo en consideración ya que se ha demostrado que la secreción de péptido C residual protege a los pacientes contra el desarrollo de complicaciones microangiopáticas de la diabetes y reduce el riesgo de hipoglucemia<sup>40</sup>.

### **Etapas clínicas de la diabetes tipo 1**

En los pacientes con diabetes denominada "doble" (diabetes tipo 1 con resistencia a la insulina) los I-DPP-4 mejorarían el control glucémico a través de la supresión de la liberación de glucagón<sup>41</sup>. Sin embargo es conocido que estos efectos sobre el glucagón son más bien débiles y transitorios<sup>42</sup>. Una serie de tres casos mostró potencial para el uso de sitagliptina en combinación con insulina en pacientes con niveles de péptido-C indetectables y con pobre control metabólico. El mecanismo probable se relacionaría con la activación de vías extrapancreáticas independientes del eje enteroinsular y del GLP-1<sup>42</sup>. Otro estudio que comparó sitagliptina frente a placebo no mostró diferencias significativas en cuanto a la producción de glucagón, los niveles de HbA1c, la dosis total diaria de insulina o el peso, a pesar de observarse un aumento en los niveles de GLP-1 tras la ingesta de glucosa. En términos de seguridad, este estudio no mostró diferencias en el tiempo de permanencia en hipoglucemia<sup>43</sup>. Un ensayo realizado en 19 pacientes con diabetes tipo 1 durante ocho semanas comparando placebo y sitagliptina mostró reducción en los valores de HbA1c y en la dosis diaria de insulina por kg sin cambios

en el peso ni en el tiempo de permanencia en hipoglucemia (medido por monitoreo continuo de glucosa)<sup>44</sup>. Otro estudio evaluó el uso de sitagliptina 50 mg más metformina 1.000 mg una o dos veces al día en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 insulino-tratados. En la cohorte de pacientes tipo 1 se observó una reducción significativa en peso, LDL colesterol y el total diario de insulina por kilogramo de peso corporal después de 13 meses de tratamiento. Sin embargo, es difícil evaluar si los cambios se debían al efecto aditivo de la metformina. No se registraron cambios en relación a HbA1c<sup>45</sup>. En términos de seguridad, un estudio realizado con vildagliptina mostró que durante los períodos de hipoglucemia, la capacidad del cuerpo para producir glucagón no fue inhibida en presencia de esta droga. Esto es relevante porque aporta información en relación a las posibles limitaciones para el uso de la terapia basada en la incretinas en pacientes con diabetes tipo 1<sup>46</sup>.

Como conclusiones: en modelos animales se han reportado efectos beneficiosos de los IDPP-4 sobre la función de las células beta tales como proliferación, neogénesis, modulación de células T reguladoras y protección contra las citoquinas proinflamatorias liberadas localmente durante el proceso autoinmune que conduce a la diabetes. Si estos agentes pueden preservar o aumentar de manera efectiva la masa de células beta en los seres humanos es todavía una hipótesis, pero como tal es una teoría extremadamente atractiva. En la fase clínica de la enfermedad los IDPP-4 han mostrado efectos beneficiosos vinculados al descenso de la HbA1c, disminución del uso de insulina y neutralidad en relación al peso sin riesgo incrementado de hipoglucemia. Los estudios nos ofrecen la interesante perspectiva de contar con ellos como agentes orales que podrían mejorar el control metabólico en pacientes con "diabetes doble", posibles candidatos terapéuticos en el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo LADA y aquellos con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico. Se requieren a futuro estudios debidamente diseñados a fin de determinar qué tipo de pacientes podría ser candidato a estas terapias.

### **D) INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA 2 (I-SGLT2)**

En distintos estudios realizados en pacientes con DM1 tratados con I-SGLT2 se ha observado menor número de hipoglucemias, mayor pérdida

de peso, mejor control metabólico y menores requerimientos de insulina, por comparación a aquellos tratados únicamente con insulina. También se han observado efectos adicionales tales como nefroprotección y disminución en la rigidez arterial. A continuación se repasa la evidencia disponible al respecto, como así también la evidencia sobre el riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes (tanto diabéticos tipo 1 como 2) tratados con estos fármacos.

En un estudio de fase II comparando dapagliflozina (Dpg) 1, 2,5, 5 y 10 mg contra placebo fueron evaluados 70 pacientes con DM1 e inadecuado control metabólico bajo insulina utilizando un monitoreo continuo de glucosa. A lo largo de siete días se observaron, bajo Dpg, los siguientes efectos: incremento en la excreción urinaria de glucosa en 24 hs con todas las dosis, reducción de la glucemia promedio diaria (GMD), de la amplitud media de las excursiones glucémicas (MAGE), de la glucemia plasmática en ayunas (GPA) y de la dosis de insulina diaria (a expensas de los bolos) en las ramas 5 y 10 mg. No se observaron diferencias con respecto a placebo en las mediciones del monitoreo capilar de 7 puntos. Con respecto a los eventos adversos, se registró un episodio de hipoglucemia grave en la rama Dpg 10 mg<sup>47</sup>.

Un estudio de fase II usando empagliflozin (Epg, 2,5, 10 y 25 mg/d) o placebo se llevó a cabo durante cuatro semanas en 75 pacientes con DM1 con inadecuado control bajo insulina, demostrando una reducción de la HbA1c, de la dosis de insulina diaria (a expensas de los bolos) y del peso corporal total en todas las ramas (día 28, rama 25 mg: -1,9 kg). No fueron significativas las reducciones en GPA y GMD. No se observaron eventos adversos relevantes<sup>48</sup>.

En un ensayo abierto de ocho semanas, realizado con Epg 25 mg/d como adyuvante de la insulino terapia, se observaron también descensos significativos de la HbA1c, del número de eventos hipoglucémicos, de la dosis de insulina, del peso corporal promedio (de 72,6 a 70 kg) y del perímetro de cintura (de 82,9 a 79,1 cm). Cabe señalar, en relación a la seguridad, que se registraron dos casos de cetoacidosis diabética (CAD) al tercer día de tratamiento. Uno de ellos se asoció a una gastroenteritis intensa y el otro a una falla en la bomba de insulina. Se destacan en estos casos las glucemias relativamente bajas (212 y 306 mg/dl) al momento del diagnóstico de la cetoacidosis y el hecho de que

la reducción de la dosis de insulina alcanzó en estos pacientes al 50 y al 70% mientras que para el resto de los pacientes fue, en promedio, de 30%<sup>49</sup>.

### **Efectos sobre la función renal**

La hiperglucemia contribuye a la hiperfiltración (HF) a través de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (hipótesis neurohormonal) o del descenso de volumen (hipótesis tubular)<sup>50</sup> con consecuencias a largo plazo sobre la función renal y los eventos cardiovasculares. En pacientes con DM2 la inhibición de los SGLT2 reduce de manera significativa la HF renal (en consonancia a lo observado con la función del SRAA) de manera reversible, dosis dependiente y en un amplio rango de eGFR<sup>50</sup>. En un estudio realizado en 40 pacientes con DM1 se registró una disminución significativa de la HF, tanto en condiciones de euglucemia como de hiperglucemia. Los autores proponen la inhibición del SRAA combinada con el bloqueo del transporte de glucosa a través de los SGLT2 como un factor que contribuiría a la prevención de la nefropatía diabética en pacientes con DM1<sup>51</sup>.

Bajo Epg se detectó también un descenso de la presión arterial y de la rigidez arterial, asociado probablemente a la pérdida de peso, a la contracción de volumen (efecto diurético) y a la reducción de la glucemia<sup>52</sup>.

### **Inhibidores de SGLT2 y riesgo de cetoacidosis**

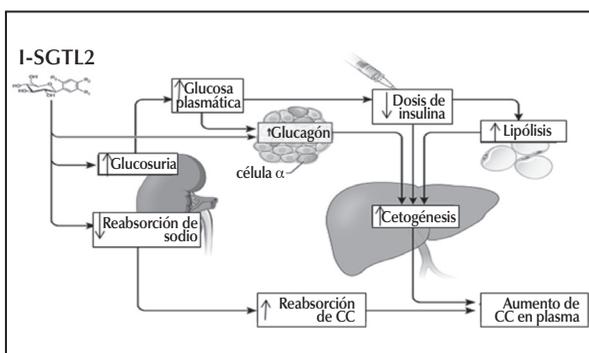
Informes recientes de la FDA (20 casos) y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, 101 casos) alertaron sobre la presencia de cetoacidosis. Durante los estudios de la fase clínica la frecuencia de este evento fue siempre inferior al 0,1% tanto con canagliflozina, como con empagliflozina y dapagliflozina. En el estudio EMPA-REG la incidencia de este evento fue inferior al 1%. La fisiopatología propuesta es la siguiente (Figura 1)<sup>53</sup>: 1) la disminución en la dosis de insulina (para evitar hipoglucemias por el uso del I-SGLT2) aumentaría la lipólisis y la cetogénesis hepática; 2) disminución del *clearance* renal de cuerpos cetónicos (el -SGLT2 aumenta el Na<sup>+</sup> en el túbulo renal llevando a un aumento de la reabsorción renal de cuerpos cetónicos); 3) elevación de la glucagonemia<sup>54,55</sup>. Cabe señalar que Bonner et al.<sup>56</sup> describen el aumento de la secreción de esta hormona al incubar células  $\alpha$  con Dpg.

En una publicación reciente, Rosenstock y Ferranini plantean que: 1) la frecuencia de CAD en pacientes con DM2 tratados con I-SGLT2 es "acep-

table"; 2) la CAD relacionada al uso de I-SGLT2 es predecible, detectable y prevenible (o mitigable); 3) la relación riesgo-beneficio es también aceptable; 4) en caso de indicar *off-label* un I-SGLT2 a un paciente con DM1 se debe firmar consentimiento informado<sup>53</sup>. Resulta relevante remarcar que los I-SGLT2 no han sido aprobados por ninguna entidad regulatoria para ser usados en DM1.

## Conclusiones

- En pacientes con DM1 los I-SGLT2 mejoran el control metabólico reduciendo el peso corporal, la presión arterial y permitiendo un ahorro de insulina.
- Los efectos de los -SGLT2 sobre nefroprotección y rigidez arterial son promisorios.
- El riesgo de CAD parece ser aceptable si se toman las medidas necesarias para prevenirla.



**Figura 1:** Mecanismo de generación de cuerpos cetónicos (CC) en pacientes tratados con SGLT2. Adaptado de: Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015,100: 2849-2852.

## E) PRAMLINTIDE

Es sabido que la DM1 es causada por la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas<sup>57</sup>. Con el advenimiento de la insulina y el tratamiento intensificado se demostró que el buen control glucémico previene y retrasa las complicaciones microvasculares<sup>58</sup>, pero a pesar de los múltiples e importantes avances en la farmacología y la técnica de administración de la insulina muchos pacientes con DM no alcanzan niveles glucémicos aceptables, presentando importantes fluctuaciones de este parámetro, y en algunos casos sobreviene un aumento de peso que complica el tratamiento con insulina<sup>59</sup>.

Estudios más recientes han mostrado que los pacientes con DM1 presentan además deficiencia de otra hormona insular: la amilina. La amilina es

un polipéptido de 37 aminoácidos sintetizado y co-secretado con la insulina en respuesta a los mismos estímulos secretagogos<sup>60</sup>. Su concentración en individuos sanos en ayunas es de 4-8 pmol/l y postprandiales: 15 a 20 pmol/l, presentando un patrón pulsátil de secreción similar al de insulina. En pacientes con DM1 su nivel es muy bajo o indetectable<sup>61</sup>. Su receptor pertenece a la familia del receptor de calcitonina y adrenomedulina<sup>62</sup>, y ha sido detectado en las células beta pancreáticas y además en tubo digestivo, músculo esquelético, riñones, pulmones y cerebro<sup>63,64</sup>. Sus efectos más notables son: enlentecimiento del vaciado gástrico, disminución de la hiperglucagonemia postprandial y reducción de la ingesta; de esta manera la amilina contribuye a reducir la glucemia postprandial y el peso corporal<sup>65,66,67</sup>.

La pramlintida es un análogo soluble de la amilina nativa humana (que es insoluble y tiende a formar fibras amiloides) obtenida por sustitución de tres aminoácidos. Fue aprobada por la FDA en marzo de 2005, es estable, soluble, no tiende a agregarse y presenta los mismos efectos que la amilina. Se recomienda su inyección subcutánea antes de las comidas, aproximadamente el 60% se une a proteínas, su biodisponibilidad es de 30-40% y se metaboliza a nivel renal<sup>68,69</sup>. Su vida media es de 20-45 minutos y se presenta en lapiceras de 15, 30, 40 ó 60 mcg<sup>63</sup>.

Los distintos estudios y ensayos clínicos han demostrado que la adición de pramlintida al régimen de insulina disminuyó significativamente la glucemia, especialmente las excursiones postprandiales. La HbA1c se redujo en forma modesta, evitando la ganancia de peso característica de la terapia con insulina e incluso llegando a lograr disminución de peso: 0,3 y 1,8 kg<sup>70,71,72,73</sup>. Como efectos adversos se describen predominantemente síntomas gastrointestinales como náuseas y vómitos, que son más frecuentes al inicio del tratamiento y de intensidad leve a moderada<sup>66,71</sup>, y además cefaleas, edemas localizados, somnolencia y anorexia<sup>74</sup>. No induce, por sí misma, hipoglucemias, pero cuando se indica debe reducirse a la mitad la dosis de insulina cristalina, análogos de acción rápida o premezclas para evitar la aparición de esta complicación aguda<sup>60,75</sup>.

Está indicada en pacientes con DM1 cuando no se logre un buen control metabólico a pesar de un tratamiento individualizado y óptimo de insulino terapia, siempre apoyado en un programa de educación, iniciando con 15 mcg antes de cada co-

mida principal. La dosis preprandial puede ser aumentada hasta 60 mcg, teniendo en cuenta que el aumento gradual de la misma disminuye riesgo de hipoglucemias<sup>76</sup>. Está contraindicada en pacientes con gastroparesia, hipoglucemias inadvertidas o hipersensibilidad al medicamento<sup>63</sup>.

#### **F) OTRAS TERAPIAS ALTERNATIVAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1: INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE GLUCOSA**

Otros agentes alternativos evaluados en pacientes con DM1 fueron los inhibidores de las alfa glucosidasas, principalmente para mejorar las fluctuaciones glucémicas postprandiales. Los estudios que utilizaron miglitol o acarbose en distintas dosis pre-comidas demostraron una disminución leve pero significativa de la HbA1c, reducción de las glucemias postprandiales y mejor perfil glucémico post-ejercicio. La aparición de efectos adversos, principalmente gastrointestinales<sup>76,77,78</sup>, ha restringido su uso.

#### **REFERENCIAS**

1. Chillarón JJ, Goday A, Pedro-Botet J. Metabolic syndrome, type 1 diabetes mellitus and insulin resistance. *Med. Clin. (Barc.)* 2008; 130 :466-71.
2. Chillarón JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Botet JP. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism Clinical and Experimental* 2014; 63: 181-187.
3. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, et al. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26:138-143.
4. Timar R, Timar B, Degeratu D, et al. Metabolic syndrome, adiponectin and proinflammatory status in patients with type 1 diabetes mellitus. *J. Int. Med. Res.* 2014; 42:1131-1138.
5. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for "double diabetes". *Lancet* 1991; 337:361-2.
6. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. The British Diabetic Association Cohort Study II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16:466-71.
7. Bailey CJ. Metformin: effects on micro and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2008; 22: 215-224.
8. Vella S, Buetow L, Royle P, et al. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia* 2010; 53:809-820.
9. Cong Liu, Dan Wu, Xuan Zheng, Ping Li, Ling Li. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2015;17:142-148
10. Sanblad S, Kroon M, Aman J. Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomized placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 149:323-329.
11. Pang TT, Narendran P. Addressing insulin resistance in type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2008; 25:1015-1024.
12. Cervera A, Wajsborg E, Sriwijitkamol A, Fernandez M, Zuo P, Triplitt C, Musi N, DeFronzo RA & Cersosimo E. Mechanism of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2008, 294 E846-E852.
13. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol. Rev.* 2007; 87:1409-1439.
14. Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, Holst JJ. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr Opin Clin. Nutr. Metab. Care.* 2008 Jul; 11(4):491-9.
15. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagonlike peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel. *Lancet.* 2002 Mar 9; 359(9309):824-30.
16. Vilsbøll T, Toft-Nielsen MB, Krarup T, Madsbad S, Dinesen B, Holst JJ. Evaluation of b-cell secretory capacity using glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care* 2000; 23:807-812
17. Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S. Treatment of type 1 diabetic patients with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and GLP-1R agonists. *Curr. Diabetes Rev.* 2009; 5:266-275.
18. Behme MT, Dupré J, McDonald TJ. Glucagon-like peptide 1 improved glycemic control in type 1 diabetes. *BMC Endocr. Disord.* 2003; 3:3.
19. Creutzfeldt WO, Kleine N, Willms B, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagonlike peptide I(7-36) amide in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19:580-586.
20. Raman VS, Mason KJ, Rodriguez LM, et al. The role of adjunctive exenatide therapy in pediatric type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:1294-1296.
21. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J. Clin. Invest.* 1998; 101:515-520.
22. Gutzwiller JP, Göke B, Drewe J, et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999; 44:81-86.
23. Dupré J, Behme MT, McDonald TJ. Exendin-4 normalized postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89:3469-3473.
24. Kielgast U, Krarup T, Holst JJ, Madsbad S. Four weeks of treatment with liraglutide reduces insulin dose without loss of glycemic control in type 1 diabetic patients with and without residual  $\beta$ -cell function. *Diabetes care*, 2011, 34 (7), 1463-1468.
25. Varanasi A, Bellini N, Rawal D, Vora M, Makdissi A, Dhindsa S, Dandona P. Liraglutide as additional treatment for type 1 diabetes. *European Journal of Endocrinology.* 2011, 165(1), 77-84.
26. Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes*, 19(9), 644-655, 1970.
27. Raman VS, Mason KJ, Rodriguez ML, Hassan K, Yu X, Bomgaars L, Heptulla RA. The role of adjunctive exenatide therapy in pediatric type 1 diabetes. *Diabetes Care* 33:1294-1296, 2010.
28. Novo Nordisk completes second and final phase 3° trial with liraglutide as adjunct therapy to insulin for people with type 1 diabetes (NN9211). In: <http://globenewswire.com/news-release/2015/08/24/762981/0/en/Novo-Nordisk-completes-second-and-final-phase-3a-trial-with-liraglutide-as-adjunct-therapy-to-insulin-for-people-with-type-1-diabetes-NN9211.html>. Acceso: septiembre 2015.
29. Na-Hyung K, Taeyang Y, Dae HL. The nonglycemic actions of DPP-4. *Bio Med Research International.* 2014. 1-2.

30. Bilal O, Bo A. Pleiotropic mechanism for the glucose lowering action Of DPP-4 Inhibitors. *Diabetes*. 2014. 63,1-2.
31. Zazueta A. Polipéptido insulínico dependiente de glucosa y péptido semejante al glucagón tipo 1: acciones fisiológicas e implicaciones en la diabetes tipo 2 y la obesidad. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2007. 15, 3: 156-164.
32. Bosi E. Time for testing incretin therapies in early type 1 diabetes? *Journal Clinical Endocrinol. Metab.* 2010. 95(6):2607-2609.
33. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. 2006. *Cell Metab.* 3:153-165.
34. Zhao Y, Yang L, Wang X, et al. The new insights from DPP-4 inhibitors: their potential immune modulatory function in autoimmune diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2014;30:646-53.
35. Juang J, Kuo CH, Liu Y, et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition with MK-0431 on syngeneic mouse islet transplantation. *International Journal of Endocrinology* 2014. 1-6.
36. Shah P, Amin Ardestani A, Dharmadhikari G, et al. The DPP-4 inhibitor linagliptin restores. Cell function and survival in human isolated islets through GLP-1 stabilization *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, 98(7):1163-1172.
37. Lee M. Treatment of autoimmune diabetes by inhibiting the initial event. *Immune Network* 2013. 13, 5: 194-198.
38. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014, 99(5):876-880.
39. Johansen O, Boehm B, Gril V, et al. C-Peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin vs glimepiride. Exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care* 2014. 37:11-12.
40. Kuhlreiber W, Washer S, Zhao H. Low levels of C-peptide have clinical significance for established type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2015, 1346-1353.
41. DeGeeter M, Williamson B. Alternative agents in type 1 diabetes in addition to insulin therapy: metformin, alpha-glucosidase inhibitors, pioglitazone, GLP-1 agonists, DPP-IV inhibitors, and SGLT-2 inhibitors. *Journal of Pharmacy Practice* 2014.1-16.
42. Kutoh E. Sitagliptin is effective and safe as add-on to insulin in patients with absolute insulin deficiency: a case series. *Journal of Medical Case Reports* 2011, 5:11.
43. Garg SK, Moser EG, Bode BW, et al. Effect of sitagliptin on postprandial glucagon and GLP-1 levels in patients with type 1 diabetes: investigator-initiated, double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Endocrinología Práctica*. 2013 19(1):19-28.
44. Ellis S, Moser E, Snell-Bergeon J. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetic Medicine*. 2011. 1176-1181.
45. Giampietro O, Giampietro C, Bartola LD, et al. Sitagliptin as add on therapy in insulin deficiency: biomarkers of therapeutic efficacy and respond differently in type 1 and type 2 diabetes. *Drug Design, Development and Therapy* 2013; 7:99-104.
46. Fargren J, Persson M, Schwizer A, et al. Vidagliptin reduces glucagon during hyperglycemia and sustains glucagon counterregulation during hypoglycemia in type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(10):3799-3806.
47. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study. *Diabetes Care* 2015; 38:412-419.
48. Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J, et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015, Oct.; 17(10):928-35.
49. Perkins BA, Cherney DZI, Partridge H, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. *Diabetes Care* 2014; 37:1480-1483.
50. Cherney DZI, Perkins BA. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 1 diabetes: simultaneous glucose lowering and renal protection?. *Can. J. Diabetes* 38, 2014, 356-363.
51. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014 Feb 4; 129(5):587-97.
52. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology* 2014,13:28.
53. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015; 38:1638-1642.
54. Hattersley AT, Thorens B. Type 2 diabetes, SGLT2 inhibitors, and glucose secretion. *N. Engl. J. Med.* 373; 10. September 3, 2015.
55. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100: 2849-2852, 2015.
56. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*. 2015 May; 21(5):512-7.
57. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1428-1436.
58. 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: 997-986.
59. Weyer C, Gottlieb A, Kim DD, Lutz K, et al. Pramlintide reduces postprandial glucose excursions when added to regular insulin or insulin lispro in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 N° 11: 3074-3079.
60. Heptula RA, Rodriguez LM, Bomgaars L, Haymond MW. The role of amylin and glucagon in the dampening of glycemic excursions in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 1100-1107.
61. Vella A, Lee JS, Camilleri M, Szarka LA, et al. Effects of pramlintide, and amylin analogue, on gastric emptying in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Neurogastroenterol. Mot.* 2002; 14: 123-131.
62. Alfonso JE, Sierra Ariza ID. Nuevas terapias en diabetes: más allá de la insulina inyectable y de los anti-diabéticos orales. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2008; 54 (5): 447-454.
63. Bailey RJ, Walker CS, Ferner AH, et al. Pharmacological characterization of rat amylin receptors: implications for the identification of amylin receptor subtypes. *British Journal of Pharmacology* 2012; 166: 151-167.
64. Riddle MC, Drucker D. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care* 2006; 29: 435-449.
65. Schmitz O, Brock B, Rungby J. Amylin agonist: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (3): S233- S238.
66. Fixed ratio dosing of pramlintide with regular insulin before a standard meal in patients with type 1 diabetes. *Research letter. Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015; 17: 904-907.

67. Jansson JO, Palsdottir V. Brain. II-6. Where amylin and GLP-1 anti-obesity signaling congregate. *Diabetes* 2015; 64: 1498-1499.
68. Research letter: safety of pramlintide added to mealtime insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes: a large observational study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010; 12: 548-551.
69. Akkati S, Sam KG, Tungha G. Emergence of promising therapies in diabetes mellitus. *J. Clin. Pharmacol.* 2011; 51: 796-804.
70. Edelman S, Garg S, Frias J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2189-2195.
71. Whitehouse F, Kruger AF, Fineman M, et al. A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 724-730.
72. Thompson RG, Peterson J, Gottlieb A, Mullane J. Effects of pramlintide, an analog of human amylin, on plasma glucose profiles in patients with IDDM. *Diabetes* 1997;46: 632-637.
73. Weinzimer SA, Sherr JL, Cengiz E, et al. Effect of pramlintide on prandial glycemic excursions during closed-loop control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1994-1999.
74. Marrero DG, Crean J, Zhang B, Kellmeyer T, et al. Effect of adjunctive pramlintide treatment on treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 210-216.
75. Lee N, Norris SL, Thakurta S. Efficacy and harms of the hypoglycemic agent pramlintide in diabetes mellitus. *Annals of Family Medicine* 2010; 8 N° 6: 542-549.
76. DeGeeter M, Williamson B. Alternative agents in type 1 diabetes in addition to insulin therapy: metformin, alpha-glucosidase inhibitors, pioglitazone, GLP-1 agonists, DPP-IV inhibitors, and SGLT-2 inhibitors. *Journal of Pharmacy Practise* 2014; 1-16.
77. Dash S, Crisp S, Hartnell S, et al. Successful use of acarbose to manage post-prandial glycaemia in two patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2012; 95: e49-e51.
78. Rabasa-Lhoret R, Burelle Y, Ducros F, et al. Use of an alpha-glucosidase inhibitor to maintain glucose homeostasis during post-prandial exercise in intensively treated type 1 diabetic subjects. *Diabetic Medicine* 2001; 18: 739-744.

## MESA 2: INNOVACIONES TECNOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

**Expertos invitados:** Dra. María Lidia Ruiz Morosini, Dr. Adrián Proietti

**Coordinador:** Matías Re

**Secretaria:** Ana Schindler

**Integrantes:** Matías Re, Ana Schindler, Gabriela Medek, Alejandro De Dios, Soraya Valeria Larreburo, Karina Elisabet Mengoni, Lázaro González, Julieta Méndez, Verónica Ojeda, Gabriela Rosende, Abel Weinmeister

### Conflictos de intereses

Dra. María Lidia Ruiz Morosini: Disertante de los laboratorios Eli Lilly, Novartis, NovoNordisk y Sanofi; Consultora y *Speaker* de Roche Diabetes Care Argentina.

Dr. Adrián Proietti: Consultor y disertante de Medtronic Company; *Speaker* del laboratorio Eli Lilly.

Dra. Verónica Ojeda: Disertante de los laboratorios NovoNordisk, AstraZeneca y Craveri.

El resto de los autores no declara conflictos de intereses.

### TEMARIO

#### 1. MICROINFUSORES DE INSULINA

- Indicaciones para su uso. Ventajas y desventajas. Efectos adversos y contraindicaciones. Accesibilidad en nuestro país y aceptabilidad por parte de los usuarios. Utilización en poblaciones especiales: embarazadas, niños, adolescentes, pacientes con complicaciones crónicas, otras situaciones particulares.

#### 2. SISTEMAS DE MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA (SMCG)

- Generalidades. Efectividad, relevancia en la prevención de hipoglucemias y episodios de cetoacidosis diabética. Adherencia a los SMCG. Calidad de vida y acceso. Indicaciones de los SMCG: pacientes pediátricos, embarazadas, pacientes internados. Nuevas tecnologías asociadas a los SMCG.

#### 3. OTROS ADELANTOS TECNOLÓGICOS

- Monitoreo de glucosa no invasivo (MGNI)

#### 1. MICROINFUSORES DE INSULINA

##### INTRODUCCIÓN

El objetivo del tratamiento intensificado de la diabetes es conseguir y mantener un adecuado control metabólico sin incrementar el riesgo de hipoglucemias para evitar o demorar la aparición de las complicaciones crónicas. Mediante la insulino-terapia se pretende imitar, con la mayor precisión posible, la secreción normal de esta hormona,

contando con dos estrategias cuya factibilidad ha sido largamente ensayada: el tratamiento basal-bolo con dosis múltiples de insulina (MDI) y la infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) mediante el uso de microinfusores<sup>1</sup>. Con este último método los niveles de insulina obtenidos se aproximarían más al perfil fisiológico<sup>2</sup>.

### Sistemas subcutáneos

Los sistemas de infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) son dispositivos de pequeño tamaño que permiten infundir insulina de forma continua por vía subcutánea a través de un catéter y una cánula (denominados equipo de infusión), el cual se tendrá que cambiar cada dos o tres días<sup>3</sup>.

Las insulinas utilizadas habitualmente son análogos de insulina rápida (aspártica, lispro o glulisina). El uso de insulina corriente es menos frecuente debido a que puede cristalizar con más facilidad, provocando obstrucciones en el catéter. El suministro de insulina se realiza de dos maneras claramente diferenciadas:

- Basal: insulina que el infusor administra de forma continua y programada a lo largo de las 24 hs del día.

- Bolo: insulina que se administra en cada comida, o bien la que se administra para corregir una hiperglucemia.

Además existen otras prestaciones complementarias: basal temporal, posibilidad de programar diferentes dosis basales, distintas formas de administrar los bolos "asesor de cálculo de bolo" (sugiere la

dosis de insulina que conviene administrar en cada comida, de acuerdo a la cantidad de carbohidratos que se ingerirán, la insulina remanente en el paciente y a la glucemia previa a la ingesta)<sup>4</sup> y diferentes modelos de set de infusión, catéteres y agujas.

A pesar de estos avances tecnológicos, es el paciente quien debe tomar decisiones en tiempo real y planificar los cambios adecuados en función de la información de la glucemia y sus conocimientos relacionados con el autocontrol. Por lo tanto, es necesario implementar programas es-

tructurados de educación terapéutica dirigidos a personas con diabetes y sus familiares que inicien esta terapia, reforzando los conocimientos básicos e introduciendo los nuevos conceptos que deberán dominar<sup>5</sup>.

En la actualidad existen en Argentina dos empresas que comercializan sistemas de ICIS. Nos referiremos a los sistemas de nueva generación Spirit (Roche) y Paradigm (Medtronic). En la Tabla 1 se describen las diferencias más importantes entre ambos equipos.

	<b>Accu Chek Spirit Combo</b> 	<b>Paradigm MMT 554/754</b> 
<b>Catéter-agujas</b> Tipo de cánula: ■ Teflón ▲ Metálica ◇ Inserción en ángulo ● Insertador	Tenderlink 13 mm, 17 mm ■◇ Flexlink 8 mm, 10 mm ■● Rapid-D-Link 6 mm, 8 mm ▲ Link Assist para Flexlink●	Silhouette 13 mm, 17 mm ■●◇ Quick-set 6 mm, 9 mm ■● Soft-set 6 mm, 9 mm ■●
<b>Bolos (UI)</b> Mini-maxi Incrementos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal</li> <li>• Expandido</li> <li>• Dual</li> <li>• Audible</li> <li>• Ayuda</li> </ul>	0,1-25 0,1 Sí Sí Sí Sí Externo	0,05-25 0,05 Sí Sí Sí Sí Sí
<b>Basal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Programas (n)</li> <li>• Mínimo (UI/h)</li> <li>• Máximo (UI/h)</li> <li>• Incrementos (UI)</li> <li>• Intervalos</li> <li>• Basal temporal</li> </ul>	5 0,05 25 0,01 24 Sí (%)	3 0,05 35 0.01 48 Sí (% y UI)
<b>Alarmas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sonido/vibración</li> <li>• Oclusión</li> <li>• Batería baja</li> <li>• Poca insulina</li> <li>• Tiempo sin perfusión</li> <li>• Cebado</li> </ul>	Sí Sí Sí Sí Sí Sí	Sí Sí Sí Sí Sí Sí
<b>Insulina</b> Tipo-capacidad (UI) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aviso para c. glucemia</li> <li>• Control remoto</li> <li>• Bloqueo niños</li> <li>• Descarga datos infusor</li> <li>• Comunicación con sensor de lectura continua de glucemia</li> <li>• Base de datos de alimentos incorporada</li> <li>• Pantalla en color</li> </ul>	U100-315 – Sí Sí Sí – – En el medidor combo	U100-176/300 Sí Sí Sí Sí Sí – –

**Tabla 1:** Características diferenciales de los microinfusores disponibles en Argentina.

## Indicaciones

Las distintas guías indican su uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) cuando no se logra el control metabólico adecuado a pesar de la realización apropiada de un tratamiento intensificado con MDI o cuando la meta de HbA1c se obtiene a costa de hipoglucemias reiteradas que ponen en riesgo y/o atentan contra la calidad de vida de los pacientes. También se puede considerar el uso de la ICIS en aquellos pacientes que, por distintas razones (laborales, por ejemplo), necesitan mayor flexibilidad en su tratamiento insulínico. Las guías enfatizan la necesidad de que los usuarios puedan asumir la responsabilidad de un programa integral de tratamiento con ICIS.

La Sociedad Argentina de Diabetes realiza las siguientes indicaciones<sup>4</sup>:

- Mal control metabólico a pesar del uso de MDI:
  - Complicaciones incipientes de la diabetes.
  - Hipoglucemias intensas, frecuentes o sin síntomas prodrómicos.
  - Hiperglucemias por la madrugada y/o al final del día (fenómeno del alba y del atardecer).
  - Bajo requerimiento de insulina.
  - Alta variabilidad glucémica.
- Embarazo o plan de embarazo (preconcepción en diabetes pregestacional).
- Otras situaciones:
  - Diabetes pancreatopriva, trasplante renal.
  - Personas con trastornos digestivos que modifican la absorción de nutrientes (gastroparesia, enfermedad celíaca, etc.).
  - Deportistas con actividad de competición.
  - Pacientes con alto requerimiento con insulina.
  - Uso en pacientes pediátricos.

## Ventajas

Si deseamos evaluar las ventajas de la terapia con ICIS frente a aquella realizada con MDI no sólo debemos concentrarnos en el mejor control metabólico (evaluado a través del descenso de la HbA1c), sino también en la frecuencia de las hipoglucemias, los requerimientos de insulina y la calidad de vida, entre otros factores.

Un metaanálisis realizado por Misso et al.<sup>6</sup> demostró una disminución significativa (0,25%) de la HbA1c a favor de la ICIS. Dicho estudio fue criticado por haber incluido estudios antiguos (presentando tecnologías obsoletas) además de incorporar estudios randomizados en los cuales muchos pacientes no tenían indicación específica de ICIS

ya que venían con buen control metabólico bajo MDI. Los pacientes que más se beneficiaron con ICIS fueron los que presentaban mayor variabilidad glucémica y los que tenían altos valores de HbA1c con MDI<sup>7</sup>.

Distintos estudios confirman que la ICIS logra un buen control glucémico a largo plazo<sup>8,9,10</sup>. Tanto en pacientes adultos como en pediátricos y adolescentes, el efecto más pronunciado sobre el nivel promedio de HbA1c se ve después de los 6 meses a un año de iniciada la ICIS y luego disminuye gradualmente. También se demostró que los pacientes que empleaban funciones avanzadas de ICIS con equipos modernos (por ejemplo, diferentes perfiles de bolos para los distintos tipos de comida, la calculadora de bolo y las tasas basales temporales) lograron un mejor control metabólico<sup>10</sup>. Las razones por las que el control se deteriora en algunos pacientes con ICIS en el largo plazo no se conocen (podría deberse a una pérdida de motivación, a problemas psicológicos, a características de la enfermedad, al aumento de la resistencia a la insulina y a factores alimentarios). La reeducación en los procedimientos de la ICIS, junto con la remotivación, es de gran ayuda en la restauración del buen control metabólico en muchos pacientes<sup>11</sup>.

Con respecto a las hipoglucemias, los estudios muestran resultados dispares. Para algunos autores, no habría diferencias entre ICIS e MDI con respecto a hipoglucemias nocturnas o severas, y sí habría un aumento de las hipoglucemias leves con ICIS<sup>12</sup>. Otro estudio demostró una disminución del número de episodios de hipoglucemias severas (durante cinco años) en los pacientes tratados con ICIS<sup>12</sup>. El uso de ICIS<sup>13</sup> disminuiría la frecuencia y/o intensidad de las hipoglucemias ya que otorga la posibilidad de reducir y/o suspender la administración de insulina en los momentos de mayor riesgo de hipoglucemias. Asimismo es de destacar que en la mayoría de las guías las hipoglucemias severas, inadvertidas y nocturnas son indicación de ICIS<sup>7</sup>.

La variabilidad glucémica es menor en los pacientes tratados con ICIS que en aquellos tratados con MDI<sup>8,14,15</sup>. Otros parámetros que han sido comparados son el cambio de peso, no encontrándose diferencias significativas y los requerimientos de insulina, que fueron menores en los pacientes tratados con ICIS<sup>9</sup>.

Varios estudios demostraron que con ICIS

se mantiene o incluso mejora la calidad de vida, en comparación a los resultados obtenidos con MDI<sup>16,17,18,19</sup>.

Recientemente un estudio observacional sueco comparó estos tratamientos con respecto a la mortalidad por causa cardiovascular en 18.168 pacientes con DM1. En este estudio, ICIS se asoció con menor mortalidad cardiovascular vs el tratamiento con MDI<sup>20</sup>.

Si bien los metaanálisis son una herramienta importante para evaluar los beneficios y riesgos de estas terapéuticas, hay que seleccionar aquellos que estén bien diseñados y excluir los que incorporen estudios con tecnologías obsoletas<sup>21</sup>.

## Efectos adversos

Los efectos adversos observados bajo tratamiento con ICIS<sup>22</sup> pueden estar relacionados a:

*a. Insuficiente frecuencia de recambio del set de infusión:* lo que conduce a un pobre control glucémico, un aumento de la variabilidad día a día, un incremento en el riesgo de problemas en el sitio de infusión.

*b. Fallas en la liberación de insulina:* si se interrumpe la liberación de insulina se produce hiperglucemia pudiendo desarrollar una cetoacidosis a corto plazo, debido a que existe un escaso depósito subcutáneo de insulina. En la actualidad, los sistemas más modernos y la mayor experiencia de los equipos de trabajo han disminuido este riesgo<sup>23</sup>. Las causas del fallo en la liberación de insulina son:

- Oclusión dentro del set de infusión: su incidencia se ve afectada por el tiempo de uso del set de infusión<sup>24</sup> y por el análogo de insulina de acción ultra rápida utilizado, siendo el primero el más importante, ya que se demostró que las oclusiones durante las primeras 72 hs de infusión son raras, independientemente del análogo usado, pero la incidencia de oclusión aumenta considerablemente luego de ese lapso, en particular con la insulina glulisina<sup>25</sup>. Por lo tanto, hay que recomendar a los pacientes que cambien el equipo de infusión cada 48 a 72 hs y roten el sitio de la inyección, lo cual es lo más importante para conseguir un control glucémico estable y óptimo, reduciendo al mínimo el riesgo de eventos adversos<sup>23</sup>.

- Cristalización de la insulina (fibrinas/precipitación isoeléctrica de insulina).

- Falla del microinfusor.

- Desconexión programada del microinfusor.

- Desconexión no programada del microinfusor.  
- Efectos hidrostáticos: disminución del 25% en la administración de insulina cuando el catéter presenta un marcado trayecto ascendente<sup>26</sup>, por lo que se aconseja usar la bomba lo más cercana a la horizontal determinada por el sitio de infusión y emplear catéteres cortos.

*c. Liberación exagerada de insulina*

- La reducción de la presión atmosférica (como sucede durante los viajes en avión) conduce a la formación de burbujas o expansión de las burbujas ya existentes y desplazamiento de la insulina del cartucho (efecto demostrado usando insulina aspártica)<sup>27</sup> lo cual puede generar una hipoglucemia.

- Efectos hidrostáticos: aumento del 23% en la administración de insulina cuando el catéter presenta trayectos descendentes marcados<sup>25</sup>, por lo que se aconseja usar la bomba horizontal y catéteres cortos.

*d. Complicaciones dermatológicas*

- Alergia a la cinta adhesiva: conduce a disconfort del paciente; se debe rotar el adhesivo.

- Irritación, inflamación, infección en el sitio de infusión: se puede observar en un 0,06 a 12 pacientes/año<sup>28</sup>. Para evitarlo hay que cambiar el equipo de infusión al menos cada 48 a 72 hs y considerar el cambio de tipo de catéter (la tasa de eventos adversos se ve influenciada por el modelo de catéter)<sup>29</sup>.

- Lipodistrofia (lipoatrofia y lipohipertrofia): conduce a una absorción poco predecible de insulina y mal control metabólico. Se evita rotando el sitio de inyección.

## Contraindicaciones

La Sociedad Argentina de Diabetes no recomienda<sup>4</sup> la utilización de ICIS en caso de:

• Poca comprensión y habilidad para operar el sistema.

• Discapacidad física que dificulte el manejo del aparato.

• Incumplimiento reiterado en la realización del monitoreo glucémico.

• Dificultad para decidir las dosis, evaluar los carbohidratos alimentarios y los ajustes del plan de insulina.

• Trastornos psicológicos que puedan:

- Interferir en la colocación de la bomba.

- Agravarse por el uso de la bomba.

- Limitado apoyo del entorno familiar y/o social.

- Impedimentos para obtener los insumos.

- Comunicación inadecuada con el profesional o el equipo de salud.

### **Accesibilidad en Argentina**

No se disponen de datos estadísticos sobre la accesibilidad a esta terapéutica en nuestro país. Según la Resolución Ministerial N° 1156/2014 la prescripción de bombas de infusión continua de insulina y sus insumos descartables deben ser de prescripción médica especializada (Médicos especialistas en Endocrinología y/o Nutrición, y aquellos en Clínica Médica, Medicina General y Pediatría, que acrediten capacitación en Diabetes -Especialización Universitaria a través de carreras de especialización y/o maestrías, capacitación en sociedades científicas afines- y un mínimo de cinco años de trabajo en un servicio acreditado donde se traten pacientes con esta patología). Ante indicación expresa y fundamentada por profesional especializado, su otorgamiento deberá ser evaluado y aprobado por la auditoría de la institución que corresponda, utilizando como referencia las normas que al respecto ha establecido la Sociedad Argentina de Diabetes y que formará parte del Programa Nacional de Garantía de Calidad de Atención Médica.

### **MICROINFUSORES DE INSULINA Y GRUPOS ESPECIALES**

#### **1. Pediatría**

Los episodios recurrentes de hipoglucemia, especialmente en edades tempranas, pueden provocar efectos adversos a corto y largo plazo en la función cognitiva y dar lugar a hipoglucemias asintomáticas. El miedo a la hipoglucemia, especialmente durante la noche, puede comprometer la calidad de vida para la familia y poner en peligro los esfuerzos para lograr un control metabólico óptimo.

La ICIS es el método más fisiológico de administración de insulina disponible actualmente. Además ofrece la posibilidad de una mayor flexibilidad y una administración de insulina más precisa que la MDI. Sin embargo, todavía hay debate entre los profesionales de atención de la diabetes en todo el mundo en cuanto a si la ICIS tiene ventajas sobre MDI en términos de reducción de los niveles de HbA1C, ocurrencia de eventos hipoglucémicos graves, episodios de cetoacidosis diabética (CAD) y frecuencia de hospitalización en pacientes jóvenes<sup>30</sup>.

Los objetivos del tratamiento para los niveles de glucosa en sangre para los niños y los adolescen-

tes son para lograr una HbA1C casi normal (ISPAD 2000), que sirve como un marcador sustituto para un bajo riesgo de complicaciones tardías. Numerosos estudios observacionales, con la participación de más de 760 pacientes pediátricos con diabetes tipo 1, han reportado disminuciones en la HbA1C con la ICIS. El logro de un control óptimo de glucosa en sangre es especialmente difícil en los pacientes más jóvenes con diabetes tipo 1. El control inadecuado de la glucosa puede llevar a excursiones glucémicas amplias o hipoglucemia frecuente.

La amenaza de un mal funcionamiento del sistema, lo que resulta en la administración excesiva o escasa de insulina, era la preocupación inicial después de la introducción de ICIS. Esto no es un problema en la actualidad ya que los microinfusores están equipados con numerosas prestaciones de seguridad.

Aunque se fomenta la actividad física regular a los niños y adolescentes con diabetes tipo 1, las glucemias son a menudo difíciles de controlar durante períodos prolongados de actividad física. Estudios recientes han demostrado que el riesgo de hipoglucemia con el ejercicio puede ser notablemente reducido con ICIS mediante la suspensión de la infusión de insulina basal durante el ejercicio. Después de la inyección subcutánea, la acción de análogos de insulina de acción prolongada no puede ser interrumpida, mientras que con ICIS, la administración de insulina puede ser suspendida temporalmente durante la actividad física prolongada. Esta característica debería disminuir el riesgo de hipoglucemia relacionada con el ejercicio en pacientes que utilizan ICIS.

Los pacientes adolescentes que usan ICIS reportan altos niveles de satisfacción debido a una mayor sensación de control, independencia, menos quejas físicas y una mayor flexibilidad en la dieta y la rutina diaria. A pesar de la naturaleza intensiva de ICIS, la calidad de vida con la terapia ICIS es similar o superior a la reportada en los jóvenes tratados con MDI. La experiencia clínica ha demostrado que los casos de elección del paciente/familia de discontinuar la ICIS y volver a MDI no son comunes en ninguno de los grupos de edad pediátricos.

#### **Indicaciones**

- Hipoglucemia grave recurrente.
- Amplias fluctuaciones en los niveles de glucosa en sangre, independientemente de HbA1C.

- Control de la diabetes subóptima (HbA1C que excede el rango objetivo para la edad).
- Complicaciones microvasculares y/o factores de riesgo de complicaciones macrovasculares.
- Un buen control metabólico, pero un régimen de insulina que comprometa el estilo de vida.
- Otras circunstancias en las que la ICIS puede ser beneficiosa incluyen:
  - Los niños pequeños y especialmente los lactantes y neonatos.
  - Los adolescentes con trastornos de la alimentación.
  - Los niños y adolescentes con un fenómeno del alba pronunciado.
  - Los niños con fobia a las agujas.
  - Las adolescentes embarazadas, idealmente antes de la concepción.
  - Individuos propensos a la cetosis.
  - Deportistas de alto rendimiento.

## Ventajas

- Sin limitaciones por edad.
- Fácil administración.
- Menos aplicaciones diarias de insulina.
- Inserción no dolorosa.
- Disminución de la dosis de insulina.
- Mejoría del control metabólico.
- Disminución de la variabilidad glucémica.
- Reducción de la frecuencia de hipoglucemias.
- Mayor facilidad para ajustar la insulina según ingesta de carbohidratos.
  - Mayor flexibilidad.
  - Permite fraccionamiento de dosis y ajustes para el ejercicio.

## Desventajas

- Incidencia controvertida de complicaciones agudas.
  - Olvido de bolos.
  - Fallo en la liberación de insulina.
  - Salida de la aguja.
  - Alteraciones de la imagen corporal.
  - Dificultades tecnológicas y falta de capacitación.
  - Elevado costo.
  - Pocos estudios a largo plazo.
  - Equipo multidisciplinario no disponible<sup>31</sup>.

Un estudio multicéntrico, randomizado durante un año de seguimiento, comparó la eficacia según HbA1c de ICIS con monitoreo continuo de glucosa MCG (cinco semanas) vs MDI (glargina + aspártica) sobre 485 pacientes con mal control (329 adultos y

156 pediátricos). Los resultados evidenciaron menor HbA1c para el grupo ICIS sobre el grupo MDI ( $p < 0,001$ ), mayor cantidad de pacientes en el grupo ICIS logró HbA1c  $< 7\%$ . No hubo diferencias en peso ni en las tasas de hipoglucemia<sup>32</sup>.

El uso de la ICIS en niños y adolescentes puede asociarse con un mejor control glucémico y una mejor calidad de vida, y plantea posiblemente una disminución en el riesgo de hipoglucemias severas y CAD cuando se lo compara con MDI<sup>33</sup>.

## 2. Microinfusores en internados

Muchos pacientes admitidos en el hospital son diabéticos tipo 1 con ICIS, a veces incapacitados para su manejo. El tratamiento debería realizarlo un médico especializado en diabetes capacitado en el uso de ICIS, sin embargo no todos los hospitales cuentan con uno para llamar en caso de necesidad<sup>34</sup>.

Los pacientes generalmente están más capacitados para manejar el dispositivo que los médicos generalistas. La situación ideal sería que el mismo paciente lo controle excepto en: cetoacidosis diabética, trastornos de conciencia, incapacidad o en caso de cirugía mayor. En caso de existir alguna contraindicación, se utilizará el tratamiento convencional en el paciente internado con insulino terapia subcutánea (SC) o endovenosa (EV)<sup>34</sup>.

• Situaciones especiales en el paciente internado con ICIS:

### a. Hipoglucemia

La hipoglucemia no sería impedimento para seguir usando la ICIS a menos que sea prolongada, severa o con patología concomitante. En este caso se debería tratar con dextrosa endovenosa o glucagón y desconectar el microinfusor<sup>34</sup>.

### b. Cetoacidosis diabética

Al no haber absorción subcutánea de insulina por la perfusión tisular alterada, es necesario desconectar la ICIS y comenzar el protocolo de CAD convencional<sup>34</sup>.

### c. Periparto

La hiperglucemia materna durante el parto y la duración del parto aumentan el riesgo de hipoglucemia neonatal. En la mayoría de casos, incluso en cesárea electiva, se logra mejor el objetivo con la bomba. En otros casos, si la madre no es capaz de manejar el dispositivo o la glucemia es inmanejable, hay que comenzar con terapia EV<sup>34</sup>.

### d. Cirugía

Sólo existen recomendaciones en el caso del período perioperatorio. El ayuno no debería ser

motivo de remover la ICIS, sobre todo si es breve. La mayoría de los pacientes es capaz de manejar el dispositivo como cualquier paciente con inyecciones subcutáneas de insulina.

Para procedimientos menores a 2 hs, la ICIS puede permanecer in situ, asegurando que el sitio de inserción esté alejado del sitio quirúrgico, que cuente con batería y reservorio de insulina lleno pero, por sobre todo, que la glucemia esté dentro del rango seguro. Para procedimientos de mayor duración y ayuno debería removerse el microinfusor<sup>34</sup>.

#### **e. Perioperatorio**

Se han confeccionado protocolos para la utilización de ICIS en el período perioperatorio de cirugías programadas en muchas instituciones debido a que hay falta de información en la literatura médica<sup>35,36</sup>.

Un grupo de trabajo multidisciplinario de la Clínica Mayo subdividió al perioperatorio en cuatro fases: preadmisión, preoperatorio, intraoperatorio y postanestesia, y desarrolló protocolos de actuación para los diferentes segmentos<sup>35</sup>.

##### **• Preadmisión**

El equipo tratante del paciente con diabetes 1 debe ser informado acerca de la cirugía programada para que se contacte con el paciente y brinde sugerencias. Una enfermera de preadmisión debe informar al equipo tratante (diabetólogo, proveedor de ICIS) por lo menos 24 hs antes del procedimiento<sup>35</sup>.

##### **• Preoperatorio**

A cargo de una enfermera que controla la glucemia e informa al equipo quirúrgico o al anestesista si está en valores críticos, documenta la localización del sitio de infusión, confirma su funcionamiento y documenta la historia diabetológica del paciente.

##### **• Intraoperatorio**

A cargo del anestesista que controla el sitio de infusión de la ICIS y confirma con la enfermera su funcionamiento. La glucemia se controla de forma horaria y las correcciones de insulina son dadas por el especialista en anestesia.

##### **• Postanestesia**

A cargo de la enfermera que confirma el funcionamiento de la bomba, el sitio de infusión y controla la glucemia informando al equipo quirúrgico o al anestesista para recibir instrucciones<sup>35</sup>.

La implementación de estos protocolos impone distintos desafíos como la identificación de los pacientes y la educación continua del staff hospitalario. Implica limitaciones como las diferentes

poblaciones de diabéticos, diversos procedimientos quirúrgicos y que no todos los hospitales poseen las capacidades e infraestructura necesarias. Se necesita más discusión sobre este tema ya que aún no hay consenso en la literatura<sup>35</sup>.

### **3. Microinfusores con enfermedad renal crónica en hemodiálisis**

#### ***Pacientes con DM1 y hemodiálisis***

Los pacientes con DM1 que requieren terapia de reemplazo renal experimentan con frecuencia muchos problemas en el control de la glucemia, en especial un riesgo incrementado de hipoglucemia por el efecto de la hemodiálisis. Se utiliza líquido de diálisis con agua pretratada y concentrado ácido y bicarbonato; el concentrado ácido puede contener o no dextrosa. La hipoglucemia severa es un evento frecuente que afecta hasta el 25% de los pacientes y puede ser causa de muerte en hasta el 4%. La ICIS puede ayudar a prevenir los episodios de hipoglucemia severa<sup>37,38</sup>.

Para este tipo de pacientes se recomienda usar líquido de diálisis con dextrosa, pudiendo en algunos casos suspender la infusión de insulina una hora antes y recomenzarla luego de la sesión de diálisis para evitar hipoglucemias<sup>38</sup>. En otros casos se planifica un basal diferente para el día de diálisis con menos dosis durante la diálisis.

#### ***Pacientes con DM2 insulinoquirientes y hemodiálisis***

Sobngwi et al. realizaron un estudio para evaluar variaciones del requerimiento insulínico en pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica estadio 5 en hemodiálisis<sup>39</sup>. Desarrollaron un *clamp* euglicémico de 24 hs en 10 pacientes con DM2 en hemodiálisis que recibieron un promedio de 2.200 calorías en una dieta diaria estandarizada. La infusión endovenosa de insulina fue ajustada para lograr una glucemia de 80-120 mg/dL durante las 24 hs prediálisis, la sesión de hemodiálisis y las 24 hs postdiálisis. La edad media fue de 55,7 (+/- 8,7) años con 11,9 (+/- 4,5) años de duración de diabetes y 2,3 (+/- 2,3) años de tratamiento en hemodiálisis<sup>39</sup>. Se demostró una reducción del 25% en el requerimiento basal de insulina en el día posterior a la hemodiálisis con respecto al previo. No hubo cambios en los bolos preprandiales. La reducción total fue del 15%. Esto aún no se ha demostrado en pacientes con DM1<sup>39</sup>.

## CONCLUSIONES

Los grupos más beneficiados con la terapia de infusión continua de insulina subcutánea serían niños y adolescentes, embarazadas y programación de embarazo y deportistas con alto grado competitivo.

Los efectos adversos de la terapia con ICIS están directamente relacionados principalmente con la falla del microinfusor, oclusión del set de infusión y problemas dermatológicos en el sitio de inyección que pueden llevar en un pequeño porcentaje a situaciones de descompensación metabólica (hipoglucemia/CAD).

En relación a las contraindicaciones, la principal sería la persona no entrenada previamente bajo un programa educativo continuo, sumado a la falta de comprensión y habilidad para el manejo del dispositivo.

La accesibilidad en nuestro país por prescripción médica especializada será evaluada y aprobada por auditoría de la institución, utilizando como referencia las normas de la Sociedad Argentina de Diabetes y que formará parte del Programa Nacional de Garantía de Calidad de Atención Médica.

## REFERENCIAS

1. The Diabetes Control and Complication 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; 329:977-986.
2. Weisserg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 26:1079-1087, 2003.
3. Vidal M, Colungo C, Jansà M. Actualización sobre técnicas y sistemas de administración de la insulina (I). *Av. Diabetol.* 2008; 24(3): 255-269.
4. Costa Gil JE, Ferraro M, Ruiz ML, Litwak LE. Guía para el uso de bombas de insulina en Argentina. Septiembre 2011. Sociedad Argentina de Diabetes.
5. Jansà M, Vidal M, Conget I, Giménez M, Esmatjes E, Yoldi C, et al. Educación terapéutica ante la diabetes tipo 1 (DM1). Iniciación con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). *Rev. Rol. Enf.* 2007; 30:663-72.
6. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus (Review). 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
7. Pickup J, Kidd J, Burmiston S, Yemane N. Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2006; 22 (3): 232-7.
8. Carlsson BM, Attvall S, Clements M, Gumpney SR, Pividic A, Sternemalm L, Lind M. Insulin pump-long-term effects of glycaemic control: an observational study at 10 diabetes clinics in Sweden. *Diabetes Technol. Ther.* 2013; 15: 302-7.
9. Mameli C, Scaramuzza AE, Ho J, Cardona-Hernandez R, Suarez-Ortega L, Zucotti GV. A 7-year follow-up, retrospective, international, multicenter study of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 17 May 2013; [Epub ahead of print]; DOI: 10.1007/s00592-013-0481-y.
10. Cohen ND, Hong ES, Van Drie C, Balkau B, Shaw J. Long-term metabolic effects of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2013; 15: 544-49.
11. Pickup J. Insulin pumps. *Diabetes Technol. Ther.* 2014; 16:S17-S22.
12. Fatourech MM, Kudva YC, Hassan Murad M, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injections. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94: 729-740, 2009.
13. Bode BW, Dennis Steed R, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes Care.* 1996; 19:324-327.
14. Crenier L, Abou-Elias C, Corvilain B. Reduction in blood glucose variability and hypoglycemia with insulin pump therapy. *Diabetes Care* 2013; 36: 2148-53.
15. Schreiver C, Jacoby U, Watzler B, Thomas A, Haffner D, Fischer D-C. Glycaemic variability in paediatric patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or multiple daily injections (MDI): a cross-sectional cohort study. *Clin. Endocrinol.* 2013;79:641-7.
16. McMahon SK, Airey FL, Marangou DA, McElwee KJ, Carne CL, Clarey AJ, Davis EA, Jones TW. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabet. Med.* 2005;22:92-96.
17. Peyrot M, Rubin RR. Validity and reliability of an instrument for assessing health related quality of life and treatment preferences: the Insulin Delivery System Rating Questionnaire. *Diabetes Care* 2005, 28:53-58.
18. Scheidegger U, Allemann S, Scheidegger K, Diem P. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy: effects on quality of life. *SWISS MED WKLY* 2007;137:476-482.
19. Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, Busetto E, Capani F, Bruttomesso D, Di Bartolo P, Girelli A, Leonetti F, Morviducci L, Ponzi P, Vitacolonna E. Quality of life and treatment satisfaction in adults with type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet. Med.* 2008;25:213-220.
20. Steineck I, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 2015; 350:h3234.
21. Pickup JC, et al. The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate meta-analysis. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2013; 7(6): 1567-1574.
22. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab. Res. Rev.* (2015). Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/dmrr.2653.
23. Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 2006; 7(suppl 4): 32.8.
24. Kerr D, Morton J, Whately-Smith C, Everett J, Begley JP. Laboratory-based non-clinical comparison of occlusion rates using three rapid-acting insulin analogs in continuous subcutaneous insulin infusion catheters using low flow rates. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2008; 2: 450-455.

25. Kerr D, Wizemann E, Senstius J, Zacho M, Ampudia-Blasco FJ. Stability and performance of rapid-acting insulin analogs used for continuous subcutaneous insulin infusion: a systematic review. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2013; 7: 1595-1606.
26. Zisser HC, Bevier W, Dassau E, Jovanovic L. Siphon effects on continuous subcutaneous insulin infusion pump delivery performance. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2010; 4: 98-10385.
27. King BR, Goss PW, Paterson MA, Crock PA, Anderson DG. Changes in altitude cause unintended insulin delivery from insulin pumps: mechanisms and implications. *Diabetes Care* 2011; 34: 1932-1933.
28. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1653-1662.
29. Renard E, et al. Lower rate of initial failures and reduced occurrence of adverse events with a new catheter model for continuous subcutaneous insulin infusion: prospective, two-period, observational, multicenter study. *Diabetes Technol. Ther.* 2010; 12: 769-773.
30. Moshe P, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group. Consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 30: 6, 2007.
31. Espinosa Reyes TM, Marichal Madrazo S. Avances en terapia insulínica en la diabetes mellitus tipo 1: aciertos y desaciertos. *Rev. Cubana Endocrinol.* 2007, 18, N° 1.
32. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study. *Diabetes Care*, 34, 2011.
33. Eugster EA, Francis G. Position statement: continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2006; 118;e1244.
34. Evans K. Insulin pumps in hospital: a guide for the generalist physician. *Clinical Medicine* 2013; 13 (3):244-7.
35. Boyle ME, Seifert KM, Beer KA, et al. Guidelines for application of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy in the perioperative period. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2012; 6:184-90.
36. Nassar AA, Boyle ME, Seifert KM, et al. Insulin pump therapy in patients with diabetes undergoing surgery. *Endocr. Pract.* 2012 Jan-Feb; 18(1):49-55.
37. Keen H, Pickup J. Continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *British Medical Journal* 2001; 322:1262-63.
38. Atherton G. Type 1 diabetes, dialysis and insulin pump therapy. *Journal of Diabetes Nursing* 2005; 9 (2):53-56.
39. Sobngwi E, Enoru S, Ashuntantang G, et al. Day-to-day variation of insulin requirements of patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease undergoing maintenance hemodialysis. *Diabetes Care* 2010; 33 (7):1409-12.

## 2. SISTEMAS DE MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA (SMCG)

### Generalidades

El monitoreo glucémico es esencial en la optimización del control en DM1<sup>1,2,3</sup>. Los "sensores de glucosa", más adecuadamente denominados sistemas de monitoreo continuo de glucosa (SMCG), miden la glucosa presente en el líquido intersticial y proveen así información continua de sus niveles (dando promedios cada cinco minutos durante las 24 hs) permitiendo identificar fluctuaciones no evidenciables con el monitoreo convencional<sup>4</sup>, entender cómo la ingesta, el ejercicio y la medicación afectan los niveles de glucosa, así como también conocer los momentos del día que tienen mayor impacto a nivel del control glucémico<sup>5</sup>.

Si bien existen muchos antecedentes que se remontan a los años 1970, el primer dispositivo comercial de SMCG fue fabricado en los Estados Unidos por Medtronic Inc. Desde la aprobación por la FDA del MiniMed GCSM en 2006, la tecnología para la monitorización continua de glucosa ha evolucionado sustancialmente<sup>6</sup>. En general, todos los sensores disponibles en el mercado utilizan un

microelectrodo de platino recubierto por la enzima glucosa-oxidasa para cuantificar los electrones generados en la oxidación de la glucosa presente en el líquido tisular del celular subcutáneo del abdomen, nalgas, brazos o muslos donde pueden ser insertados. El sensor es estéril y debido a la degradación enzimática que sufre durante su uso, debe descartarse luego de cinco-siete días, según el sistema<sup>7</sup>. El resto de los componentes depende del tipo de SMCG del que se trate. En la actualidad existen múltiples dispositivos (integrados o no a bombas de infusión de insulina) aprobados por la FDA<sup>8,9</sup>.

Los SMCG se clasifican en sistemas de lectura retrospectiva y en sistemas de lectura en tiempo real:

- Los sistemas de lectura retrospectiva (SMCG-R), profesional o tipo Holter. Están compuestos por un sensor acoplado a dispositivos que permiten grabar y luego descargar los datos obtenidos durante su uso para permitir un análisis posterior de los mismos. Registran la información de forma continua durante tres a cinco días pero sin que los pacientes vean los valores de glucosa y puedan interactuar; tienen por objetivo conocer el perfil glucémico del usuario y su variabilidad, de forma pun-

tual o intermitente. Los sistemas disponibles en EEUU son: Medtronic iPro2, Dexcom Seven Plus<sup>8,9</sup>.

- Los sistemas de lectura en tiempo real (SMCG-TR), interactivo, personal. Luego de un tiempo de latencia y de la primera calibración proveen información continua, recolectada por el sensor subcutáneo, transmitida de forma inalámbrica por un transmisor hacia un monitor externo en el que se muestran los datos obtenidos luego de ser procesados. Disponen de sistemas de alarmas para hipoglucemia e hiperglucemia y algunos modelos cuentan con alarmas predictivas. En situación de euglucemia, la media de la diferencia absoluta entre las diferencias de cada par de valores de glucosa capilar-glucosa intersticial está en torno a 0,9 mmol/L, lo que supone una diferencia relativa del 15%. Para mejorar su rendimiento, estos sistemas requieren un entrenamiento en su uso por el paciente y su entorno que garantice un correcto manejo del dispositivo, inserción del sensor, interpretación de la información y utilización continua. Los dispositivos de SMCG-TR disponibles en EEUU son: Guardian Real-Time, DexCom RT, Dexcom G4 PLATINUM CGM System (y su variante pediátrica) y Freestyle Navigator. Dentro de los sensores integrados a bombas de infusión se encuentran el Minimed 530g + Enlite, Minimed Paradigm Revel Real-time System, Animas Vibe System, el Vibe-G4 PLATINUM SMCG, y el Minimed 640G. En éstos existen además sistemas automáticos de suspensión de funciones que interrumpen el aporte de insulina por 2 hs cuando no se efectúa una respuesta a la alarma frente a hipoglucemia, siendo también posible, en el caso de la Minimed 640G, la suspensión automática cuando existe predicción de hipoglucemia<sup>8,9,10</sup>.

Ninguno de los sistemas disponibles tiene la precisión de los glucómetros capilares habituales. Esta limitación se debe a la baja concentración de glucosa en el fluido intersticial, a la propia dinámica de la glucosa y a los retardos inherentes al sistema de medida. Por esta razón, actualmente están aprobados como un complemento a la medición de la glucemia capilar. Existe una demora entre los niveles de glucosa intersticial con respecto a los sanguíneos de 0 a 15', dependiendo de los cambios bruscos de la glucemia<sup>11</sup>. La precisión de la medición de glucosa intersticial presenta desviaciones de entre 3 y 5%, que pueden llegar hasta 20% cuando los pacientes los utilizan en situaciones cotidianas<sup>12</sup> (a modo de ejemplo, algo tan simple como la posición

corporal durante las horas de sueño puede determinar registros de irregularidades intermitentes en los niveles de glucosa - >25 mg/dL +/- fuera de la media-)<sup>13</sup>, hecho que debe ser cuidadosamente evaluado, fundamentalmente en el caso de sensores integrados a bombas de infusión, previniendo interrupciones en la infusión de insulina secundarias a hipoglucemias facticias. La calibración del sensor es esencial, requiere 2-4 mediciones diarias de glucosa capilar<sup>7</sup> y debe educarse al paciente en la importancia de realizarla en las fases preprandiales y no postprandiales, evitando así los períodos de mayor variabilidad glucémica. Las mediciones obtenidas de los SMCG-TR deben ser confirmadas con glucometría capilar antes de realizar cambios terapéuticos o tratar hipoglucemias potenciales<sup>14</sup>.

### Efectividad de los SMCG

La efectividad de estos sistemas como herramienta en la optimización del control metabólico es actualmente un tema en estudio. En la última revisión hecha desde Cochrane<sup>4</sup> se incluyeron 22 ensayos clínicos randomizados (de calidad moderada a alta) que compararon el uso de sensores retrospectivos o de tiempo real con automonitoreo glucémico convencional (AMG) en 2.883 pacientes con DM1. Dado que los resultados de los estudios individuales frecuentemente mostraron un efecto positivo a favor de los SMCG pero sin ser significativos (por problemas de poder estadístico), se priorizó realizar metaanálisis de los *outcomes* en los que fuera posible, a pesar de existir cierta heterogeneidad entre los distintos trabajos en cuanto a duración, tipo de intervención, medidas de resultados reportados y poblaciones evaluadas.

En la comparación entre SMCG retrospectivos y AMG estándar no se hallaron diferencias clínicamente significativas a nivel de control metabólico (descenso medio de HbA1c a tres meses: -0,2%, IC 95% -0,4% a 0,1%).

Con el uso de SMCG en tiempo real, analizando todos los grupos etarios en su conjunto, se halló que el descenso más significativo en la HbA1C (luego de seis meses: -0,7%, IC 95%; -0,8% a -0,5%, 2 ECCA, 562 pacientes, I<sup>2</sup>=84%) se observó en los pacientes que iniciaron simultáneamente bomba de insulina + SMCG-TR al compararlos con aquellos bajo tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) + AMG convencional. En los pacientes en los que la única incorporación fue el SMCG-TR (sin bomba asociada) el nivel de descenso en HbA1c también resultó

estadísticamente significativo al compararlos con AMG estándar aunque en menor grado que en los que recibían tratamiento con sensor integrado a bomba (-0,2%, 6 ECCA, 963 pacientes, I2=55%). En vista a estos resultados, cabe analizar en qué medida parte del efecto puede ser atribuible a los sistemas integrados (con todas las herramientas que éstos disponen) sobre el del sensor en sí. Este interrogante podría obtener respuestas a partir del metaanálisis de Pickup, Freeman et al.<sup>15</sup> que incluyó seis ECCAs (de dos o más meses de duración) en los que compararon el uso de SMCG-TR con AMG en pacientes bajo el mismo tipo de tratamiento insulínico. En esta revisión se evaluaron porcentajes de HbA1c en 449 pacientes randomizados a SMCG y 443 a AMG (hombres y mujeres no embarazadas) obteniéndose una disminución media en HbA1c de -0,30% a favor de SMCG (IC95% -0,43% a -0,17%). En la comparación de SMCG vs AMG del meta análisis de Yeh et al.<sup>16</sup>, evaluando ocho trabajos con heterogeneidad aceptable de al menos 12 semanas de duración en pacientes con DM1, se mostró que los pacientes con SMCG-RT lograron una disminución estadísticamente significativa de los niveles de HbA1c pero menor al 0,5% definido como clínicamente significativo (diferencia absoluta: -0,26%) y mediante meta regresión se observó que la reducción en HbA1C se asociaba con la adherencia al sensor.

Destacando trabajos individuales, incluidos en los metaanálisis citados, el estudio multicéntrico de JDRF sobre tratamiento intensivo y SMCG<sup>17</sup> que randomizó 322 pacientes con DM1 y evaluó la eficacia del SMCG a lo largo de 26 semanas en distintos grupos etarios, objetivó una reducción de 0,5% en HbA1C dentro del grupo de adultos mayores de 25 años usuarios de SMCG al compararlos con AMG tradicional siendo también el principal predictor de éxito la frecuencia de uso del sensor. En otros estudios pequeños con pacientes con buen control glucémico se confirmaron resultados favorables en la disminución de HbA1c e hipoglucemias en aquellos que utilizaron SMCG<sup>18,19</sup>. En estudios observacionales como el que encuestó a pacientes dentro de las 17.317 personas provenientes de la base de datos de T1D Exchange Clinic Network<sup>20</sup>, el SMCG-TR se asoció a menores niveles de HbA1c en adultos (7,7% vs 7,9%, P<0,001) y su uso más frecuente (≥6 días/semana) se asoció con los niveles más bajos de HbA1c.

## Hipoglucemias y CAD

En los metaanálisis mencionados, en relación a la reducción de hipoglucemias, Pickup et al.<sup>15</sup>, hallaron una reducción global del área bajo la curva (ABC) de hipoglucemia (<70 mg/dl) de -0,28 (-0,46 a -0,09), correspondiendo a la reducción de la media de exposición a hipoglucemia de 23% en SMCG vs AMG mientras que Langendam et al.<sup>4</sup> no demostraron disminuir el riesgo de hipoglucemias severas en DM1 (RR 1,02, IC95%: 0,65 - 1,62) con SMCG-TR como tampoco lo hicieron Yeh et al.<sup>16</sup> (RR global 0,88 [IC95% 0,53 - 1,46]). En este último metaanálisis tampoco objetivaron diferencias en el tiempo transcurrido bajo rango hipoglucémico.

Aún se cuenta con poca información sobre estos sistemas e hipoglucemias desapercibidas. Choudhary et al.<sup>21</sup> en un estudio muy pequeño realizaron una auditoría retrospectiva de 35 adultos con DM1 con hipoglucemias desapercibidas, seleccionados de centros especializados en uso de bombas de insulina y no objetivaron mejorías significativas en el *Score de Gold* sobre hipoglucemias asintomáticas con el uso de SMCG-RT, aunque sí observaron reducción de las tasas medias de hipoglucemias severas/paciente/año y de episodios/año junto a optimización de HbA1c.

En relación al riesgo de cetoacidosis, en el metaanálisis de Cochrane<sup>4</sup> se publicó que no se hallaron diferencias estadísticas (RR 0,94, IC 95% 0,37- 2,40), aunque haciendo constar que la mayoría de los estudios no tenía en sí el poder suficiente para detectarlas.

## Adherencia a SMCG

El éxito de los SMCG-TR es dependiente de la adherencia a su uso<sup>14</sup>. En todos los trabajos mencionados, la *compliance* en el uso de SMCG pareció ser fundamental en relación a su eficacia<sup>4,14,15,16,17,18,19</sup>. Por modelo de regresión Pickup et al.<sup>15</sup> observaron que por cada día de aumento en el uso del sensor por semana, el beneficio comparativo del SMCG sobre el AMG aumentaba 0,15% (IC95% -0,194% a -0,106%) y cada 1% de aumento en la HbA1C basal desde la que se partía, el efecto se incrementaba 0,126% (-0,257% a 0,0007%). El SMCG se asoció entonces mayores reducciones del porcentaje de HbA1C en quienes partieron de valores superiores y usaron con mayor frecuencia el sensor (>70% del tiempo).

Resumiendo lo expuesto previamente, los mayores beneficios a nivel de HbA1c obtenidos con

los SMCG-TR parecerían lograrse en aquellas personas con DM1, con pobre control metabólico, que inician su uso junto a bombas de infusión de insulina y presentan alta *compliance* al uso de los dispositivos, sin perjuicio de incrementar significativamente el riesgo de hipoglucemia o cetoacidosis<sup>4</sup>.

### Calidad de vida y acceso a SMCG

En la mayoría de los estudios incluidos por Langendam et al.<sup>4</sup> la calidad de vida de los pacientes y su grado de satisfacción no fueron adecuadamente evaluados y/o informados, por lo que concluyeron que son requeridos más trabajos que den cuenta de este aspecto. Según un estudio con limitaciones, no parecería haber diferencia entre aquellos que usaron seis días SMCG de tiempo real con los que emplearon SMCG retrospectivo<sup>22</sup>. Yeh et al.<sup>16</sup> no hallaron diferencias reportadas en la calidad de vida entre SMCG y AMG aunque la fuerza de evidencia con respecto a este punto resultó baja, con riesgo medio a moderado de sesgos.

Al momento de caracterizar el acceso a esta clase de sistemas se observó que de los 17.317 pacientes con diabetes tipo 1 provenientes de la base de datos de T1D Exchange Clinic Network<sup>20</sup>, 9% resultó ser usuario de SMCG-TR (definidos por una utilización mínima de 30 días). Realizando una serie de preguntas se observó que el porcentaje de uso aumentaba a mayor edad, mayores niveles educativos e ingresos más altos, cobertura privada, mayor duración de la diabetes y coexistencia de uso de bomba de insulina ( $P < 0,01$  para todos los factores).

### Indicaciones de SMCG

Distintas asociaciones científicas reconocen la utilidad del uso de los SMCG en función de criterios similares.

Los standards de ADA 2015<sup>23</sup> enumeran las situaciones en las que los SMCG pueden ser útiles: para reducir la HbA1c asociada a tratamientos insulínicos intensivos en pacientes seleccionados con DM1 de 25 años o más (nivel de evidencia A); en niños, adolescentes y adultos jóvenes, si bien la evidencia de descenso es menos fuerte, correlaciona su éxito con la adherencia y utilización continua (C); en pacientes con hipoglucemias desapercibidas y/o con episodios hipoglucémicos frecuentes como herramienta suplementaria al AMG (C). La ADA aconseja evaluar la preparación individual de cada paciente antes de prescribir SMCG (E) y en caso de hacerlo, fortalecer la educación diabetoló-

gica, el entrenamiento y el soporte para optimizar la implementación y continuidad en el uso de los SMCG (E).

Según la Asociación Americana de Endocrinólogos, el uso de SMCG<sup>24</sup> podría servir para restablecer el control de la glucemia después de episodios agudos de hipoglucemia, cetoacidosis, coma hiperosmolar y otras complicaciones, al rotar entre tratamientos con MDI a ICIS, para manejar HbA1c persistentemente elevadas o grandes fluctuaciones glucémicas, para abordar hipoglucemias desapercibidas o nocturnas frecuentes y/o severas. La AACE recomienda<sup>25</sup> seleccionar adecuadamente a los pacientes con DM1 que pueden beneficiarse con SMCG-TR entre aquellos con hipoglucemias desapercibidas o frecuentes, HbA1c fuera de objetivo o asociada a alta variabilidad glucémica, necesidad de disminuir HbA1c sin aumentar hipoglucemias, en preconcepción y embarazo, en niños y adolescentes con DM1 que ya alcanzaron metas de HbA1c  $< 7,0\%$  y en jóvenes con DM1 que presentan niveles de HbA1c de  $7,0\%$  o más y son capaces de usar el dispositivo casi diariamente. Sugiere que podrían ser buenos candidatos para un período de prueba de dos a cuatro semanas con SMCG jóvenes con AMG frecuentes y pacientes menores de 8 años de edad con familias comprometidas (especialmente si existen hipoglucemias). En relación al uso de SMCG-R intermitente, la AACE menciona que podría ser de utilidad en jóvenes con DM1 con cambios en su esquema de tratamiento o que presentan problemas con hipoglucemias nocturnas, fenómeno del alba, hipoglucemias desapercibidas o hiperglucemias postprandiales.

En las guías NICE 2015<sup>26</sup> del Reino Unido, entre las nuevas recomendaciones en relación con los SMCG-RT se sugiere no ofrecerlos de rutina a adultos con DM1 y en caso de hacerlo, como parte de la estrategia para optimizar el control glucémico y disminuir la frecuencia de hipoglucemias, deben ser provistos por un centro experimentado y su uso se debe continuar sólo ante la verificación de resultados: niveles de HbA1c sostenidos en  $7\%$  o menos y/o disminuidos en un  $2,5\%$  o más. Como ya recomendaban en ediciones anteriores, el uso de estos sistemas podría ser considerado en pacientes con DM1 comprometidos con usar el sensor al menos  $70\%$  del tiempo y calibrarlo según necesidad, que presenten a pesar de la terapia insulínica optimizada y AMG, cualquiera de las siguientes: un episodio anual de hipoglucemia severa sin precipi-

tante obvio o ausencia absoluta de percepción de hipoglucemia o más de dos episodios semanales de hipoglucemias asintomáticas que interfieren con actividad diaria o miedo extremo a la hipoglucemia o hiperglucemia persistente (HbA1C > o igual a 9%) a pesar de realizar al menos 10 AMG diarios. Dentro de las recomendaciones provisorias de NICE<sup>27</sup> para ser publicadas en 2016 se reconoce al MiniMed Paradigm Veo como opción para monitoreo de glucosa en pacientes con DM1, bajo un programa de educación diabetológica integral con un equipo entrenado y quedando supeditada su continuidad a la comprobación de un descenso en los episodios hipoglucémicos.

Las Guías 2013 de la Canadian Diabetes Association<sup>28</sup> reconocen que los SMCG-TR podría ser usados en pacientes con DM1 para mejorar el control glucémico y reducir la frecuencia de hipoglucemias (recomendaciones grado B, nivel de evidencia 2).

La Sociedad Española de Diabetología en su documento de posicionamiento sobre los SMCG<sup>6</sup> enumera una serie de situaciones clínicas y experimentales en las que su uso presenta especial interés pero reconoce la necesidad de profundizar en la calidad de la evidencia generada en el futuro sobre diversas variables metabólicas, de calidad de vida y costo-efectividad antes de realizar indicaciones clínicas concretas.

### **SMCG y pediatría**

El uso de los SMCG en la población pediátrica podría resultar particularmente promisorio. La posibilidad de visualizar el impacto del plan alimentario y del ejercicio físico sobre el control glucémico, la potencialidad de prevenir con su uso episodios hipoglucémicos y disminuir así el temor asociado (muchas veces barrera para una terapéutica adecuada) convierten a los sensores continuos de glucosa en una herramienta potencialmente facilitadora en la optimización y estabilización del tratamiento. Sin embargo, estos supuestos lógicos no siempre se replican a nivel de evidencia. Como se ha visto, los SMCG en conjunto con la insulino-terapia intensificada se constituyen como una herramienta útil para el descenso de la HbA1c en pacientes con DM1 mayores a 25 años<sup>29</sup>, mientras que para personas menores de esta edad su utilidad es más controvertida. En niños y adolescentes los estudios a largo plazo (seis meses) sobre eficacia del monitoreo continuo de glucosa han mostrado limitados beneficios. Uno de los principales

obstáculos en esta población es que su utilización no suele superar ni alcanzar el tiempo mínimo requerido para observar mejorías consistentes en el metabolismo de la glucosa.

### **Control glucémico y adherencia a SMCG en pediatría**

En estudios observacionales, como en el que se realizaron encuestas a los 17.317 pacientes provenientes de la base de datos de T1D Exchange Clinic Network<sup>20</sup>, el SMCG-TR se asoció a menores niveles de HbA1c (aunque poco significativos clínicamente) en niños al compararlos con pacientes bajo AMG (8,3% vs 8,6%,  $P < 0,001$ ).

En el metaanálisis de Cochrane<sup>4</sup>, enfocándose en la subpoblación pediátrica, se concluyó que existe limitada evidencia con bajo riesgo de sesgos sobre la efectividad de los SMCG-TR en el control glucémico. En el grupo de SMCG un número mayor de pacientes descendió al menos 0,5% en HbA1c al compararlo con el AMG convencional, sin embargo, el cambio medio de HbA1C difirió significativamente luego de tres meses pero no luego de seis ó 12 meses. En este último lapso presentaron niveles significativamente menores los pacientes que hacían un uso frecuente del dispositivo comparados con los que realizaban un uso bajo o nulo. En este grupo etario la evidencia sobre la efectividad de los SMCG retrospectivos es conflictiva, dado que se hallaron trabajos reportando diferencias significativas tanto de disminución como de aumento de HbA1C, así como también diferencias de importancia clínica pero no estadísticamente significativas. En adolescentes no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los resultados, a pesar de que entre los usuarios experimentados de bomba de insulina se observó una mejoría de 0,4% en los niveles de HbA1c en seis meses con el uso de SMCG en tiempo real.

En el metaanálisis de Yeh<sup>16</sup>, que evaluó cinco estudios con pacientes de 18 años o menos, no se demostró una diferencia media en el cambio a partir de HbA1C basal que favoreciera a los SMCG-TR en la población pediátrica (tres ECCA con adolescentes y dos ECCA con menores de 12 años). Tampoco se hallaron diferencias en la tasas de hipoglucemia severa entre los grupos.

En un metaanálisis más reciente, enfocado en el subgrupo de DM1 y pediatría, Poolsup et al.<sup>30</sup> analizaron 10 trabajos que compararon SMCG con

AMG (N: 817). Si bien encontraron una importante heterogeneidad entre los trabajos concluyeron que, en este grupo el uso de SMCG no es más efectivo que el AMG en reducir los valores de HbA1c (diferencia media: -0,13% [IC95% -0,38% a 0,11%]), independientemente de los niveles de inicio de HbA1C. En los análisis por subgrupos, los SMCG-R no fueron superiores al AMG (diferencia media: -0,05%, IC95% -0,46% a 0,35%  $p=0,79$ ) mientras que los SMCG-TR sí resultaron en una mejoría estadísticamente significativa en los niveles de HbA1c al compararlos, aunque de escaso impacto (diferencia media -0,18%, IC95% -0,35% a -0,02%,  $p=0,02$ ). Los SMCG no resultaron más efectivos que el AMG en el control glucémico al realizar análisis de subgrupos según niveles de HbA1C iniciales (en esta publicación también se observó con los SMCG-TR vs AMG una pequeña mejoría sobre los niveles de HbA1C en el subgrupo de adultos, aunque los estudios incluidos para ese grupo etario fueron sólo con diabetes tipo 2).

Profundizando individualmente en algunos de los trabajos incluidos en los metaanálisis antes mencionados se evidencian discrepancias en los resultados.

El estudio multicéntrico de JDRF<sup>17</sup> sobre tratamiento intensivo y SMCG que randomizó a 322 pacientes con DM1 y evaluó su eficacia a lo largo de 26 semanas en distintos grupos etarios, no logró demostrar reducción significativa de los valores de HbA1c en individuos menores de 24 años (niños, adolescentes y adultos jóvenes) cuando los pacientes presentaban HbA1c entre 7-10%, así como tampoco diferencias significativas en hipoglucemias. Al hacer foco en el grupo de pacientes con buen control metabólico (HbA1c basal <7%) se objetivó una disminución en el tiempo promedio de valores fuera del rango glucémico óptimo ( $\leq 70$  ó  $\geq 180$  mg/dl) y una mejoría en el mantenimiento de valores adecuados de HbA1c en el grupo con SMCG en contraposición al grupo que utilizó AMG estándar, mostrando además una tendencia a la disminución de hipoglucemias a favor del SMCG<sup>19</sup>. En un análisis secundario de los 232 pacientes que utilizaron SMCG se observó inicialmente a la edad como el factor limitante más importante para optimizar los beneficios con los sistemas de control. Sin embargo, luego de ajustar esta variable al tiempo de uso del dispositivo, la asociación no resultó significativa. El logro de mayores reducciones en los niveles de

HbA1c pareció depender de la utilización "exitosa" del sensor (definida como seis días/semana), independientemente de la edad. Los autores sugirieron que el "efecto de edad" observado podía relacionarse con un mayor uso de los sistemas en adultos que en pacientes más jóvenes: alcanzó el 83% en el grupo de 25 años o más, 25% entre 15 y 24 años y sólo 50% en el de 14 años o menos. La frecuencia de uso del sensor resultó un predictor independiente del cambio en HbA1c, constituyéndose la adherencia entonces como la principal barrera en el aprovechamiento de los beneficios de los SMCG<sup>31</sup>. Esta observación fue ratificada cuando, finalizado el estudio original, se testeó el uso de SMCG en el grupo control en condiciones similares a las de la práctica clínica<sup>32</sup>.

En el ECCA multicéntrico STAR 3<sup>33</sup> comparó la eficacia de SMCG-TR integrado a ICIS vs MDI asociada a AMG estándar en 156 niños con mal control metabólico. Se observó diferencia entre los grupos en la reducción de HbA1c de -0,5% a favor de los sistemas integrados, siendo mayor la velocidad de descenso durante los tres primeros meses y menor el ABC de hiperglucemias, demostrándose nuevamente mayores beneficios a mayor tiempo de uso del sensor. No hubo diferencias en las tasas de hipoglucemias severas o cetoacidosis. Subrayando la importancia de los SMCG en el conocimiento de la variabilidad glucémica y su impacto sobre el control metabólico, en un estudio posterior<sup>34</sup> en el que se incluyeron a 196 pacientes con DM1 randomizados en el estudio STAR 3 a la rama de SMCG-TR integrado a ICIS, se observó que el grado de disminución de HbA1c se explicaba hasta en un 59% con las mejoras en los niveles de glucosa del peri-desayuno y que se encontraban alcanzados también por este beneficio aquellos que sólo habían logrado optimizar el control durante el período nocturno.

En el ECCA multicéntrico DirectNET<sup>35</sup>, luego de evaluar a 146 niños entre 4 y 10 años con DM1 y HbA1C inicial  $\geq 7,5\%$  durante 26 semanas, no se objetivaron diferencias significativas de HbA1c entre el grupo con SMCG y el grupo con AMG usual, así como tampoco sobre la frecuencia de hipoglucemias severas. En contraste con los resultados del trabajo de JDRF comentado previamente, en éste no se observó una correlación significativa entre el tiempo de uso del SMCG y la reducción en la HbA1C, aunque la tasa de utilización exitosa del dispositivo de MCG fue sólo de un 41% de los

participantes hacia el final del estudio. A pesar del alto grado de satisfacción referido por los padres, el miedo a la hipoglucemia no se redujo con el uso de SMCG-TR y concluyeron que, en este trabajo, en los niños de 4-9 años de edad no mejoró el control glucémico de forma significativa.

Instaurando como tratamiento el uso de bomba de insulina desde el debut de la enfermedad para todos los participantes, en el estudio ONSET se randomizaron a 160 niños y adolescentes a asociarles SMCG-TR integrado o a AMG estándar desde el inicio. En el grupo con mayor frecuencia de uso de SMCG-TR integrado se observaron mejor control metabólico (diferencia entre medias de HbA1c entre ambos grupos de 0,5%,  $p=0,032$ ), menor variabilidad glucémica (excursiones glucémicas medias de  $80,2\pm 26,2$  vs  $92,0\pm 33,7$ ;  $p=0,037$ ) y en niños de 12 a 16 años, mayores niveles de péptido C ( $0,25\pm 0,12$  nmol/l vs  $0,19\pm 0,07$  nmol/l;  $p=0,033$ ) al compararlos con el subgrupo con menor uso del SMCG o directamente sin SMCG<sup>36</sup>.

En el Real Trend Study<sup>37</sup> se estudiaron por seis meses a 132 adultos y niños con DM1 mal controlada ( $HbA1c \geq 8\%$ ) previamente tratados con MDI, durante la transición al uso de bombas de insulina, comparando la incorporación conjunta de SMCG-TR vs el AMG estándar. Cabe destacar que se dieron instrucciones de usar el sensor al menos el 70% del tiempo. Los niveles de HbA1C mejoraron en ambos grupos, sin diferencias significativas entre sí, aunque al analizar a los 91 pacientes que lograron una adherencia adecuada al protocolo (incluidos los que usaron el SMCG  $\geq 70\%$  del tiempo) la mejora obtenida en HbA1C resultó significativamente mayor en el grupo con SMCG-TR (descenso de  $-0,96\pm 0,93\%$ ,  $p=0,001$ ; vs  $-0,55\pm 0,93\%$ ,  $p=0,001$ ). No se observó impacto en los episodios de hipoglucemia, por lo que se concluyó que la asociación de bomba insulina con uso de SMCG al menos el 70% del tiempo mejoraba la glucemia en mayor medida que con el uso de bomba aislada.

Para controlar confundidores de importancia vinculados con la modalidad de tratamiento, el estudio SWITCH<sup>38</sup> fue diseñado con una estrategia de *cross over* de pacientes intentando evaluar la eficacia del SMCG en 153 usuarios de ICIS con HbA1C entre 7,5- 9,5% (52% hombres, de 6 a 70 años de edad). Los pacientes fueron randomizados a una de las dos ramas del estudio (sensor

prendido vs sensor apagado) durante seis meses y luego de cuatro meses de *wash out* se los cruzó a la otra rama. Luego del uso del sensor, la HbA1C media fue de 8,04 en la rama ON y 8,47% en la rama OFF (diferencia  $-0,43\%$ ; IC 95%  $-0,32\%$ ,  $-0,55\%$ ;  $p<0,001$ ). Al contrario que en el JDRF sensor study<sup>32</sup>, la reducción de HbA1c entre niños y adolescentes resultó similar ( $-0,46\%$ , IC95%  $-0,26\%$ ,  $-0,66\%$ ;  $p<0,001$ ) y algo mayor que en adultos ( $-0,41\%$ , IC95%  $-0,28\%$ ,  $-0,53\%$ ;  $p<0,001$ ). El tiempo de hipoglucemia ( $<70$  mg/dL) fue significativamente menor en el grupo de sensor prendido (19 vs 31 min/día;  $p=0,009$ ) así como la variabilidad glucémica. La media de uso del sensor fue de 84% del tiempo requerido, alcanzando el mínimo de 73% en el grupo pediátrico y 86% en el adulto. Los números de bolos diarios, de basales temporales y de suspensiones manuales de insulina fueron significativamente mayores en el grupo ON, siendo esta mayor frecuencia de ajustes manuales un indicador de modificaciones conductuales. Se concluyó que la adición de SMCG al tratamiento con ICIS resultó en una mejoría de la HbA1c con un descenso concomitante del tiempo en hipoglucemia. Algunos autores de este trabajo ya habían observado en un pequeño estudio previo<sup>39</sup> la influencia del tipo de sistema de monitoreo glucémico sobre el tiempo diario bajo hipoglucemia. Randomizando a 53 pacientes, de entre 10 y 17 años de edad, con DM1 y tratamiento insulínico intensivo a usar SMCG-TR o AMG con SMCG-TR enmascarado, objetivaron que el tiempo perdido en hipoglucemia se redujo un 48% en los pacientes pediátricos con acceso a conocer de forma continua y en tiempo real sus niveles de glucosa.

### **Calidad de vida, barreras y efectos adversos de SMCG en pediatría**

En el contexto del SWITCH se utilizaron cuestionarios validados para ponderar el impacto de los SMCG<sup>40</sup> sobre la calidad de vida vinculada con la salud en niños y padres, sin hallarse diferencias clínicamente significativas, como así tampoco en el uso de recursos médicos extras. En cuanto al análisis de costos indirectos se observó que los niños con uso del sensor superior al 70% perdieron menos días de escuela respecto de los niños sin sensor.

Ni en el metaanálisis de Cochrane<sup>4</sup> ni en el de Yeh<sup>16</sup> se hallaron diferencias significativas expre-

sas en la calidad de vida de los niños, sin embargo, pocos fueron los trabajos en los que este aspecto fue adecuadamente ponderado y/o informado.

Los adelantos tecnológicos pueden crear expectativas irreales de sus usos si no se consideran las cargas adicionales que conllevan<sup>41</sup>. La implementación del sensor de glucosa asociado a ICIS debe ser evaluada teniendo en cuenta el grado de aceptabilidad por parte de los grupos familiares así como el sentido de oportunidad o la adecuación al momento vital familiar en el que se lo incorpora. Más allá de las expectativas, no todos los niños o adolescentes ni sus padres se encuentran dispuestos o preparados para asumir el manejo de estos equipos y la información que brindan. El uso de SMCG puede aumentar los miedos, preocupaciones y sensación de sobrecarga de enfermedad, alejándose así de la búsqueda de armonía, optimización del control y libertad que pueden motivar su uso inicialmente. Las principales barreras referidas con el uso de los SMCG son: la necesidad de inserción subcutánea del sensor (incómoda en niños pequeños o muy delgados y no siempre garantizando una adecuada colocación), el dolor asociado a la colocación y desencadenado por ciertos movimientos, el disconfort/sensación de presencia constante del dispositivo, la disrupción de la cotidianidad familiar por las alarmas, las molestias en la imagen corporal, la necesidad constante de cuidado de la piel, el tiempo invertido en la inserción, calibración, recalibración y resolución de los problemas asociados al sensor<sup>42,43,44</sup>.

### **Recomendaciones de uso de SMCG en pediatría**

En las recomendaciones sobre monitoreo glucémico de la ISPAD 2014<sup>45</sup> se menciona que esta herramienta podría particularmente beneficiar a aquellos pacientes que presenten hipoglucemias inadvertidas cuando el dispositivo con alarma advierte niveles de glucosa inferiores al rango óptimo o una rápida velocidad en su descenso (recomendación clase A).

Según la última actualización de las guías NICE 2015<sup>46</sup>, se podría ofrecer SMCG-TR con alarmas a niños y jóvenes con diabetes tipo 1 que presenten hipoglucemias severas o frecuentes o déficit en percepción de hipoglucemia asociada a consecuencias adversas (convulsiones, o ansiedad) o inhabilidad para reconocer o comunicar la presen-

cia de síntomas de hipoglucemia (discapacidad cognitiva o neurológica, etc.). La continuación del uso de SMCG-TR se debería considerar en recién nacidos, infantes y preescolares, en niños y adolescentes que realizan actividad física competitiva o de alto nivel o que presentan comorbilidades o que reciben otros tratamientos con potencialidad de dificultar el control glucémico. Estas guías plantean considerar el uso de SMCG intermitente (en tiempo real o retrospectivo) como parte de la estrategia de optimización del control de glucosa en niños y adultos jóvenes con hiperglucemias persistentes a pesar de la realización de ajustes en el tratamiento insulínico.

### **SMCG y embarazo**

El embarazo es una fase vital en la que la aparición de técnicas con la potencialidad de mejorar los resultados maternos y perinatales genera grandes expectativas. Hasta el momento los estudios publicados durante la gestación que incluyeron pacientes con DM1 y DM2 preexistente arrojaron resultados contradictorios<sup>47,48</sup>.

Un ensayo randomizado multicéntrico pionero en 71 mujeres demostró el claro beneficio con el uso de SMCG cada cuatro semanas (como herramienta educativa en el proceso de formación de decisiones y cambios terapéuticos) comparado con el grupo control con 7 AMG diarios, en gestantes con diabetes previa (tipo 1 y 2) en cuanto a mejoría metabólica e incidencia menor de macrosomía fetal. Las mujeres randomizadas a SMCG-R presentaron menores niveles de la media de HbA1c entre las semanas 32-36 de gestación (5,8%, DS 0,6) comparadas con las de control estándar prenatal (6,4%, DS 0,7), menores promedios de los percentilos de peso al nacer obtenidos en sus hijos (69% vs 93%) y menor riesgo de macrosomía (odds ratio 0,36, IC95% 0,13 a 0,98). En este trabajo no se demostró un beneficio significativo sobre la presencia de hipoglucemias, observándose también una tendencia a un mayor número de cesáreas y de recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional en el grupo experimental<sup>49</sup>.

Otros estudios presentaron resultados menos alentadores en relación al control metabólico materno y macrosomía fetal. Secher et al.<sup>50</sup> realizaron un ECCA con 123 mujeres con DM1 y tres mujeres con DM2 que ingresaron con menos de 14 semanas de gestación. Todas recibieron los cuidados habituales del embarazo y el 51% fue randomizada a

uso de SMCG en tiempo real. En este trabajo no se observaron beneficios significativos a favor de las pacientes que utilizaron SMCG intermitente en ninguno de los resultados: los niveles de HbA1c, el control glucémico materno, la prevalencia de macrosomía, parto pretérmino y/o hipoglucemia neonatal resultaron similares o sin diferencias significativas. Entre los comentarios de sus autores se resaltó que pocas participantes se mostraron deseosas de usar los SMCG-TR, lo que pudo haber influido en los resultados. Petrovski et al.<sup>51</sup> en un estudio piloto evaluaron a 25 diabéticas tipo 1 con diagnóstico reciente de embarazo, tratadas con bomba de insulina por lo menos durante un año y las randomizaron a dos grupos: SMCG-TR constante integrado a la bomba vs SMCG intermitente (14 días/mes). Observaron que ambos grupos mejoraron su control metabólico durante el embarazo, sin existir diferencias significativas en el descenso logrado, aunque durante el primer trimestre la rama con SMCG constante presentó HbA1c menores. Tampoco hubo diferencias significativas en el resto de los resultados materno-fetales observados (ganancia de peso, CAD, macrosomía, cesáreas e hipoglucemias maternas y neonatales).

Si bien estuvo dentro de los objetivos de búsqueda originales del metaanálisis de Cochrane, no pudo incluirse SMCG y embarazo por falta de trabajos sobre el tema a la fecha de su confección. En 2013 Voormolen et al.<sup>52</sup> realizaron una revisión sobre la eficacia de los SMCG durante el embarazo y su efectividad en los resultados maternos fetales y concluyeron que la evidencia actualmente disponible es limitada, incluso contradictoria, y que aún no se dispone de los estudios sobre costo-efectividad de los SMCG requeridos antes de implementarlos en la práctica. Moy et al.<sup>53</sup> publicaron en 2014 una revisión en la que incluyeron 9 ECCA que compararon diversas técnicas de monitoreo glucémico (AMG, SMCG continuo o intermitente, hospitalización) entre un total de 506 embarazadas con diabetes preexistente (436 mujeres con DM1 y 70 con DM2). Ninguno de los análisis globales demostró ventajas significativas de una técnica sobre la otra para control glucémico materno, peso al nacer, nacimientos pretérmino, hipoglucemia neonatal, muerte neonatal o admisión en UTIN por lo que en esta revisión también concluyeron que la evidencia sobre la efectividad de las técnicas de monitoreo de glucosa aún es escasa y se necesitan ECCA más grandes.

Actualmente se encuentra en curso el GlucoMOMS trial<sup>54</sup>, un estudio randomizado, multicéntrico con análisis de decisiones y costos concurrentes que tiene la intención de aleatorizar a adultas embarazadas con diabetes (tipo 1, 2 ó gestacional con requerimiento de insulina antes de la semana 30 de gestación) a dos ramas de tratamiento: AMG exclusivo vs AMG+SMCG intermitente (usado por cinco a siete días cada seis semanas) y medir macrosomía, peso al nacer, morbilidades neonatales, resultados maternos y costos, analizando los datos bajo principio de intención a tratar. Según las actualizaciones del trial<sup>55</sup>, en septiembre de 2015 se completó la fase de inclusión con la paciente N° 300.

### **SMCG en pacientes internados**

La hiperglucemia en pacientes hospitalizados, con y sin antecedentes de diabetes, se asocia con un mayor riesgo de complicaciones, mortalidad y hospitalización más prolongada, en internados clínicos o quirúrgicos. El monitoreo capilar es el recomendado hasta el momento para guiar el tratamiento, pero la precisión de la mayoría de los medidores de glucosa no siempre es considerada óptima. Estudios recientes en el ámbito hospitalario han informado que el uso de SMCG puede proporcionar información en tiempo real acerca de la concentración de glucosa, la dirección y velocidad de cambio durante un período de varios días, por lo que los SMCG-TR podrían ser utilizados con el fin de reducir la incidencia de hipoglucemias graves en pacientes insulinotratados en cuidados agudos. Existen reportes de mejora en la detección de hiperglucemias y de eventos hipoglucémicos, comparado con los glucosensores capilares durante la internación, por lo que la tecnología de los SMCG resulta prometedora, sin embargo aún se cuenta con pocos estudios que hayan probado su uso intrahospitalario y la mayoría incluye pacientes con hiperglucemia (diabetes tipo 1 y 2 y no diabéticos) y no exclusivamente pacientes con diabetes de tipo 1. La mayoría de los estudios en UTI ha reportado buena correlación entre los SMCG (medición intersticial) y las mediciones de laboratorio central y de sangre arterial y capilar<sup>56</sup>. En estudios realizados en salas generales, tanto en el observacional de Burt et al.<sup>57</sup> con pacientes DM1 y 2, como en el prospectivo de Gómez, Umpierrez et al.<sup>58</sup> con 40 pacientes DM2 bajo régimen insulina basal-bolo no se hallaron diferencias

en las glucemias medias diarias comparando ambos métodos y se detectó un número de pacientes semejante con hipoglucemia; sin embargo el número de eventos identificados mediante SMCG fue mayor y en el primero de ambos también se detectaron más hiperglucemias postprandiales en los pacientes con SMCG.

Basándose en la falta de evidencia sobre su seguridad, eficacia y en los altos costos de la utilización de dispositivos SMCG en pacientes internados fuera de UTI, el Comité de Expertos de la Endocrine Society<sup>59</sup> desaconseja su uso rutinario. Se debe tener en cuenta también que guías recientes sobre control glucémico en hospitalización están en contra del control intensivo para la mayoría de pacientes, lo cual reduciría la necesidad de uso de los SMCG en pacientes no críticos.

### **Nuevas tecnologías asociadas a SMCG**

El desarrollo de nuevas aplicaciones vinculadas con los SMCG es constante. La oferta desde la industria tecnológica incluye un vasto abanico de posibilidades: desde softwares que permiten descargar los datos obtenidos desde SMCG-TR (integrados o no a bombas de infusión) en sitios web, accesibles desde el hogar, el consultorio o el celular para profundizar en su análisis y evaluación (Dexcom CLARITY™ Dexcom Studio, CareLink® Personal<sup>60</sup>, Minimed Connect) hasta telefonía móvil preparada para recibir directamente, vía Bluetooth, los datos generados a partir del sensor-transmisor usado por el paciente (Dexcom G5™ Mobile).

Como parte de esta estrategia global de compartir datos entre pacientes y sus cuidadores, una de las innovaciones más recientes y llamativas es la posibilidad de monitoreo remoto de los controles glucémicos en tiempo real. En enero de 2015, la FDA<sup>61</sup> habilitó la venta en el mercado del primer set de aplicaciones médicas que lo permiten de forma segura, a través de dispositivos legales. El sistema Dexcom Share™ fue clasificado por la FDA dentro de la clase II, exenta de presentación de pre-mercado. La información obtenida a partir de tecnología compatible (G4 Platinum CGM System) es enviada a una aplicación instalada en el dispositivo móvil del paciente, desde allí a un sitio web con capacidad de almacenamiento de datos para finalmente ser reenviada a los celulares de aquellas personas designadas como "seguidores", que cuentan con la aplicación instalada y acceden a los datos en tiempo real.

La frecuente ausencia de respuesta nocturna a las alarmas por hipoglucemia por parte de los niños/adolescentes condiciona la efectividad en la prevención de episodios hipoglucémicos severos y/o prolongados mediante los SMCG-TR<sup>62</sup>. En estas situaciones los umbrales de alarmas de los SMCG remotos podrían ser beneficiosos para mejorar la seguridad en DM1. Dentro de la poca bibliografía existente a la fecha, en un estudio<sup>63</sup> realizado en niños y adolescentes con DM1, durante tres sesiones de campamento (escenario de mayor actividad física y riesgo de hipoglucemias nocturnas), no se logró demostrar una reducción en la media de hipoglucemias estadísticamente significativa. Sin embargo, el uso de monitoreo remoto permitió a los supervisores responder rápidamente a los episodios hipoglucémicos y prevenir los severos, observándose la total eliminación de los eventos con glucemia <50mg/dl con duración mayor a 30 minutos y la prolongación por más de 2 hs de estados con <70 mg/dl, siendo el porcentaje de respuesta a las alarmas del 100% en comparación al 54% presente en el grupo sin control remoto. La frecuencia de falsas alarmas resultó baja y la mayoría de los sensores (81%) permaneció prendido hasta completar el camping, aún bajo condiciones físicas y ambientales más exigidas (calor, actividad física, natación, etc.).

### **REFERENCIAS**

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Trial. *J. Pediatr.* 1994; 125:177-88.
2. Schütt M, Kern W, Krause U, et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2006 Jul; 114(7):384-8.
3. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, et al. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes.* 2011 Feb; 12(1):11-7.
4. Langendam M, Luijckx YM, Hooft L, et al. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012, Jan 18.
5. Wei N, Zheng H, Nathan DM, et al. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care* 2014; 37:1048-1051.
6. Ruíz de Adana M, Rigla M. Grupo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes. Documento de Posicionamiento. Consenso sobre el uso de la monitorización continua de glucosa. *Av. Diabetol.* 2009; 25(2):96-8.

7. Torres Lacruz M, Barrios Castellanos M, García Cuartero B, et al. Estado actual y recomendaciones sobre la utilización de sistemas de monitorización continua de glucosa en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *An. Pediatr. (Barc.)*. 2011; 75(2):134.e1-134.e6.
8. Dispositivos aprobados por FDA. Disponible en: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices>.
9. Dispositivos aprobados por FDA. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/TextResults.cfm>.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diagnostics assessment programme type 1 diabetes: integrated sensor-augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels (The MiniMed Paradigm Veo System and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system). Final scope September 2014. Disponible en <https://www.nice.org.uk>.
11. National Institute for Health and Care Excellence. (NICE). Diagnostics consultation document: type 1 diabetes: integrated sensor-augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels (the MiniMed Paradigm Veo system and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system). Nice in development (GID-DT22). Last update: August 2015. Anticipated publication date: January 2016. Disponible en <https://www.nice.org.uk>.
12. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, et al. System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for self-monitoring of blood glucose according to DIN EN ISO 15197. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2012; 6(5):1060-75.
13. Mensh BD, Wisniewski NA, Neil BM, et al. Susceptibility of interstitial continuous glucose monitor performance to sleeping position. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2013; 7: 863-70.
14. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can. J. Diabetes* 2013;37(suppl 1):S1-S212.
15. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ, et al. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343:d3805.
16. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. 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.
17. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359:1464-1476.
18. Battelino T, Phillip M, Bratina N, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:795-800.
19. Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1378-1383.
20. Wong JC, Foster NC, Maahs DM, et al. T1D Exchange Clinic Network. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2014;37:2702-2709.
21. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36:4160-4162.
22. Hermanns N, Kulzer B, Gulde C, et al. Short-term effects on patient satisfaction of continuous glucose monitoring with the glucoday with real-time and retrospective access to glucose values: A crossover study. *Diabetes Technol. Ther.* 2009; 5:275-81.
23. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care*, January 2015, 38:S33-S40.
24. Harrell M, Orzeck E, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Socioeconomics and Member Advocacy Committee. AACE Position Statement. Coding Guidelines for Continuous Glucose Monitoring. *Endocr. Pract.* 2010; 16 (N° 2).
25. Blevins T, Bode B, Garg S, et al. Statement by the AACE. Consensus Panel on Continuous Glucose Monitoring. *Endocr Pract.* 2010; 16 (N° 5).
26. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guidelines [NG17]. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. Continuous glucose monitoring. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Aug. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>.
27. National Institute for Health and Care Excellence. (NICE) Diagnostics consultation document: type 1 diabetes: integrated sensor-augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels (the MiniMed Paradigm Veo system and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system). Nice in development (GID-DT22). Last update: August 2015. Anticipated publication date: January 2016 Disponible en: <http://www.nice.org.uk>.
28. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can. J. Diabetes* 2013;37(suppl 1):S1-S212.
29. Tamborlane W, Beck R, Bobe B, et al. (JDRF Study Group). Sustained benefit of continuous glucose monitoring on HbA1c, glucose profiles and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2047-49.
30. Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2013; 5:39.
31. Tamborlane W, Beck R, Bobe B, et al. JDRF Study Group. Factors predictive of use of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes (JDRF CGM). *Diabetes Care* 2009; 32:1947-53.
32. Tamborlane W, Beck R, Bobe B, et al. JDRF Study Group. Effectiveness of continuous glucose monitoring in clinical care environment. *Diabetes Care* 2010; 33:17-22.
33. Bergenstal R, Tamborlane W, Ahmann A, et al. For the STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363:311-20.
34. Maahs DM, Chase HP, Westfall E, et al. 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.* 2013; 16: 284-91
35. Maura N, Beck R, Xing D, et al. (DirectNet Study Group). Randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes Care* 2012; 35:204-210.
36. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia.* 2010;53:2487-95.
37. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care* 2009; 32:2245-50.

38. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55: 3155-62.
39. Battelino T, Phillip M, Bratina N, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 795-800.
40. Hommel E, Olsen B, Battelino T, et al. SWITCH Study Group. Impact of continuous glucose monitoring on quality of life, treatment satisfaction, and use of medical care resources: analyses from the SWITCH study. *Acta Diabetol.* 2014; 51:845-851.
41. Diabetes Research in Children Network (DirectNet) Study Group. Youth and parent satisfaction with clinical use of the GlucoWatch G2 Biographer in the management of pediatric type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1929e35.
42. Rashotte J, Tousignant K, Richardson C. Living with sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes: adolescents' and parents' search for harmony. *Can. J. Diabetes xxx* (2014)1-7.
43. Tansey M, Laffel L, Cheng J, et al. Satisfaction with continuous glucose monitoring in adults and youth with type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2011; 28:1118e22.
44. Ramchandani N, Arya S, Ten S, Bhandari S. Real-life utilization of real-time continuous glucose monitoring: The complete picture. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2011; 5:860e70.
45. Rewers, MJ, Hanas R, Craig ME, et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatric Diabetes*, 2014; 15: (Suppl. 20) 102-114.
46. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guidelines [NG18]. Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. Blood glucose and HbA1c targets and monitoring for children and young people with type 1 diabetes. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Aug. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>.
47. Murphy H. Continuous glucose monitoring in pregnancy: we have the technology but not all the answers. *Diabetes Care* 2013; 36:1818-19.
48. Byrne EZ, Zisser HC, Jovanovic L. Continuous glucose monitoring: is it helpful in pregnancy? *Curr. Diabetes Rev.* 2008, Aug; 4(3):223-6.
49. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ.* 2008; 337:a1680.
50. Secher A, Ringholm L, Andersen H, et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 1877-1883.
51. Petrovski G, Dimitrovski C, Bogoev M, et al. Is there a difference in pregnancy and glycemic outcome in patients with type 1 diabetes on insulin pump with constant or intermittent glucose monitoring? A pilot study. *Diabetes Technol. Ther.* 2011 Nov; 13(11):1109-13.
52. Voormolen DN, DeVries JH, Evers IM, et al. The efficacy and effectiveness of continuous glucose monitoring during pregnancy: a systematic review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2013 Nov;68(11):753-63.
53. Moy FM, Ray A, Buckley BS. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 Apr 30;4.
54. Voormolen DN1, DeVries JH, Franx A, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS trial); a randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012 Dec 27;12:164
55. Actualizaciones disponibles en: [http://www.studies-obsgyn.nl/glucomoms/page.asp?page\\_id=1022](http://www.studies-obsgyn.nl/glucomoms/page.asp?page_id=1022).
56. Holzinger U, Warszaaska J, Kitzberger R, et al. Real time continuous glucose monitoring in critically ill patients: a prospective randomized trial. *Diabetes Care* 2010; 33 (3):467-472.
57. Burt M, Roberts G, Aguilar-Loza N, Stranks S. Brief report: comparison of continuous glucose monitoring and finger-prick blood glucose levels in hospitalized patients administered basal-bolus insulin. *Diab. Tech. Ther.* 2013;15(3)241-245.
58. Gómez A, Umpierrez G, Aschner P, Herrera F, Muñoz O, Rubio C. Comparison of inpatients glycaemic control by CGM and capillary point-of-care testing in general medicine patient with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2013; 56(suppl1):S1-S566.
59. Gómez A, Umpierrez G. CGM in insulin treated patients in non-ICU setting. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2014, Vol. 8(5) 930-936.
60. Corriveau EA, Durso PJ, Kaufman ED, Skipper BJ, Laskaratos LA, Heintsman KB. Effect of carelink, an internet-based insulin pump monitoring system, on glycemic control in rural and urban children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes.* 2008;9(4, pt 2):360-366
61. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm431385.htm>.
62. Battelino T, Bode B. Continuous glucose monitoring in 2013. *Diabetes Technology & Therapeutics.* Vol. 16, Supplement 1, 2014.
63. De Salvo DJ, Keith-Hynes P, Peyser T, et al. Remote glucose monitoring in camp setting reduces the risk of prolonged nocturnal hypoglycemia. *Diabetes Technol. Ther.* 2014; 16: 1-7.

### 3. OTROS ADELANTOS TECNOLÓGICOS

#### Monitoreo de glucosa no invasivo (MGNI)

En la actualidad se considera al automonitoreo mediante el uso de la dupla glucómetro/cinta reactiva como un método de suma utilidad para obtener valores glucémicos cercanos a la normalidad en pacientes con DM1, a pesar de tener una menor precisión en comparación con el análisis realizado en un laboratorio de referencia<sup>1</sup>. Su uso se encuentra

sin embargo restringido, entre otros factores, por los costos resultantes y, sobre todo, por la incomodidad derivada de la necesidad de obtener en forma reiterada muestras de sangre capilar.

La determinación de glucosa no invasiva constituye un desafío dado que el dispositivo de monitoreo debe cumplir con ciertas condiciones básicas: ser totalmente no invasivo, es decir no causar ningún tipo de lesión en la piel u otra barrera del cuerpo y ser capaz de detectar con precisión la con-

centración de glucosa, incluso en situaciones de rápidos cambios de la glucemia, como ocurre ante una hipoglucemia o períodos postprandiales<sup>2-3</sup>.

La técnica idealmente debería medir las concentraciones de glucosa siempre que se requiera y bajo cualquier condición, mostrando variaciones idénticas y simultáneas a las medidas en sangre. La disponibilidad de un dispositivo preciso, sin dolor y fácil de operar permitiría animar a los pacientes con diabetes a realizar mediciones de manera más frecuente y confortable. De este modo se lograría optimizar el control metabólico con el consiguiente retraso y/o disminución de las complicaciones a largo plazo y los costos en salud asociados a ellas<sup>4-5</sup>.

El desarrollo de estas tecnologías se inició hace más de 30 años. En 1982, Rabinovitch et al. publicaron un trabajo sobre el primer dispositivo que demostró que el monitoreo de glucosa no invasivo era posible. Los niveles de glucemia se estimaron mediante la estimación rotación óptica de la glucosa en el humor acuoso utilizando una lente escleral<sup>6</sup>.

Desde entonces se efectuaron diversas publicaciones para encontrar un método menos dificultoso, sin embargo actualmente no hay un dispositivo aprobado para la práctica clínica<sup>7</sup>.

La glucosa está presente en diferentes fluidos del organismo además de la sangre, como las lágrimas<sup>8-9</sup>, la saliva<sup>10-11</sup>, el sudor, el líquido intersticial, el humor acuoso<sup>12-13</sup> y la orina<sup>14</sup>. Incluso se ha encontrado en la condensación del aire exhalado durante una respiración<sup>15</sup>. Su concentración varía en cada compartimiento y se ha demostrado que existe un retraso en el equilibrio entre cada uno de ellos y la glucosa en sangre<sup>16</sup>.

Además algunos autores propusieron que el MGNI podría lograrse sólo a través de la medición directa de los tejidos del cuerpo<sup>17</sup>, tales como piel<sup>18-19-20</sup>, córnea<sup>21-22</sup>, mucosa oral/lengua<sup>23</sup> y membrana timpánica<sup>24</sup>.

El sensor de glucosa ideal para el MGNI debería ser capaz de detectar débiles señales provenientes de la sangre a través de los tejidos (hueso, grasa, piel, músculos, etc.) y además discriminar la molécula de glucosa frente a los de otros constituyentes en concentraciones más altas (proteínas, urea, ácido úrico, hemoglobina, agua, etc.)<sup>25</sup>.

La medición podría basarse directamente en los efectos físico-químicos generados sobre la molécula de glucosa (según sus propiedades in-

trínsecas) o indirectamente mediante la medición de los efectos de ella sobre la sangre y/o tejidos (según sus propiedades extrínsecas)<sup>26-27</sup>.

La medición también podría basarse en las propiedades ópticas y no ópticas (transdérmicas) de la molécula de glucosa<sup>28-29</sup>. El principal razonamiento detrás del uso de técnicas ópticas es que el haz de luz puede penetrar la capa de los tejidos e interactuar con moléculas en su interior y provocar distintos fenómenos tales como: dispersión, absorción, reflectancia, transmitancia y su posterior medición. De esta manera, se estudiaron diferentes técnicas dependiendo de la longitud de onda utilizada para medir la concentración de glucosa en sangre, por ejemplo, espectroscopía NIR<sup>30-31</sup>, espectroscopía MIR<sup>32</sup>, tomografía de coherencia óptica<sup>33</sup>, reflectancia modulada por temperatura localizada<sup>34-35</sup>, espectroscopía Raman<sup>36</sup>, espectroscopía de fluorescencia<sup>37</sup>, espectroscopía fotoacústica<sup>38</sup> y polarimetría<sup>39</sup>. Las técnicas basadas en las propiedades no ópticas de la glucosa son: impedancia<sup>40-41</sup>, iontoforesis inversa<sup>42</sup> y espectro electromagnético<sup>43-44</sup>.

Otro autor simplemente prefiere clasificar el MGNI enumerando las diferentes técnicas con sus principios, ventajas y limitaciones<sup>7</sup>.

Las diferentes técnicas descritas se utilizan para el desarrollo de los nuevos dispositivos de MGNI. En el Cuadro 1 se detallan las características de los diferentes aparatos, sus nombres comerciales, las compañías y/o universidades que los investigan y si están aprobados por la FDA/CE<sup>45</sup>. Además, se observa que la combinación de varias técnicas en un único dispositivo, los llamados "multisensores" (GlucoTrack, Biovotion, Lente de Contacto), ha permitido obtener mejores resultados en las mediciones al minimizar el error.

De esta manera el MGNI representa una nueva esperanza para un futuro cercano, hacia un manejo de la diabetes más simple, confortable y preciso, aunque debemos esperar más resultados de estudios clínicos.

Nombre del medidor	Compañía/ Universidad	Características técnicas	FDA/ CE ESTADO
Glucotrack	Integrity Application	Combina la información obtenida por tres técnicas (ultrasonica, electromagnética y diferencia térmica) en un sensor que se coloca en el lóbulo de la oreja	No aprobado: FDA Aprobado: CE
MGS Portátil	Grove Instruments/ University of Massachusetts	Utiliza espectroscopía óptica NIK para medir glucosa en vasos sanguíneos en orejas o dedos. Simple de usar. Tiempo de medición menos de 20 seg.	En estudio
Glucosense	Net Scientific / University of Leeds	Un cristal de silicio con iones que reaccionan con una fluorescencia de luz infrarroja cuando un láser de baja potencia los golpea. En contacto con la piel de los usuarios, la extensión de la señal de fluorescencia varía en relación a la concentración de glucosa en sangre. Tiempo de medición: 30 seg.	Más estudios clínicos se requieren para su aprobación
I-SugarX	Freedom MediTech	Pequeño dispositivo que se coloca frente al ojo, como un telescopio en miniatura, midiendo niveles de glucosa en el humor acuoso. La compañía consiguió la aprobación de ClearPath, lente que mide autofluorescencia microscópica escaneando el cristalino con una luz azul para detectar cambios estructurales en los tejidos biológicos (acumulaciones de AGE en el lente del ojo). Uso: aprobado para Dx de diabetes (reemplazaría a HbA1C)	No aprobado
Espectroscopía Óptica NIR	InLight Solutions	Utiliza NIR y análisis multivariado para realizar mediciones cuanti y cualitativas. Diseñó un software para diferenciar la glucosa de cualquier otra molécula, basándose en el principio de la espectroscopía	No aprobado
Sensor Electrónico para almohadilla del pulgar	Baylor University (Texas)	Es un circuito de microondas en forma de un pequeño espiral que actúa como una línea de transmisión y emite ondas electromagnéticas, logrando medir la glucosa cuando el usuario coloca el pulgar en el espiral	Ya con presentación
Pendra	Pendragon	Un reloj medidor de glucemia que utiliza la impedancia espectroscópica. Se necesita hacer una prueba de calibración individual "skin test" que dura tres días, así se determina si es compatible con ese paciente. En las pruebas realizadas se ha visto que serviría en un 66% de los pacientes. Luego se necesitan otros tres días de "período de observación" al cabo del cual ya se estaría en disposición de llevar el aparato. Tiene capacidad para almacenar los resultados de un mes con una medición de glucosa cada minuto. La correcta fijación en el brazo resulta un factor crítico para que mida correctamente ya que si el adhesivo falla por el sudor u por otra causa el aparato dará error	Aprobado: año 2003. Retirado del mercado: 12/2004
Lente de contacto MCG	Google/ University of Washington	Utiliza tecnología electroquímica para monitoreo continuo de glucosa, un lente de contacto blando, un chip microscópico inalámbrico y una pequeña antena, generando entre una y dos mediciones por segundo, sin necesidad de calibración. Integra una luz LED diminuta que podría alterar sobre niveles de glucosa	Ya con presentación
Symphony System	Echo Therapeutics	Consta de tres componentes: 1) preludeo skin preo: microdermoabrasión como una moneda (elimina la epidermis superficial); 2) biosensor de glucosa (parche circular): detecta glucosa fuera de los capilares (interficio dérmico) a través de una enzima que reacciona con glucosa y transmite una señal eléctrica, ésta pasa en forma inalámbrica; 3) dispositivo de mano: traduce la señal eléctrica del biosensor. Los parches duran dos días	Estudios en marcha. Dispositivo en desarrollo. Prometedor uso pre-quirúrgico
LighTouch Technology	LighTouch	Esta tecnología, basada en la espectroscopía Raman, proyecta un determinado color de luz en el dedo y analiza los colores que se proyectan al regresar desde la punta del dedo, midiendo los niveles de glucosa en sangre, y en forma simultánea glucosa en sangre y fluidos intersticiales. Tiempo de medición: tres minutos	No aprobado
GlucoWatch	Cygnus	El dispositivo es un reloj de pulsera que utiliza una corriente eléctrica para extraer pequeñas cantidades de fluido intersticial a través de la piel sin pincharla y un sensor lo analiza para la medición de glucosa. Sin el embargo el 50% de los pacientes que utilizó el reloj experimentó irritación de la piel y úlceras	No aprobado
Biovotion VSM	BioVotion AG Zurich	Pertenece a las clases de los llamados dispositivos de multisensor. Lo que significa que combina diferentes sensores en un aparato. Esto ofrece la ventaja de que los diferentes parámetros fisiológicos (VSM): frecuencia cardíaca, temperatura cutánea, movimientos, frecuencia respiratoria, gasto energético, sudoración, humedad, perfusión dérmica y presión sanguínea pueden ser controlados con un solo dispositivo. El mismo está conectado a la parte superior del brazo con una banda expansible. El VSM no conlleva cinta, cables, calibraciones ni botones para ser utilizado operado. Proporciona monitoreo de signos vitales en condiciones cotidianas permitiendo así un control ambulatorio. La plataforma se puede ampliar paso a paso, ofreciendo valiosos parámetros adicionales en el tiempo. Los datos se almacenan para su posterior procesamiento	No aprobado
FreeStyle Free	Abbot	Utiliza el mismo principio que el medidor Navigator (sensor químico). Una enzima glucosa oxidasa genera corriente eléctrica detectada por el sensor localizado en el intersticio subcutáneo aplicado a través de un parche. Es estable por 14 días de uso permitiendo una medición continua de glucosa. No requiere calibración. No hay diferencias significativas en la variabilidad intra e intersujeto	Aprobado: CE
Nano Tattoo	Draper Laboratories	Pequeño tatuaje de 2 mm realizado con una tinta que tiene integrados nanosensores que al contactar la glucosa fluorescen y son detectados por una pequeña luz brillante sobre el mismo (emitida por un celular). El tatuaje no es permanente porque es muy superficial en la epidermis	En estudio

**Cuadro 1:** Nuevas tecnologías de monitoreo de glucosa no invasivo. Características técnicas de los diferentes dispositivos de MGNI actualmente en estudio. Modificado de<sup>45,46,47,48,49,50</sup>.

## REFERENCIAS

1. Salacinski AJ, Alford M, Drevets K, Hart S, Hunt BE. Validity and reliability of a glucometer against industry reference standards. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2014; 8(1):95-9.
2. Klonoff DC. Noninvasive blood glucose monitoring. *Diabetes Care* 1997; 20(3): 433-7.
3. Koschinsky T, Jungheim K, Heinemann L. Glucose sensors and alternate site testing-like phenomenon: relationship between rapid blood glucose changes and glucose sensor signals. *Diabetes Technol. Ther.* 2003;5: 829-42.
4. 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; 329:977-986
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352(9131):837-53.
6. Rabinovitch B, March WF, Adams RL. Noninvasive glucose monitoring of the aqueous humor of the eye: part I. Measurement of very small optical rotations. *Diabetes Care* 1982; 5: 254-8.
7. So CF, Choi KZ, Wong TKS, Chung JWY. Recent advances in noninvasive glucose monitoring. *Medical devices: evidence and research* 2012; 5:45-52.
8. La Belle JT, Engelschall E, Lan K. A disposable tear glucose biosensor. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2014; 8:109-16.
9. Alexeev VL, Das S, Finegold DN, Asher SA. Photonic crystal glucose-sensing material for noninvasive monitoring of glucose in tear fluid. *Clinical Chemistry* 2004; 50:12 2353-60.
10. Mascarenhas P, Fatela B, Barahona I. Effect of diabetes mellitus type 2 on salivary glucose. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLOS ONE* 2014; 9:1-15.
11. Satish BN, Srikala P, Maharudrappa B. A tool in assessing glucose levels in Diabetes Mellitus. *Journal of International Oral Health* 2014; 6:114-17.
12. Malik BH, Pirnstill CW, Coté GL. Dual-wavelength polarimetric glucose sensing in the presence of birefringence and motion artifact using anterior chamber of the eye phantoms. *Journal of Biomedical Optics* 2013; 18: 017007-1-9
13. Müller AJ, Knuth M, Nikolaus KS. First clinical evaluation of a new long-term subconjunctival glucose sensor. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2012; 6:875-83.
14. Park HD, Lee KJ, Yoon HR, Nam HH. Design of a portable urine glucose monitoring system for health care. *Comput Biol. Med.* 2005; 35:275-86.
15. Roberts K, Jaffe A, Verge C. Noninvasive monitoring of glucose levels: is exhaled breath the answer? *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2012;6:659-64.
16. Khalil OS. Non-invasive glucose measurement technologies: an update from 1999 to the dawn of the new millennium. *Diabetes Technol. Ther* 2004; 6:5, 660-97.
17. Rohrschreib M, Robinson R, Eaton RP. Non-invasive glucose sensors and improved informatics. The future of diabetes management. *Diabetes Obes. Metab.* 2003; 5:280-4.
18. Kottmann J, Rey JM, Luginbuhl J. Glucose sensing in human epidermis using mid-infrared photoacoustic detection. *Biomedical Optics Express* 2012; 3:667-80.
19. Kino S, Tanaka Y, Matsuura Y. Blood glucose measurement by using hollow optical fiber-based attenuated total reflection probe. *Journal of Biomedical Optics* 2014; 19:057010-1-3.
20. Guo X, Mandelis A, Zinman B. Noninvasive glucose detection in human skin using wavelength modulated differential laser photothermal radiometry. *Biomedical Optics Express* 2012;3:3012-21.
21. Müller AJ, Knuth M, Nikolaus KS. Blood glucose self-monitoring with a long-term subconjunctival glucose sensor. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2013; 7:24-34.
22. Baba JS, Cameron BD, Theru S, Coté GL. Effect of temperature, pH, and corneal birefringence on polarimetric glucose monitoring in the Eye. *J. Biomed. Opt.* 2002; 7:321-8.
23. Burmeister JJ, Arnold MA, Small GW. Noninvasive blood glucose measurements by near-infrared transmission spectroscopy across human tongues. *Diabetes Technol. Ther* 2000; 2:5-16.
24. Malchoff CD, Shoukri K, Landau JI, Buchert JM. A novel noninvasive blood glucose monitor. *Diabetes Care* 2002; 25:2268-75.
25. Yoo EH, Lee SY. Glucose biosensors: an overview of use in clinical practice. *Sensors* 2010; 10: 4558-76.
26. Arnold MA, Small GW. Perspectives in analytical chemistry: noninvasive glucose sensing. *Anal Chem.* 2005; 77:5429-39.
27. Ciudin A, Hernández C, Simó R. Non-invasive methods of glucose measurement: current status and future perspectives. *Current Diabetes Reviews* 2012; 8:48-54.
28. Oliver NS, Toumazou C, Cass AE, Johnston DG. Glucose sensors: a review of current and emerging technology. *Diabet Med* 2009; 26:197-210.
29. Vaddiraju S, Burgess DJ, Tomazos I. Technologies for continuous glucose monitoring: current problems and future promises. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2010; 4:1540-62.
30. Yum K, McNicholas TP, Mu B. Single-walled carbon nanotube-based near-infrared optical glucose sensors toward in vivo continuous glucose monitoring. *J. Diabetes Sci. Technol* 2013; 7: 72-87.
31. Zhang W, Liu R, Zhang W, Jia H, Xu K. Discussion on the validity of NIR spectral data in non-invasive blood glucose Sensing. *Biomedical Optics Express* 2013; 4: 789-802.
32. Liakat S, Bors KA, Xu L. Noninvasive in vivo glucose sensing on human subjects using mid-infrared light. *Biomedical Optics Express* 2014; 5:2397-2404.
33. Zhang Y, Wu G, Wei H. Continuous noninvasive monitoring of changes in human skin optical properties during oral intake of different sugars with optical coherence tomography. *Biomedical Optics Express* 2014; 5:990-99
34. Yeh SJ, Hanna CF, Khalil OS. Monitoring blood glucose changes in cutaneous tissue by temperature-modulated localized reflectance measurements. *Clinical Chemistry* 2003; 49:924-34.
35. Pleitez MA, Hertzberg O, Bauer A. Photothermal deflectometry enhanced by total internal reflection enables non-invasive glucose monitoring in human epidermis. *Analyst* 2015; 140:483-88.
36. Shao J, Lin M, Li Y. In vivo blood glucose quantification using raman spectroscopy. *Plos One* 2012; 7:1-6.
37. Ge X, Rao G, Kostov G. Detection of trace glucose on the surface of a semipermeable membrane using a fluorescently labeled glucose-binding protein: a promising approach to noninvasive glucose monitoring. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2013; 7:4-12.
38. MacKenzie HA, Ashton HS, Spiers S, et al. Advances in photoacoustic noninvasive glucose testing. *Clin. Chem.* 1999; 45:1587-95.
39. Purvinis G, Cameron BD, Altrogge DM. Noninvasive polarimetric-based glucose monitoring: an in vivo study. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2011; 5:380-387.

40. Adamson TL, Eusebio FA, Cook CB, LaBelle JT. The promise of electrochemical impedance spectroscopy as novel technology for the management of patients with diabetes mellitus. *Analyst* 2012; 137:4179-87.
41. Tao D, Adler A. In vivo blood characterization from bioimpedance spectroscopy of blood pooling. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement* 2009; 58:3831-3838.
42. Sieg A, Guy RH, Delgado-Charro MB. Noninvasive glucose monitoring by reverse iontophoresis in vivo: application of the internal standard concept. *Clin. Chem.* 2004; 50:1383-90.
43. Gourzi M, Rouane A, Guelaz R. Non-invasive glycaemia blood measurements by electromagnetic sensor: study in static and dynamic blood circulation. *J. Med. Eng. Technol.* 2005; 29:22-26.
44. Tura A, Sbrignadello S, Cianciavichia D, Pacini G, Ravazzani P. A low frequency electromagnetic sensor for indirect measurement of glucose concentration: in vitro experiments in different conductive solutions. *Sensors (Basel)*. 2010; 10:5346-58.
45. Ramchandani N, Heptulla RA. New technologies for diabetes: a review of the present and the future. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2012; 2012:28,1-10.
46. Gal A, Harman-Boehm I, Raykhman AM. Noninvasive glucose monitoring: a novel approach. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2009; 3:253-260.
47. Wentholt IM, Hoekstra JB, Zwart A, DeVries JH. Pendra goes dutch: lessons for the CE mark in Europe 2005; 48:1055-8.
48. Gandrud LM, Paguntalan HU, Van Wyhe MM, Kunselman BL, Leptien AD, Wilson DM, Eastman RC, Buckingham BA. Use of the cygnus glucoWatch biographer at a diabetes camp. *Pediatrics* 2004;113:108-11.
49. Zanon M, Sparacino G, Facchinetti A. Non-invasive continuous glucose monitoring with multi-sensor systems. *Sensors* 2013; 13:7279-95.
50. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, et al. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol. Ther.* 2015; 17,11:787-94.

## MESA 3: PRESENTE Y FUTURO DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

**Expertos invitados:** Dr. Luis Grosembacher, Dr. Federico Pereyra Bonnet

**Coordinadoras:** Carolina Muratore, María Laura Pomares

**Secretario:** Pablo Avila

**Integrantes:** Carolina Muratore, Pablo Avila, María Laura Pomares, José Retamosa, Gabriela Cuzziol, Alejandra Maldini, Rubén De Marco, Susana Apoloni, Virginia Rama, Martín Maraschio, Pablo Retamosa, Martín Berta, Natalia Mabel Blanco, Patricia Susana Romero

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación al tema tratado en este artículo.

### TEMARIO

**INTRODUCCIÓN:** Avances terapéuticos biológicos.  
¿De qué hablamos?

#### 1. TRASPLANTES

##### A) Trasplante de páncreas

- Fundamento. Estadísticas a nivel mundial y en Argentina. Objetivos. Indicaciones y contraindicaciones.

- Modalidades.

- Tx simple (páncreas solo): en pacientes con DM1.
- Tx doble (reno-pancreático): en pacientes con DM1 ó DM2.

##### B) Trasplante de islotes pancreáticos

- Fundamento. Estadísticas a nivel mundial y en Argentina. Objetivos. Indicaciones. Beneficios. Dificultades y limitaciones. Evolución posterior.

- Modalidades: Tx de islotes solos/trasplante de islotes junto con trasplante renal.

- Protocolo de Edmonton.

##### C) Rol del médico diabetólogo dentro del equipo multidisciplinario de trasplantes

#### 2. PROCEDIMIENTOS INMUNOLÓGICOS, GENÉTICOS Y DE TERAPIA CELULAR DIRIGIDOS AL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 1

##### A) Tratamientos para frenar la apoptosis y agresión autoinmune de la célula beta

##### B) Uso de células madre

- Introducción y fundamento. Objetivos. Mecanismos del potencial efecto beneficioso. Efectos adversos. Experiencia a nivel mundial y en Argentina.

- Tipos de células madre: adultas/*Stem Cells* embrionarias.

- Reprogramación genética de fibroblastos hacia células productoras de insulina.

#### 3. PÁNCREAS ARTIFICIAL

- Introducción y fundamento del páncreas artificial: páncreas artificial bihormonal (*closed-loop*). Objetivos del tratamiento. Indicaciones y contraindicaciones. Beneficios. Experiencia a nivel mundial.

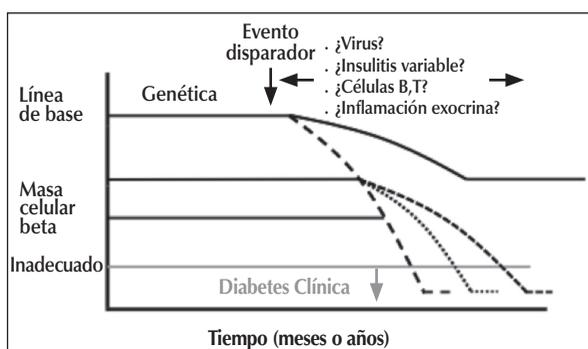
### INTRODUCCIÓN

Si bien las primeras descripciones de la diabetes mellitus (DM) se remontan a más de 3.500 años (Papiro de Ebers, siglo XV a.C.), el rol decisivo del páncreas en la fisiopatología de esta metabolopatía fue establecido recién hace unos 125 años gracias a los experimentos de von Mering y Minkowski (1889). Tomando como base estudios preliminares (Langerhans, Laguesse, Zuelzer y sobre todo Paulescu), el aislamiento y la preparación de la insulina en una formulación farmacéutica (Banting, Best, MacLeod y Collip), que permitieron su introducción terapéutica en 1922, constituyen un punto de inflexión de la historia de la DM<sup>1</sup>. Las décadas siguientes presenciaron el advenimiento de nuevas insulinas, fármacos hipoglucemiantes y otros descubrimientos e invenciones destinados a combatir la patología y sus complicaciones crónicas y ofrecer una mejor calidad de vida a las personas con diabetes. Desde entonces, las nuevas tecnologías y las innovaciones terapéuticas se han ido complementando, comprendiendo la fisiopatología de la DM y la necesidad de un enfoque multifactorial. Más recientemente en la evolución de la terapéutica de la DM (a partir de mediados de 1970) aparecen en las últimas décadas las terapias biológicas (trasplante

de páncreas y de islotes)<sup>2</sup> y los avances de la bioingeniería como el páncreas artificial, cuyo desarrollo continúa activamente en la actualidad<sup>3</sup>.

Como es fehacientemente conocido en la historia natural de la enfermedad, la existencia de un terreno de predisposición genética, sumada a la aparición de factores desencadenantes aún no del todo conocidos resultan en el proceso autoinmune subyacente a la DM1, con manifestaciones de citotoxicidad a nivel de los islotes (insulinitis) y aparición de anticuerpos detectables en sangre periférica. Estos componentes preceden a la aparición de los síntomas clásicos de DM1, momento en el cual se estima que alrededor de un 90% de las células  $\beta$  ha dejado de funcionar (parcial o totalmente)<sup>4</sup>. Se sabe, además, que el espectro de la DM1 de origen autoinmune es heterogéneo y según la edad de comienzo de la enfermedad (entre otros factores) se detectan diferencias significativas referidas a la intensidad del proceso autoinmune, la aparición de marcadores de autoinmunidad, a los mecanismos patogénicos implicados y a la cuantía y velocidad de destrucción de las células  $\beta$ <sup>5</sup>.

También se ha postulado en los últimos años que el declinamiento de la masa o de la función  $\beta$  celular podría ser intermitente y posiblemente episódico luego del evento desencadenante inicial, y que algunas células  $\beta$  pueden sobrevivir por décadas (Figura 1)<sup>6</sup>.



**Figura 1:** Modelo vigente de la patogénesis de la DM1 y su relación con la declinación de la masa de células  $\beta$ .

Las investigaciones actuales referidas a la DM1 contemplan, entre otros, los siguientes factores:

- Características inmunológicas de las células insulares: niños vs adultos.
- Mecanismos de la respuesta inmune: papel desencadenante de distintos virus, rol patogénico de interleuquinas (por ejemplo, TNF- $\alpha$ , interferón).

- Nuevos puntos de vista sobre el rol de la célula  $\beta$  en la DM1, tales como:

- Diferencias interindividuales en la masa de células  $\beta$ .
- Susceptibilidad de las células  $\beta$  a la destrucción citotóxica.
- Métodos de estudio de la masa de células  $\beta$  en humanos.
- Persistencia de las células  $\beta$  en algunos pacientes con DM1.
- Momento de inicio y velocidad de la pérdida de células  $\beta$ .
- Inducción de la proliferación de células  $\beta$  combinada con intervenciones sobre el sistema inmunológico.
- Esfuerzos para preservar la masa de células  $\beta$  y su capacidad metabólica<sup>5</sup>.

Se han realizado diversos intentos de intervención sobre el sistema inmunológico, dirigiendo el enfoque hacia la prevención y/o reversión de la DM1<sup>7,8,9,10</sup> (mediante el uso de ciclosporina A, anticuerpos monoclonales anti-CD3, globulinas antitímocito, insulina por vía oral, vacuna GAD65, Diapep 277<sup>®</sup>, vacuna BCG), esfuerzos que no han brindado hasta la fecha resultados alentadores.

La investigación actual se encuentra abocada a la protección de la masa de células  $\beta$ , actuando sobre la inmunidad a diferentes niveles, con el fin de preservar durante la mayor cantidad de tiempo posible la secreción de insulina y atenuando el daño sobre las células  $\beta$ .

Las terapias biológicas de la DM1 emergen actualmente como posibles tratamientos utilizados a nivel mundial y en nuestro país con resultados alentadores. Estos procedimientos, relacionados con el trasplante pancreático y de islotes, así como aquellos que se encuentran en investigación y desarrollo, serán motivo de la presente revisión.

## 1. TRASPLANTES

### A) TRASPLANTE DE PÁNCREAS

El trasplante de páncreas es el único tratamiento actualmente disponible que permite, a diferencia de la insulino terapia, restablecer la normoglucemia en forma estable, a largo plazo y con un riesgo de hipoglucemias prácticamente nulo en los pacientes con DM1<sup>11,12</sup>. El primer trasplante vascularizado de páncreas en un paciente con DM1 se concretó en la Universidad de Minnesota a mediados de 1960 (Kelly y Lillehei, 1966)<sup>13</sup>; en 1977, en la misma insti-

tución, tuvo lugar el primer trasplante de islotes de Langerhans<sup>14</sup>. Hasta la década de 1980 estos procedimientos estaban restringidos a unos pocos centros en Estados Unidos y Europa. La introducción de los inmunosupresores tacrolimus y micofenolato en 1994 dio lugar a una mejoría significativa en los resultados y por lo tanto se llevaron a cabo trasplantes en escala ascendente en varios países del mundo<sup>15</sup>. Según el Registro Internacional de Trasplante de Páncreas, se realizaron hasta el 31 de diciembre de 2012 más de 42.000 trasplantes de páncreas (27.000 en Estados Unidos y más de 15.000 en el resto del mundo)<sup>16</sup>. Según datos extraídos del boletín de trasplantes internacionales, en el año 2013 se concretaron 76 trasplantes pancreáticos de los cuales 74 fueron renopancreáticos y sólo dos de páncreas<sup>17</sup>.

El objetivo principal del trasplante es mejorar la calidad de vida de los pacientes con DM1 al promover la independencia de la insulina exógena, prevenir la aparición de las complicaciones crónicas (retinopatía, neuropatía, nefropatía y enfermedad macrovascular) y proteger el riñón eventualmente cotrasplantado del desarrollo de nefropatía<sup>18</sup>.

### **Tipos de trasplante e indicaciones**

Las distintas modalidades de trasplante de páncreas son trasplante simultáneo reno-pancreático (*simultaneous pancreas-kidney transplant* o SPK), páncreas después del trasplante de riñón (*pancreas after kidney transplant* o PAK) y el trasplante de páncreas solo o aislado (*pancreas transplant alone* o PTA). Estas modalidades son utilizadas en tres categorías principales de pacientes con DM:

- La primera categoría incluye a pacientes con uremia crónica (insuficiencia renal con FG <20 ml/min en prediálisis o diálisis) en quienes está indicada la modalidad SPK. Existe un consenso general en cuanto a que el trasplante de riñón es el mejor tratamiento de la nefropatía diabética avanzada secundaria a DM1 o DM2 en el tratamiento con insulina y con IMC <30kg/m<sup>2</sup>. De acuerdo a las evidencias existentes, es ésta la opción que ofrece una mayor supervivencia del paciente y del órgano trasplantado, así como una mejor calidad de vida. Esta modalidad constituye el 84% de todos los trasplantes de páncreas realizados en el mundo<sup>19</sup>. El paciente ya se encuentra obligado a inmunosupresión de por vida por el injerto renal de modo que sólo se agrega el riesgo quirúrgico del injerto pancreático. El éxito del SPK se traduce en liberar al paciente de la diálisis crónica y de la insulino-dependencia. Se ha visto un

aumento de la supervivencia del riñón trasplantado cuando se hace junto con el páncreas en el contexto de una nefropatía diabética avanzada.

- La segunda categoría incluye a pacientes post-urémicos que son sometidos a PAK. En el año 2012, el 9% de todos los trasplantes de páncreas correspondía a esta categoría de pacientes. Son personas que fueron inicialmente sometidas a trasplante renal de donante vivo o cadavérico, y que por mal control metabólico y/o por progresión de las complicaciones crónicas presentan indicación de PAK<sup>20</sup>. En pacientes con diabetes que han sido trasplantados con un riñón que está normo-funcionante y que no han tenido episodios de rechazo al mismo, el trasplante adicional y posterior (procedente de otro donante) ha sido recomendado por algunos centros, ya que el paciente está sometido a inmunosupresión de por vida, no suponiendo otro riesgo para el receptor que el del acto quirúrgico. De todas maneras, también debe tenerse en cuenta que la supervivencia del páncreas trasplantado en esta modalidad ha sido menor<sup>21</sup>. La decisión tiende a ser complicada y debe realizarse con una minuciosa consideración individual. La misma puede verse influenciada, por ejemplo, por la evaluación prequirúrgica de la función cardíaca del paciente: aquellos que no están en condiciones de tolerar una intervención quirúrgica prolongada como la que supone el trasplante doble, se beneficiarían con la modalidad secuencial (PAK).

- La tercera categoría incluye a pacientes con DM lábil sin uremia, que son candidatos a un trasplante de páncreas aislado o PTA. En el año 2012, el 7% de los trasplantes correspondió a esta categoría. Son pacientes que todavía no presentan nefropatía pero su control glucémico es extremadamente lábil pese a la correcta adherencia terapéutica. Sólo un 5-10% de los pacientes con DM1 corresponde a esta categoría. La indicación de PTA estaría dada cuando los efectos adversos de la inmunosupresión a largo plazo y los riesgos quirúrgicos no superan los riesgos atribuibles a la diabetes lábil y de las hipoglucemias asintomáticas<sup>22</sup>. De acuerdo con la recomendación de la Asociación Norteamericana de Diabetes (ADA) se indica en los casos de complicaciones metabólicas agudas, graves y reiteradas (hipoglucemia, hiperglucemia y cetoacidosis), problemas emocionales causados por la terapia con insulina exógena que son tan graves hasta el punto de ser incapacitantes y por el fracaso constante para prevenir com-

plicaciones agudas con el tratamiento insulínico<sup>23</sup>. Hay que tener un especial cuidado en la función renal ya que puede afectarse con el tratamiento inmunosupresor incluyendo a los inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus<sup>24</sup>.

En la Tabla 1 se resumen las indicaciones de cada una de las modalidades de trasplante de páncreas para pacientes con DM1<sup>25</sup>.

#### **Trasplante simultáneo páncreas-riñón (SPK)**

1. Pacientes con diabetes mellitus tipo 1, péptido C <0,5 ng/ml.
2. Edad menor de 50 años (valor individualmente a pacientes mayores).
3. Criterios para trasplante renal (en Europa, aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
4. Ausencia de vasculopatía periférica y coronariopatía severas.
5. Ausencia de neuropatía motora o autonómica incapacitante.
6. Ausencia de trastornos psiquiátricos o psicológicos severos.

#### **Trasplante de páncreas después de riñón (PAK)**

1. Diabetes mellitus tipo 1, péptido C <0,5 ng/ml.
2. Trasplante renal previo de donante vivo o donante cadavérico.
3. Función estable del injerto renal, con aclaramiento de creatinina >40 ml/min.
4. Diabetes inestable o mal control metabólico (HbA1c >8%).
5. Empeoramiento de las lesiones crónicas a pesar del tratamiento óptimo.
6. Fallo del injerto pancreático después de un TRP.

#### **Trasplante de páncreas aislado (PTA)**

1. Pacientes con diabetes tipo 1 con un aclaramiento de creatinina >60 ml/min y proteinuria <2 g/24 hs que presenten los siguientes criterios:
  - Complicaciones metabólicas frecuentes (hipoglucemia, hiperglucemia, cetoacidosis), que requieran asistencia en un centro de salud.
  - Problemas clínicos y emocionales derivados de la administración de la terapia insulínica que resulten incapacitantes.
  - Fallo en el control de la insulino terapia para prevenir complicaciones agudas.

#### **Selección del donante de páncreas**

Algunos centros realizan trasplante de segmentos de páncreas de pancreatectomías distales en donantes vivos, pero es mucho más frecuente la obtención a partir de donantes de páncreas cadavérico<sup>26</sup>. La selección de donantes de páncreas suele ser más estricta que para otros órganos; se deben evaluar cuidadosamente aquellas muertes con alteraciones circulatorias y descartar aquellos donantes potenciales con diabetes y/o que han sufrido un traumatismo pancreático. Es frecuente encontrar que el órgano no es viable por presentar un alto grado de fibrosis o depósitos lipídicos, por lo que en algunos centros se descartan también los donantes con IMC >30 kg/m<sup>2</sup> <sup>27</sup>.

#### **Selección del receptor del trasplante**

Los criterios para la selección del receptor son los siguientes:

- Pacientes con DM1 en rango de edad de entre 18 y 55 años.
- Ausencia de complicaciones generalizadas secundarias a diabetes.
- Ausencia de falla de órganos.
- Ausencia de enfermedad maligna o sin criterios de curación.
- Contraindicaciones para la inmunosupresión.
- Estabilidad emocional y social (para comprender los riesgos y beneficios de la cirugía y de la necesidad de inmunosupresión y sus efectos secundarios).

Los criterios de exclusión para los receptores son:

- Alteración de la función cardíaca (IAM reciente, angina inestable, ecocardiograma con fracción de eyección <50%).
- Trastorno psiquiátrico, abuso de alcohol o de sustancias ilícitas, falta de motivación.
- Presencia de infecciones, sepsis o tumores malignos.
- Obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) (no constituye una contraindicación absoluta).

Otros criterios de exclusión relativos<sup>24</sup> están dados por el hallazgo de una serología positiva para el HIV, de un resultado positivo en pruebas cruzadas utilizando células T o por la presencia de DM2.

El trasplante en pacientes con DM2 constituye una indicación excepcional. Los criterios de indicación serían los mismos que en DM1 sumados a cinco años o más en tratamiento con insulina, necesidades de insulina >1 UI/kg/día, IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> <sup>25</sup>.

**Tabla 1:** Modalidades de trasplante pancreático y sus indicaciones. Modificado de Montiel et al.<sup>25</sup>.

## Técnica quirúrgica

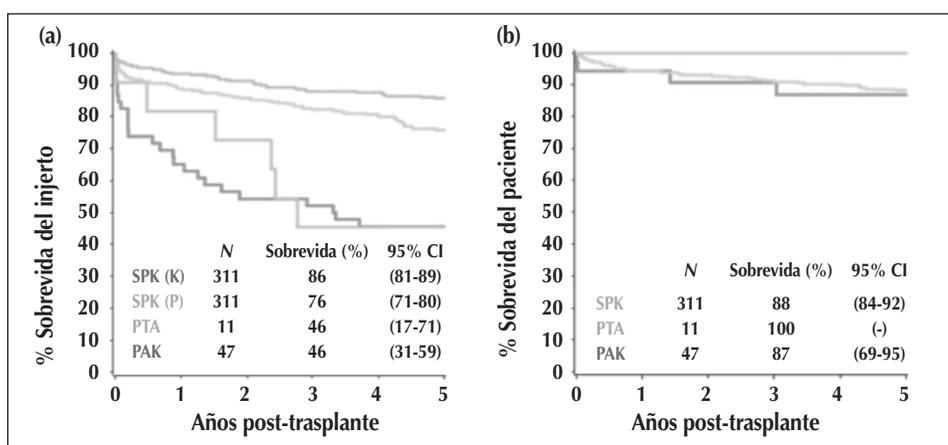
En la mayoría de los centros donde se realiza trasplante de páncreas se extrae el órgano completo con un segmento del duodeno del donante de aproximadamente de entre 5 y 7 cm. Se puede conservar con técnicas especiales hasta 24 hs pero en situación ideal el trasplante debe realizarse en un plazo de 9-12 hs de isquemia fría. El flujo arterial del órgano se obtiene de la arteria ílica común del receptor y el drenaje venoso se realiza a la vena ílica común<sup>28</sup>. Pocos centros utilizan el drenaje venoso directo a la vena porta, que se asociaría a un nivel más fisiológico de insulina circulante, aunque esto no ha reportado un beneficio significativo en la supervivencia del paciente y del órgano trasplantado<sup>29</sup> aportando una mayor incidencia de trombosis de la vena porta como complicación. La posibilidad de que esta hiperinsulinemia asociada al drenaje venoso sistémico, eludiendo el sistema porta, resulte en un incremento del riesgo de aterosclerosis no tiene, por el momento, una constatación fehaciente<sup>30</sup>.

El drenaje exocrino del páncreas se realizaba en 1990 anastomosando el duodeno del donante con la vejiga del receptor, con la ventaja de poder medir la amilasa urinaria como marcador bioquímico de la función pancreática<sup>31</sup>. Pero el drenaje

vesical ha evidenciado algunos inconvenientes metabólicos y urológicos como deshidratación, acidosis metabólica y cistitis. Por estas razones el drenaje vesical ha sido ampliamente reemplazado por el drenaje a yeyuno proximal del receptor. Esto resulta en una técnica más fisiológica, aunque se ha perdido el marcador bioquímico precoz para evidenciar el rechazo al trasplante que representaba la amilasa urinaria<sup>32,33</sup>.

## Resultado clínico del trasplante de páncreas

Datos del Registro Internacional de Trasplante de Páncreas muestran que la supervivencia de los pacientes es equivalente en todas las modalidades de trasplante de páncreas: 96% al año y 80% a los cinco años post-trasplante. La supervivencia del órgano trasplantado parece ser mayor cuando el trasplante es simultáneo con riñón, con un 89% de supervivencia en dicha modalidad al año, comparada con 82% en el trasplante aislado, y con una supervivencia a los cinco años de 71% y 58% respectivamente (Figura 2)<sup>34</sup>. La falla pancreática se define por la necesidad de tratamiento con insulina exógena, si bien esto no siempre representa la destrucción total de las células  $\beta$  del páncreas trasplantado.



**Figura 2:** Supervivencia del órgano trasplantado y de los pacientes según modalidad del trasplante<sup>34</sup>.

La pérdida inmunológica en el primer año post-trasplante sólo fue de 1,8, 3,7 y 6% para las modalidades SPK, PAK y PTA respectivamente. El trasplante de páncreas tiene de un 10 a un 20% de complicaciones quirúrgicas que requieren lapa-

rotomía. A pesar de ello este tipo de tratamiento, además de mejorar la calidad de vida, proporciona una mayor supervivencia en el paciente urémico con DM1, en comparación con el tratamiento dialítico o el trasplante de riñón solo<sup>35</sup>.

## B) TRASPLANTE DE ISLOTES PANCREÁTICOS

### Introducción

En la mayoría de los pacientes con DM1 la insulinoterapia y el automonitoreo glucémico son suficientes para alcanzar un adecuado control metabólico. Sin embargo, uno de los principales efectos adversos asociados a la insulinoterapia es la hipoglucemia, particularmente prevalente en aquellos pacientes con diabetes lábil o que presentan fallas autonómicas. Ante estos casos, el trasplante de islotes pancreáticos resulta un tratamiento alternativo e incluso prometedor.

El primer trasplante de islotes pancreáticos se realizó en 1894 en Bristol (Inglaterra), cuando Watson-Williams y Harshant trasplantaron fragmentos de páncreas de oveja por vía subcutánea a un joven que estaba muriendo debido a una cetoacidosis diabética. El paciente falleció a los tres días del xenotrasplante. Posteriormente, con el descubrimiento de la insulina, las investigaciones cesaron hasta inicios de 1970 cuando Ballinger y Lacy demostraron, en estudios realizados en animales con diabetes experimental, que el trasplante de islotes pancreáticos permitía alcanzar la normoglucemia. A fines de la década de 1980, Camillo Ricordi desarrolló exitosamente un método automatizado para el aislamiento de islotes pancreáticos humanos<sup>36,37,38</sup>.

Entre los años 1974 y 2000, 447 pacientes con DM1 recibieron trasplantes de islotes: menos del 10% permaneció insulino independiente y menos del 18% tuvo un péptido C detectable al año. El *Collaborative Islet Transplant Registry* (CITR) es el registro más grande de trasplante de islotes pancreáticos que concentra datos de 32 centros (27 americanos, 3 europeos y 2 australianos). Entre 1999 y 2009 se realizaron 481 trasplantes de islotes aislados (897 infusiones). El 65% de los pacientes permaneció insulino independiente por un año. Sólo en 2010 se realizaron 1.072 trasplantes de 1.087 donantes. La *Eurotransplant International Foundation* (organizaciones de Austria, Bélgica, Croacia, Alemania, Luxemburgo, Holanda y Eslovenia) registró, entre 2007 y 2011, 89 trasplantes en 54 receptores, con islotes obtenidos de 207 donantes<sup>37</sup>.

Un gran avance se logró a principios de este siglo con el Protocolo de Edmonton, elaborado por investigadores de la Universidad de Alberta (Canadá). Utilizando este procedimiento, Shapiro et al. lograron estados persistentes de normoglucemia con insulino independencia por más de un año en

siete pacientes con DM1<sup>39,40</sup>. Entre 1999 y 2004 se registraron en Alberta 65 casos con 128 infusiones, lográndose en el 15% insulino independencia al año y el 85% restante que volvió a la insulino terapia requirió una dosis menor de insulina por comparación a aquella administrada antes del trasplante<sup>38</sup>.

Los objetivos del trasplante de islotes pancreáticos son: estabilizar el control metabólico alcanzando la normoglucemia con insulino independencia; evitar o disminuir la presencia de hipoglucemias severas no percibidas; prevenir el desarrollo y/o progresión de complicaciones secundarias a la DM, y mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>37,41</sup>.

El páncreas debe obtenerse a partir de un donante multiorgánico a "corazón batiente," mayor de 20 años, con IMC normal o elevado, normoglucémico (HbA1c <6,0%), sin hipotensión o paro cardíaco y habiendo tenido mínimo requerimiento de soporte vasopresor<sup>36,37</sup>.

El páncreas es extraído junto con el duodeno y el bazo, colocándose inmediatamente en una solución de conservación refrigerada y rodeado de hielo. Un factor importante para preservar los islotes es el tiempo de isquemia fría que debe ser de 2 a 12 hs (ideal: 6-8hs). El páncreas se separa de los otros órganos y se coloca en una solución con colagenasa a fin de digerir el páncreas exocrino y seleccionar el páncreas endocrino. Los islotes digeridos se aíslan por centrifugación. Luego de la purificación, se colocan en cultivo celular 24-72 hs previas a realizar el trasplante. En este momento, además se evalúan características de la preparación del islote en términos de esterilidad, potencia, volumen, pureza, viabilidad, compatibilidad (sistema ABO) y masa mínima de islotes. En general, para alcanzar la normoglucemia la mayoría de los receptores requiere de dos a tres infusiones. Por otro lado, se estima que para lograr la insulino independencia se necesitan entre 5.000-10.000 equivalentes de islotes (IEQ) por kilogramo de peso del receptor y esto no se logra con un solo donante, siendo la provisión de este elevado número de islotes una de las principales limitaciones de este procedimiento<sup>36,37,42</sup>.

Finalmente los islotes se suspenden en una solución con heparina y se infunden por vía percutánea, bajo guía radioscópica, lentamente por gravedad dentro de la vena porta o por laparotomía canulando la vena mesentérica y de allí hasta alcanzar la vena porta. El flujo sanguíneo dentro de la vena lleva a los islotes desde los vasos tribu-

tarios hacia los sinusoides hepáticos donde establecerán conexiones vasculares<sup>37,43</sup>.

Existen dos modalidades: trasplante de islotes pancreáticos aislado o luego de un trasplante renal. El primer caso está indicado en pacientes con DM1 de más de cinco años de diagnóstico, con 18-65 años de edad, que tengan un requerimiento de insulina menor a 1 U/kg/día, con una prueba de estimulación de péptido C negativa, un filtrado glomerular normal para la edad, con un IMC <28 kg/m<sup>2</sup> y sin neoplasias, infecciones activas, macroalbuminuria o contraindicaciones para la inmunosupresión<sup>37</sup>. Resultan especialmente beneficiados pacientes con diabetes lábil o "brittle", es decir, aquellos con frecuentes e impredecibles episodios de hipoglucemia y cetoacidosis, no explicables por errores del paciente ni del tratamiento diabetológico y que se encuentran intensificados y han utilizado los recursos tecnológicos disponibles, presentando un gran deterioro en su calidad de vida ante frecuentes internaciones por estos cuadros<sup>42</sup>. A fin de determinar el riesgo elevado de hipoglucemias, se describen una serie de *scores*, considerando al menos uno de los siguientes: *score de Clarke* ≥4; HYPO-score ≥1000; índice de labilidad (LI) ≥400, ó combinación de HYPO score ≥400 y LI ≥300<sup>36,44</sup>.

El *score de Clarke* consiste en evaluaciones sobre la severidad y frecuencia de las hipoglucemias, síntomas asociados y una relación de síntomas/estimación de hipoglucemia por software específico. Este score fue recientemente revalidado para los episodios no percibidos<sup>45,46</sup>. El HYPO-score en forma similar evalúa los eventos de glucemia baja, diferenciando los severos y dándole puntos extras a éstos. El índice de labilidad se basa en los cambios de glucemia. Es una relación matemática entre las diferencias de glucosa medida (se necesitan cuatro al día por cuatro semanas) al cuadrado y el intervalo de tiempo entre las lecturas<sup>47</sup>.

Luego de recibir un trasplante renal exitoso, puede continuarse con el de islotes pancreáticos en aquellos pacientes con DM1 con adecuada tolerancia al mantenimiento del esquema inmunosupresor, bajas dosis de prednisona ≤5 mg/día, en ausencia de infección por virus BK u otros oportunistas y que no estén sensibilizados (panel reactivo de anticuerpos <20%)<sup>36</sup>.

En cuanto a las contraindicaciones, se excluirán aquellos que no puedan ser inmunosuprimidos, con menos de cinco años de diagnóstico de DM1, requerimiento de insulina mayor a 0,7UI/kg/

día, prueba de estimulación de péptido C positiva, HbA1c mayor a 10%, embarazo, infección activa, enfermedad hepática o cardiovascular severa<sup>37</sup>.

### Modalidades de trasplante de islotes pancreáticos

El trasplante de islotes pancreáticos constituye una opción terapéutica en pacientes con DM1. El procedimiento se puede realizar como trasplante de islotes (ITA) sólo en sujetos no urémicos. Los pacientes con enfermedad renal terminal pueden ser considerados para trasplante simultáneo de islotes y renal (SIK) o, si ya fueron sometidos a trasplante renal, trasplante de islotes después de riñón (IAK) respectivamente. También puede ser considerado en combinación con otros órganos<sup>48</sup>. La fuente de los islotes para el trasplante puede ser el propio páncreas del paciente (autólogas o auto-trasplante, por ejemplo en el caso de un paciente con pancreatitis crónica que requiere una pancreatectomía), de donante cadavérico (heterólogo) o de animales (xenotrasplante)<sup>49</sup>. Éste permite lograr el control metabólico óptimo sin la necesidad de insulina exógena en aproximadamente el 70% de los casos<sup>50,51</sup>. El principal objetivo del trasplante es corregir la alta susceptibilidad a la hipoglucemia severa y el desequilibrio de la glucemia que se asocia a una elevada mortalidad (8% de mortalidad en sujetos no urémicos en lista de espera para trasplante de páncreas). Los pacientes obesos presentan mayor morbilidad operatoria<sup>52,53</sup>.

Las células trasplantadas deben soportar tanto una reacción inflamatoria instantánea mediada por la sangre (IBMIR), como la respuesta inmune humoral y celular dirigida por linfocitos T y B<sup>54</sup>. Se cree que la IBMIR es provocada por la expresión en la superficie celular de mediadores inflamatorios, tales como factor tisular en los islotes trasplantados, lo que resulta en la activación de las plaquetas, inicio de la cascada de la coagulación, activación del sistema de complemento e infiltración leucocitaria<sup>55,56</sup>. Incluso bajo inmunosupresión podría haber una pérdida del 50-70% de las células casi inmediatamente después de la infusión de los islotes debido a la IBMIR<sup>57</sup>. Una de las consecuencias no deseadas de los trasplantes de islotes obtenidos de múltiples donantes es el desarrollo de anticuerpos HLA, lo que puede limitar el éxito de futuros trasplantes de islotes, de páncreas entero o de riñón. Los resultados de los ITA son inferiores a los obtenidos cuando se realiza un trasplante

combinado (SPK). Una razón puede ser la demora en el reconocimiento de rechazo agudo. El rechazo en el SPK es generalmente concordante en ambos órganos y el aumento de la creatinina es un evento relativamente temprano en el rechazo renal<sup>58,59</sup>.

## Xenotrasplantes

Una fuente alternativa que ha generado mucho interés es el uso de islotes porcinos, debido a que, no sólo la insulina de cerdo, que difiere tan sólo en un aminoácido de la humana<sup>60</sup>, sino también los mecanismos insulares que controlan la homeostasis de la glucemia son similares a los del ser humano, lo que indica su compatibilidad funcional<sup>61</sup>.

La encapsulación puede proporcionar protección contra la reacción al tejido de una especie diferente o xenosis. En 2009 se inició un estudio de fase I/IIa con 14 pacientes que reportaron mayor precepción de las hipoglucemias y eliminación de las convulsiones inducidas por esta complicación aguda<sup>50</sup>.

Sin embargo, la mayoría de los ensayos que utilizó xenotrasplantes incluye inmunosupresión sistémica, lo que limitaría la aplicabilidad clínica de este enfoque. Brady et al. han generado islotes porcinos que producen un anticuerpo anti-CD2 y causan depleción local de células T en el sitio de injerto en un modelo de ratón. Potencialmente -mediante la combinación de diferentes manipulaciones genéticas, enmascarando con eficacia los epítopes especie específicos de los islotes de cerdo para que no sean reconocidos por el sistema inmune del receptor, mientras que además estos islotes producen inmunosupresores locales- podría ser factible reducir la utilización de protocolos de inmunosupresión sistémica mientras se mantiene la supervivencia del injerto y su función<sup>62</sup>.

## Selección de donantes y receptores, procuración de páncreas, aislamiento de páncreas y cultivo, y técnicas de trasplante

Se ha estimado que un páncreas sano puede contener aproximadamente un millón de islotes dispersos por toda la glándula, lo que representa sólo el ~1% del total del tejido pancreático<sup>63</sup>. La preservación de la integridad del grupo de células del islote es un requisito previo para su óptimo funcionamiento. Antes del trasplante, los islotes deben cumplir con determinados requisitos que incluyen: esterilidad, potencia, volumen, pureza, viabilidad y compatibilidad, entre otros<sup>64</sup>.

La encapsulación tiene como objetivo crear un

sitio de privilegio inmune artificial para proteger a los injertos del sistema inmune del huésped. Un dispositivo exitoso debe contener membranas con permeabilidad selectiva para excluir las células y las grandes inmunoglobulinas del receptor permitiendo, al mismo tiempo, el pasaje de pequeñas moléculas tales como O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> y nutrientes esenciales para llegar a las células, así como de la insulina secretada en respuesta a los niveles de glucosa que penetran al xenoinjerto encapsulado. El sitio del injerto es también una consideración importante en el diseño de un dispositivo de encapsulación porque los islotes/células injertadas deben ser capaces de responder rápidamente a los niveles circulares elevados de glucosa<sup>65</sup>.

Para el trasplante de islotes se prefiere la vía de acceso percutánea. En la Universidad de Alberta, el 98% de los 382 procedimientos se ha realizado por el abordaje percutáneo, con menos de un 2% utilizando un acceso quirúrgico abierto. Los pacientes deben tener un parénquima hepático normal, sin cirrosis ni hipertensión portal, y sin hemangiomas grandes del lado derecho. Se debe administrar heparina de bajo peso molecular durante siete días y los islotes deben tener bajo volumen debiéndose controlar la presión portal durante la infusión, lo que reduce el riesgo de trombosis portal y puede facilitar el injerto de islotes de donante único mediante la reducción de la activación de la reacción inflamatoria mediada por sangre. Se ha propuesto un abordaje laparoscópico mini-invasivo para canular la vena umbilical, afluyente del sistema porta<sup>36</sup>.

## Riesgos asociados al trasplante de islotes

El trasplante de islotes es considerado el más seguro de todos los trasplantes de órganos cuando se efectúa en centros con experiencia, ya que no es necesaria la cirugía invasiva y cuando los pacientes no están deteriorados. El cuidado de la inmunosupresión, el seguimiento y la profilaxis son similares a otros trasplantes de órganos sólidos. No obstante, existen riesgos asociados al procedimiento tales como hemorragia intraperitoneal, trombosis portal y lesión de la vesícula biliar; esto último es evitable si se utiliza en forma rutinaria el control ecográfico para guiar la inserción. La complicación más común es el dolor leve o malestar, ya sea en el lugar de inserción del catéter o como dolor referido al hombro derecho; es transitorio, se produce en la mitad de los pacientes, se controla fácilmente con analgésicos y generalmente se resuelve completamente en 24-48 hs.

Se observaron oclusiones de ramas periféricas de la vena porta, clínicamente insignificantes, en el 3,7% de los 382 trasplantes de islotes en DM1 de la Universidad de Alberta. Se ha descrito una alteración transitoria y leve de la función hepática en la mitad de los sujetos que se normaliza completamente en un mes. También se halló aumento de transaminasas (5x) en el 27% que también se resolvió en el plazo de un mes. La esteatosis hepática estuvo presente en el 20% de los casos por ecografía y resonancia magnética. Por microscopía se ha observado que la grasa es macrovesicular, focal y reflejo de la alta liberación de insulina local desde islotes en funcionamiento. Estos cambios son reversibles e intrascendentes. El riesgo de muerte después de un trasplante de islotes es extremadamente bajo. En términos de malignidad, el registro CTR destaca pacientes con tumores basocelulares de piel o carcinoma de células escamosas, con una tasa global de 2,3%, probablemente resultante de la inmunosupresión crónica<sup>66</sup>.

Los niveles de anticuerpos IA-2 y GAD aumentan después del trasplante, y los ICA caen tempranamente después del mismo. La presencia de anticuerpos de GAD o IA-2 pre-trasplante no parecen estar asociados con la supervivencia del injerto a largo plazo, pero un aumento en estos anticuerpos se correlaciona con la pérdida del injerto<sup>66</sup>.

### **Impacto del trasplante de islotes en el control metabólico y las complicaciones secundarias**

La persistencia de péptido C positivo puede estabilizar cambios tanto macro como microangiopáticos, independientemente de la condición de independencia de la insulina. El grupo de Vancouver llevó a cabo un estudio cruzado de cohortes, comparando en forma prospectiva la intervención mediante trasplante de islotes con la terapia médica óptima, y se encontró reducción de la progresión de la retinopatía y una tendencia hacia una mejor velocidad de conducción nerviosa<sup>67</sup>.

Los requerimientos de insulina exógena para lograr un control metabólico óptimo se reducen drásticamente inmediatamente después del trasplante de islotes, con una reducción de la amplitud media de las excursiones glucémicas durante todo el día y normalización de A1c (<6,5%). Se observó también restauración de la respuesta de las células  $\beta$  a secretagogos, con mejoría en la secreción de insulina ("primera fase") en respuesta a glucosa intravenosa, así como aumento de la secreción de

péptido C en respuesta a la glucosa oral y una normalización del umbral glucémico para desencadenar la liberación de hormonas contrarreguladoras, aunque sin llegar a la normalización de la magnitud de la respuesta vegetativa. La secreción de glucagón en respuesta a la hipoglucemia no mejora en alo o auto-trasplante de islotes en el hígado, en los estudios en humanos o animales, como se describe con trasplante de páncreas, y puede relacionarse a su ubicación en el hígado<sup>43</sup>.

### **Protocolo de Edmonton**

Se trata de un protocolo de trabajo efectuado en el año 2000 en la Universidad de Alberta por Shapiro et al. Estos autores realizaron un trasplante de islotes pancreáticos a siete pacientes con DM1 utilizando un esquema inmunosupresor libre de glucocorticoides. Los receptores debían presentar más de cinco años de enfermedad, sin falla renal y con episodios hipoglucémicos severos y recurrentes. La media de seguimiento fue de 11,9 meses, período durante el cual se logró la insulino-independencia; se debe mencionar que para lograr dicho objetivo los pacientes necesitaron más de una infusión de islotes<sup>68</sup>.

#### *Beneficios:*

- Procedimiento mínimamente invasivo por punción percutánea en vena porta lo que da lugar a una internación breve en la mayoría de los casos.
- La inmunosupresión, libre de corticosteroides, utiliza daclizumab, sirolimus y tacrolimus, con escasa morbilidad.
- Con el procedimiento se logra insulino-independencia por más de un año, reducción de las concentraciones séricas de glucosa, menor amplitud de las excursiones glucémicas, normalización de la HbA1c y efecto protector frente a hipoglucemias severas<sup>68</sup>.

#### *Dificultades y limitaciones:*

- Escasez de islotes para trasplante debido a escasos donantes cadavéricos<sup>69</sup>.
- Aislamiento de islotes: la obtención de los islotes se lleva a cabo a partir de páncreas de donantes multiorgánicos mediante el método descrito por Ricordi (digestión mediante colagenasa y purificación posterior mediante centrifugación).
- Destrucción de islotes trasplantados: debido probablemente a la lesión de los islotes mediante el proceso de aislamiento, problemas técnicos de aislamiento, hipoxia de islotes, etc.

- Tratamiento inmunosupresor: puede dar lugar a efectos secundarios como úlceras bucales, anemia, leucopenia o diarrea.

- Se requiere de un equipo médico altamente entrenado<sup>70</sup>.

- La insulinoindendencia obtenida declina con el tiempo; en la mayoría de los casos se requiere más de una infusión de islotes para prolongarla<sup>71</sup>.

## Evolución posterior

La experiencia internacional creció junto con el número de trasplantes en centros altamente especializados<sup>72</sup>, sin embargo el análisis a largo plazo de los resultados iniciales del grupo de Edmonton indicó que la insulinoindendencia no fue duradera y la mayoría de los pacientes vuelve a pequeñas cantidades de insulina alrededor del quinto año, aunque sin eventos de hipoglucemias severas recurrentes<sup>73,74</sup>.

Numerosos fenómenos constituyen factores limitantes para el injerto de islotes y su supervivencia<sup>75</sup>, y en la actualidad todos los esfuerzos están dirigidos a mejorar la calidad de los islotes y su proceso de injerto, así como a optimizar la inmunosupresión para facilitar la tolerancia y la supervivencia de los mismos<sup>76</sup>.

## C) ROL DEL MÉDICO DIABETÓLOGO DENTRO DEL EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO DETRASPLANTES

El rol del diabetólogo en el equipo de trasplante consiste, en primer lugar, en confirmar la presencia de los criterios de indicación de trasplante constatando al menos uno de los siguientes criterios clínicos: complicaciones metabólicas frecuentes (hipoglucemia, hiperglucemia, cetoacidosis) que requieran atención médica, hipoglucemias graves no detectadas que amenacen la vida, problemas clínicos y emocionales con la insulinoiterapia que resulten incapacitantes, y fallo persistente de la insulinoiterapia para prevenir las complicaciones agudas. De la misma manera se deberá evaluar al paciente en busca de los criterios de exclusión para recibir este tipo de tratamientos.

Otros de los roles es confirmar la inestabilidad glucémica a través del monitoreo glucémico continuo de 48-72 hs o valores de automonitoreo glucémicos informatizados manifestados a través de promedios en distintas escalas:

- I. Índice MAGE (*Mean Amplitude of the Glycemic Excursions*): dos días consecutivos de siete lecturas cada día. Valor normal: 110-190 mg/dl. Un

valor mayor a 200 mg/dl indica variabilidad glucémica muy importante<sup>36,44</sup>.

- II. Índice de labilidad (*Lability index, LI*): se calcula a partir de un número de cuatro o más mediciones durante un período de siete días, a partir de la sumatoria de todas las excursiones glucémicas elevadas al cuadrado, divididas por el intervalo (en horas) correspondiente a cada excursión. Un LI por encima del percentilo 90 correspondiente a una población control de pacientes con DM1 no seleccionados (en el trabajo original de Ryan et al. este valor es de 433 mmol/l2/h por semana, lo que equivaldría aproximadamente a 7.800 mg/dl2/h por semana) sugiere la existencia de una labilidad glucémica relevante<sup>77,78</sup>.

- III. Score de hipoglucemias o *Hypo Score*: se calcula a partir del registro durante cuatro semanas de las glucemias inferiores a 50 mg/dl otorgando un puntaje por su profundidad y las características de su percepción por parte del paciente, y sumando además puntos por los episodios de hipoglucemia grave en los 12 meses previos. Evalúa frecuencia, severidad y grado de percepción de hipoglucemias. Un resultado >1,047 (nuevamente, este valor corresponde al percentilo 90 de la población estudiada por Ryan et al.) indica la existencia de una problemática grave generada por episodios de hipoglucemia<sup>77,78</sup>.

Es imprescindible haber agotado previamente las posibilidades de mejorar el control metabólico mediante un tratamiento individualizado optimizado en una unidad especializada en diabetes durante un mínimo de seis meses, llevándose a cabo además una evaluación psicológica a fin de descartar otras causas de inestabilidad. Se considerará especialmente si la persona presenta complicaciones microvasculares incipientes (incluida nefropatía) que aún pudieran, al menos teóricamente, ser estabilizadas o revertidas mediante la normalización glucémica. Especialmente se requiere un filtrado glomerular >60 ml/min (estimado por la fórmula MDRD) y una proteinuria <1 g/24 hs para evaluar si es candidato a trasplante de páncreas solo o trasplante simultáneo de riñón y páncreas. En mujeres en edad fértil, deberá garantizarse anticoncepción apropiada.

En la primera entrevista, el paciente con diabetes posiblemente candidato a un trasplante de páncreas/islotes recibirá información personalizada acerca de los riesgos (morbimortalidad) y beneficios de estos procedimientos. En ese momento se ofrecerá el documento de Consentimiento Informado para ser sometido a estudio por parte

del paciente y sus allegados; se confirmará la presencia de criterios de elegibilidad, se confirmarán y completarán, si procediese, las exploraciones complementarias de la evaluación pre-trasplante. El resultado se presentará en las sesiones multidisciplinarias mensuales del equipo de trasplante, se emitirá un informe definitivo y en caso de ser considerado el paciente como elegible se firmará el documento de Consentimiento Informado. Se comunicará a la persona afectada su inclusión o no en la lista de espera de trasplantes de páncreas y en caso negativo se explicitarán las causas<sup>79</sup>.

### **Seguimiento post-trasplante**

Para la adecuada consecución de los objetivos anteriormente expuestos, el seguimiento debe realizarse inicialmente por el equipo de un hospital donde se efectúen estos trasplantes. El traslado del seguimiento a otros centros hospitalarios que no los realicen sólo debe plantearse cuando la distancia a estos centros sea significativamente menor para el paciente y siempre que dispongan de los recursos suficientes para asegurar la calidad asistencial. El traslado para el seguimiento compartido se realizará a partir de los 6-12 meses después del trasplante. La periodicidad recomendada de las visitas ambulatorias es, durante el primer mes, de tres veces a la semana; durante los siguientes 11 meses es mensual y a partir del primer año cada tres meses y, además, en caso de ocurrir algún incidente. Se remitirá un informe clínico completo con toda la evolución seguida hasta ese momento. Se solicitan en los meses 1, 3, 6 y 12 niveles de anticuerpos (anti-GAD, -IA2 y -insulina), controles de glucemia pre y postprandiales (siete durante al menos dos días previos a la visita para determinar MAGE), amilasemia y lipasemia para evaluar función de páncreas exocrino y eventual rechazo de trasplante agudo debido a que la hiperglucemia es un signo más tardío y refleja generalmente un rechazo irreversible. La hiperglucemia puede ocurrir también como consecuencia tardía de un rechazo crónico que conlleva una marcada fibrosis del trasplante y desaparición de los islotes de Langerhans<sup>80</sup>. Otros parámetros a evaluar durante los primeros meses para medir la calidad de la respuesta a la intervención son: péptido C sérico, monitoreo glucémico continuo durante 48-72 hs, determinación del índice HOMA-R (en pacientes con DM2), prueba de arginina o respuesta a una comida mixta evaluando secreción de insulina y eventuales hipo-

glucemias. A los 12 meses se realizará una determinación del estado nutricional: proteínas totales, albúmina, transferrina, ferritina y sideremia, ácido fólico y vitamina B12, péptido C basal, prueba de sobrecarga i.v de glucosa para evaluar el pico de secreción de insulina (incremento respecto de la respuesta basal) y la tasa de desaparición de la glucosa, amilasemia y lipasemia.

## **2. PROCEDIMIENTOS INMUNOLÓGICOS, GENÉTICOS Y DE TERAPIA CELULAR DIRIGIDOS AL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 1**

### **A) TRATAMIENTOS PARA FRENAR LA APOPTOSIS Y AGRESIÓN AUTOINMUNE DE LA CÉLULA BETA**

En la actualidad conocemos que la evolución preclínica de la DM1 muestra una fase progresiva crónica y predecible en la mayoría de los individuos. Avances recientes en la comprensión de la etiología autoinmune y los mecanismos patogénicos involucrados justifican la búsqueda de métodos novedosos de intervención, apoyados en conocimientos de la Inmunología. En los últimos años se presentaron datos de más de 10 ensayos de fase II, algunos con resultados prometedores. Sin embargo, los ensayos de fase III o bien no han demostrado eficacia o resultaron en la aparición de eventos adversos de consideración<sup>81</sup>. La mayoría de estos procedimientos intenta detener la enfermedad poco después del diagnóstico clínico con el objetivo de preservar la función de las células  $\beta$  remanentes; la valoración de dicha función se realiza mediante la determinación de los niveles de péptido C en respuesta a un estímulo que induzca su secreción, entre otros<sup>82</sup>.

Si bien en la década de 1980 los primeros estudios realizados en sujetos con DM1 de reciente diagnóstico utilizando ciclosporina A no mostraron diferencias estadísticamente significativas durante el seguimiento con respecto al grupo control<sup>83</sup>, en un estudio posterior los pacientes tratados se mantuvieron sin insulina durante un año<sup>84</sup>. Sin embargo, la toxicidad representó un efecto adverso que limitó esta forma de terapia. Una limitación adicional fue que el efecto desaparecía con la interrupción del tratamiento sin lograr inducir una tolerancia inmune, lo que implicaba que el tratamiento inmunosupresor debía ser administrado indefinidamente para mantener su efecto terapéutico<sup>81</sup>.

La azatioprina también fue utilizada en pacientes con DM1, sola y en terapia combinada con glucocorticoides, con resultados desalentadores ya que además de los efectos adversos previsibles no se

detectaron beneficios en la prevención de la DM1<sup>85</sup>. Otras terapias utilizando globulinas antitimocitos, que inhiben la acción de los linfocitos T, no lograron diferencias favorables en los niveles de péptido C ni tampoco en los objetivos secundarios planteados (niveles de HbA1c e insulinemia), por lo que también este tratamiento fue considerado ineficaz<sup>86,87</sup>.

La mejor solución para superar las limitaciones de la inmunosupresión parecería ser la inducción de una tolerancia inmune mediante el uso de agentes biológicos. De este modo se sintetizaron anticuerpos humanizados anti-CD3 utilizados en distintos ensayos, como los estudios denominados Protégé<sup>88</sup> y ABATE<sup>89</sup>, ensayos clínicos de fase III realizados con teplizumab. En el primer caso, el punto final elegido no se alcanzó (niveles de HbA1c <6,5 con una dosis insulina <0,5 UI/kg/d) por lo que el estudio se detuvo; en el segundo, con dos años de seguimiento, el grupo tratado tuvo un modesto efecto favorable sobre los niveles de péptido C, pero un gran número de sujetos debió abandonar el estudio por efectos adversos. Otro ensayo clínico de fase III denominado DEFEND, utilizando dosis menores de un anti-CD3 (otelixizumab) con el objetivo de mantener la eficacia y disminuir los efectos adversos, no alcanzó los objetivos primarios por lo cual también fue interrumpido<sup>90</sup>. Otras terapias destinadas a preservar los niveles de péptido C utilizando por ejemplo un anti-CD20 (rituximab) se encuentran en estudio<sup>91</sup>.

Mediante la administración experimental de un péptido de la GAD65 (decarboxilasa del ácido glutámico) se logró inducir tolerancia inmunológica en estadios subclínicos de la diabetes autoinmune en ratones NOD; se utilizó en consecuencia una formulación de GAD65 recombinante asociada a hidróxido de aluminio para intentar preservar la función de las células  $\beta$  en pacientes con DM1 de reciente diagnóstico<sup>8,92</sup>. Los resultados no fueron satisfactorios, quizás porque lo evidenciado en ratones NOD, en los que este tratamiento mostró eficacia, era el resultado de la administración en la fase prehiperglucémica de la enfermedad<sup>81</sup>.

Otro antígeno utilizado es un péptido denominado Diapep 277<sup>®</sup>, derivado de la proteína de shock térmico humana-60 (Hsp60), tratamiento que induce células T antiinflamatorias. Los resultados de un ensayo clínico fase III, cuyo objetivo primario fue evaluar la seguridad y eficacia de éste en la preservación de la función de las células  $\beta$  en pacientes diabéticos tipo 1 de reciente diagnóstico, demost

ron una buena tolerancia al tratamiento y un incremento no significativo de los niveles de péptido C en ayunas, sin variaciones en la respuesta a una comida mixta<sup>93</sup>, continuando la evaluación de este fármaco.

En ratones NOD la administración de la vacuna BCG (*Bacilo Calmette-Guèrin*) demostró modular el proceso autoinmune mediante la estimulación del TNF- $\alpha$ , citoquina que destruye selectivamente células responsables del proceso autoinmune, permitiendo la regeneración de las células  $\beta$ , hecho evidenciado por un aumento transitorio en la secreción de péptido C in vivo. En un primer ensayo clínico de fase I realizado en adultos con diabetes tipo 1 de larga duración, que recibieron dos inyecciones de BCG, se observó una activación del sistema inmune y un estímulo de los niveles de TNF- $\alpha$ , con una disminución de la autoinmunidad dirigida hacia las células  $\beta$ . No se detectaron eventos adversos relevantes, continuando la evaluación de este tipo de intervenciones<sup>10</sup>.

Desafortunadamente no existe un ensayo que se haya traducido en un retraso o prevención de la DM1. Algunos estudios han tenido resultados diversos con alguna promesa de mejoría transitoria en la función de las células  $\beta$  remanentes, mientras que otros no han logrado frenar la declinación de la función celular en comparación con el placebo<sup>7</sup>. Es probable que nuevas estrategias de tratamiento actualmente en desarrollo proporcionen evidencias en los próximos años. El uso de nuevas moléculas que permitan efectuar una terapia antigénica específica y el empleo de anticuerpos monoclonales con un aceptable grado de seguridad pueden abrir algunas expectativas futuras, sobre todo en determinado tipo de pacientes y en momentos más tempranos de la evolución de la DM1.

## B) USO DE CÉLULAS MADRE

La DM1 es causada por destrucción autoinmune de las células  $\beta$  insulares. En las últimas décadas el empleo de un tratamiento intensificado combinando avances farmacológicos y tecnológicos logró una importante mejoría en el tratamiento de los pacientes con DM1: insulinas humanas recombinantes, análogos de insulina, microinfusores, medidores de glucosa con mayor precisión y menor requerimiento de la muestra, sensores continuos de glucosa, etc., contribuyeron a mejorar la expectativa de vida y disminuir la aparición de las complicaciones crónicas de la enfermedad<sup>94,95,96,97</sup>.

Sin embargo la realidad muestra que aún con

el mejor tratamiento disponible, mantener la glucemia en forma constante dentro del intervalo fisiológico es una meta difícil de alcanzar, resultando muchas veces en la aparición hipoglucemias y pudiendo ser percibido como un menoscabo de la calidad de vida<sup>96,98</sup>. Además, después de 30 años de diagnosticada la DM1 y aún utilizando tratamientos intensificados, la incidencia acumulada de retinopatía, neuropatía y enfermedad cardiovascular alcanza cifras considerablemente elevadas<sup>99</sup>.

Queda claro que el tratamiento sustitutivo con inyecciones de insulina exógena no puede imitar la secreción fisiológica de las células  $\beta$ <sup>99</sup>. En este sentido, numerosos datos experimentales y clínicos sugieren que sólo una fuente de insulina cuya liberación esté controlada por los niveles glucémicos puede prevenir en forma fehaciente la aparición de complicaciones en el largo plazo<sup>95</sup>.

El trasplante de páncreas entero, o bien de sus islotes, podría responder a esa necesidad, pero la complejidad técnica, la necesidad de donantes cadavéricos y el uso de inmunosupresión de por vida, hace que sean terapias destinadas a un número muy reducido de pacientes en los cuales los beneficios del tratamiento sean superiores a los inconvenientes asociados al mismo<sup>94,95,96,100,101</sup>.

Se plantea la necesidad de buscar fuentes alternativas de células  $\beta$  (o células equivalentes) capaces de ser trasplantadas y reemplazar la función de las células  $\beta$  ausentes, logrando subsanar el inconveniente de requerir varios donantes para efectuar un trasplante de islotes. La terapia celular con *stem cells* (células madre, SC) podría brindar una posibilidad con este fin.

Las SC son células que poseen capacidad de autorrenovarse indefinidamente por división celular asimétrica, con el potencial de diferenciarse en uno o más tipos celulares especializados, y actualmente están siendo estudiadas para el desarrollo de terapias dirigidas específicamente al tratamiento de la DM1<sup>94,95,96,100,101</sup>. Según su origen se pueden dividir en SC embrionarias, obtenidas de adultos e inducidas.

### **Stem Cells Embrionarias (SCE)**

Las SCE son células pluripotenciales derivadas de la masa interna del blastocisto (embrión de cuatro a siete días), que pueden diferenciarse hacia cualquier tipo celular del organismo<sup>94</sup>. Se obtienen a partir de embriones gestados *in vitro* por técnicas de fertilización asistida que fueron des-

cartados y donados.

La técnica empleada para desarrollar células  $\beta$  a partir de SCE se denomina diferenciación (dirigida), persiguiendo un desarrollo secuencial del blastocisto en: endodermo > tubo intestinal primitivo > intestino posterior > endodermo pancreático > progenitores pancreáticos endócrinos > célula  $\beta$ . La mayoría de los factores de transcripción implicados en este proceso ha sido identificado, siendo los más importantes PDX-1, FOXA2 y NHH3. Además se emplean diferentes protocolos en relación a tiempos y secuencias de diferentes factores de crecimiento pancreáticos, medios de cultivo, etc., a fin de optimizar la diferenciación fenotípica de estas SCE hacia células que expresen insulina<sup>94,95,96,101</sup>.

#### *Ventajas de las SCE:*

- Son pluripotentes, es decir pueden diferenciarse en células precursoras pancreáticas, inclusive de manera espontánea<sup>94</sup>.
- Son fáciles de identificar en el blastocisto.
- Tienen alta capacidad auto-regenerativa.

#### *Desventajas de las SCE:*

- Existen fuertes cuestionamientos de orden religioso y ético sobre el origen y manipulación de los embriones.
- Los productos finales son de naturaleza alógena con respecto al huésped, induciendo respuesta inmunológica al ser implantadas, debiendo emplearse terapia inmunosupresora, con consecuencias sistémicas sobre el huésped y el propio implante<sup>94,95</sup>.
- Por su pluripotencialidad (capacidad proliferativa indefinida) es latente la teratogénesis<sup>94</sup>.
- Los mecanismos íntimos subyacentes del proceso de diferenciación están lejos de ser entendidos, controlados y reproducidos sistemáticamente<sup>94</sup>.

Hasta la fecha los resultados no han sido óptimos, generando con células productoras de insulina con una eficiencia baja (síntesis de insulina-capacidad secretoria), células poli-homonaes e inclusive poblaciones celulares heterogéneas y/o inmaduras<sup>94,95,96</sup>.

### **Stem Cells del Adulto (SCA)**

Son células pluripotenciales que se encuentran en escasa cantidad en algunos tejidos del adulto, con baja capacidad proliferativa<sup>94</sup>.

Se clasifican en dos grupos: hematopoyéticas (dan origen a los elementos de la sangre) y me-

senquimales (presentes principalmente en médula ósea, y en menor cantidad en tejido adiposo, hígado, conductos pancreáticos, placenta, sangre de cordón umbilical)<sup>94,95,100</sup>.

En diversas publicaciones se atribuye a las SC hematopoyéticas y mesenquimales un alto grado de plasticidad: células provenientes de un órgano (médula ósea, por ejemplo) con capacidad de generar células con características morfológicas y funcionales diferentes (nerviosas, endócrinas). Por lo tanto son consideradas candidatas para el tratamiento de múltiples patologías, incluida la DM1, a través de procesos de diferenciación<sup>94,95,100</sup>.

Se confirmó que el trasplante de células de la médula ósea permitió la reparación del tejido endocrino pancreático en ratones con diabetes experimental<sup>102</sup>. Además, demostró que SC mesenquimales obtenidas de seres humanos se pueden diferenciar hacia células productoras de insulina mediante la transfección adenoviral del ADN correspondiente a los factores de transcripción específicos tales como PDX-1, HLXB9 y FOXA2<sup>94,95</sup>, logrando incluso alcanzar la secreción de insulina en respuesta a la glucosa<sup>103</sup>. Diversos tejidos (hepático, adiposo, cordón umbilical) y células (intestinales, esplénicas, ductales pancreáticas, salivales) pueden servir como fuente de SC mesenquimales para generar tejido endocrino pancreático funcional<sup>94,95</sup>. Estos estudios plantean la posibilidad futura de autotrasplante de tejidos propios (por ejemplo, médula ósea) para tratar/curar la DM, si bien se debe tener en cuenta que, por el momento, existen interrogantes con respecto a los mecanismos de diferenciación celular involucrados<sup>94,100</sup>.

#### *Ventajas de las SCA:*

- Son pluripotenciales<sup>94,100</sup> y resultan más fáciles de aislar<sup>95</sup>.
- Al ser células autólogas no se necesitaría agregar terapia inmunosupresora<sup>94,100</sup>.
- El paciente puede ser donante a partir de sus propios tejidos<sup>94</sup>.
- Las células de origen mesenquimal tendrían propiedades inmunomoduladoras al expresar moléculas de clase HLA I pero no HLA II<sup>100,104</sup>.
- Las SC mesenquimales dan origen a procesos de angiogénesis<sup>100</sup>.
- No existe riesgo de teratogénesis<sup>94,100</sup>.

#### *Desventajas de las SCA:*

- No se cuenta por el momento con marcadores específicos para identificar selectivamente a las SC mesenquimales<sup>94</sup>.

- Problemas de expansión *in vitro*, pérdida de la pluripotencialidad y contaminación<sup>95</sup>.

La necesidad de inducir procesos de diferenciación para lograr que las SCA se transformen en células productoras de insulina se manifiesta por el hecho de que cuando un paciente con DM1 recibe un trasplante de médula ósea a causa de una enfermedad hematológica no se observa cambio alguno en el metabolismo de la glucosa<sup>95</sup>.

Las SCA tienen características particulares que las hacen mejores candidatas como fuente de masa celular funcional trasplantable al compararlas con las SCE, sobre todo en relación a la ausencia de riesgo de teratogénesis, al hecho de ser autólogas y a la ausencia de problemas éticos relacionados con su obtención.

#### **Stem Cells Inducidas (SCI)**

Hay células somáticas del adulto que se pueden diferenciar hacia células pluripotenciales y luego hacia células productoras de insulina, utilizando casi los mismos protocolos de cultivos que para las SCE. En 2008 se publicó el primer trabajo exitoso en este sentido, en el que se utilizaron fibroblastos obtenidos de la piel en los que se indujo la diferenciación hacia células productoras de insulina que respondían al estímulo con glucosa<sup>95,105</sup>.

Las técnicas empleadas para generar SCI son dos:

- Reprogramación: es un proceso por el cual células somáticas se convierten en SCI mediante el uso de transfección viral de factores de transcripción  $\beta$  celulares<sup>95,101</sup>. El peligro de estos vectores virales es la integración de los mismos en el genoma, con potencial tumorigénesis o alteraciones en la diferenciación<sup>95,96</sup>. Una posible solución es el uso de virus no-integrales, por ejemplo adenovirus o virus Sendai<sup>96,106</sup>. Además para evitar el riesgo de recontaminación por células inmaduras (y posibilidad de oncogénesis) deberían desarrollarse protocolos altamente eficientes de identificación de formas inmaduras<sup>95,96</sup>.

- Transferencia nuclear (*Somatic Cell Nuclear Transfer* o SCNT): se pueden obtener SCEs mediante el trasplante de un núcleo celular de una célula somática de una persona a un oocito humano cuyo núcleo fue previamente retirado, generando embriones idénticos al de las células so-

máticas parenterales y así extraer sus SCE<sup>95,96,107</sup>. Se considera que el oocito tiene la capacidad de reprogramar la expresión génica celular (reiniciándola de alguna manera) para que la célula resultante sea pluripotencial. Por su forma de obtención, esta técnica tiene implicancias éticas.

Al ser de origen autólogo, el uso de las SCI evitaría el rechazo del implante, aunque en el caso de la DM1 las células funcionantes resultantes aún deberán enfrentar el ataque auto-inmune<sup>95</sup>. La capacidad de las SCI de diferenciarse en células  $\beta$  completamente maduras y funcionantes es aún objeto de duda: in vivo la capacidad para controlar los niveles circulantes de glucosa es baja, hay posibilidad de maduración incompleta, senescencia prematura y quizás cierta memoria epigenética residual de los tejidos de origen, circunstancias que podrían propiciar mutaciones oncogénicas<sup>95,96</sup>.

### **Mecanismos del potencial efecto beneficioso y efectos adversos**

Las SC que han demostrado ser capaces de dar origen a células productoras de insulina son las SCE, las SC de la sangre del cordón (CBSC) y SC adultas (SCA). Las CMSC son recolectadas durante el nacimiento a partir de la sangre del cordón umbilical y están representadas por diferentes subtipos. Las CMA que se usan con mayor frecuencia en los estudios de DM1 son las mesenquimáticas (SCM) y las hematopoyéticas (SChE)<sup>108</sup>.

Las características comunes de las SCE humanas y murinas son la capacidad ilimitada de proliferar mediante un proceso de autorrenovación y el potencial de diferenciarse de manera terminal en uno o más tipos celulares in vivo e *in vitro*<sup>109</sup>. Las SCE indiferenciadas no son inmunogénicas, propiedad confirmada por diferentes autores<sup>110</sup>. In vitro, las SCE alogénicas murinas fracasan al estimular las células T y son resistentes a la lisis por las células *natural killer*<sup>111</sup>. Las SCE demostraron prevenir la activación inmune en respuesta a las células presentadoras de antígenos *in vitro* y tienen la capacidad de promover la supervivencia del aloinjerto in vivo<sup>112,113</sup>.

Además de los dilemas éticos, el uso clínico de CME se encuentra seriamente discutido por el riesgo de la formación de teratomas in vivo<sup>114</sup>.

La sangre del cordón (CB) contiene diferentes subtipos de SC, entre las que se encuentran las SC mesenquimáticas (SCM) y las SC hematopoyéticas (SChE)<sup>108</sup>.

Las SCM-CB indiferenciadas expresan muy bajos niveles de complejo mayor de histocompatibilidad clase I pero no de clase II, y son incapaces de inducir proliferación celular mononuclear de sangre periférica alogénica<sup>115</sup>. Zhao et al. trataron exitosamente la diabetes autoinmune en ratones diabéticos no obesos (NOD) con células T reguladoras (Tregs) a través de cocultivo con SCM-CB y concluyeron que las Tregs derivadas de las SCM-CB podrían revertir la diabetes promoviendo la regeneración de la célula  $\beta$  y la reconstrucción de la arquitectura del islote<sup>116</sup>.

Entre las ventajas de las SCM-CB se mencionan: recolección segura, plasticidad y enorme potencial regenerativo en comparación con las SCA. Entre sus desventajas, cuentan el bajo número de SC recolectadas y necesidad de requerir más ensayos clínicos así como también seguimientos a largo plazo para confirmar su utilidad y seguridad<sup>117</sup>.

En el caso de las SCM se trata de células multipotenciales localizadas en diferentes tejidos, inclusive en la sangre del cordón, médula ósea y el tejido adiposo<sup>118</sup>. Las SCM obtenidas de la médula ósea demostraron poseer una amplia gama de características inmunomoduladoras *in vitro* debido a su fenotipo hipoinmunogénico, capacidad de liberar citoquinas antiinflamatorias y capacidad inhibitoria de las interacciones célula-célula<sup>119</sup>. *In vitro*, las SCM inhiben la proliferación de células T, afianza la supervivencia de la célula T y el mantenimiento de las mismas en un estado inactivo<sup>120,121,122</sup>. Las SCM inhiben tanto la maduración como la migración de monocitos a células mieloides<sup>123</sup>, la proliferación de *natural killers* mediada por IL-2, la producción de IFN- $\gamma$ <sup>124</sup> y la proliferación de linfocitos B<sup>125</sup>. La evidencia de la función inmunomoduladora de las SCM fue demostrada en ratones NOD con diabetes autoinmune espontánea, en los cuales se restableció la normoglucemia por la infusión de SCM alogénicas y congénicas<sup>108</sup> y por otros ensayos in vitro que involucraban mecanismos autoinmunes relevantes<sup>126,127</sup>. Li et al.<sup>128</sup> obtuvieron células productoras de insulina (CPI) mediante la transfección de SCM humanas con un adenovirus conteniendo el cADN del PDX-1 humano. Luego fueron cultivadas en un medio conteniendo GLP-1. Las células resultantes mostraron expresión de un conjunto de genes pancreáticos que incluía: PDX-1, NGN3, glucagón, GLUT-2 y glucoquinasa, demostrándose la capacidad de sintetizar insulina y sugiriendo una potencial sensibilidad a la glucosa. Cuando fueron

trasplantadas bajo la cápsula renal en ratones con diabetes por estreptozotocina (STZ), estas CPI normalizaron los niveles de glucemia tras siete a 14 días del trasplante<sup>108</sup>.

Las SCM son de fácil crecimiento y manipulación. Por otra parte, algunas desventajas fueron: posible oncogenicidad<sup>129</sup>, formación resultante de tejido ectópico no deseado<sup>130</sup> y liberación no deseada de citoquinas (altas cantidades de factor derivado del estroma SDF-1 o CXCL12)<sup>131</sup>.

Las células madre hematopoyéticas (SCHe) son SC multipotenciales que se encuentran en la médula ósea, sangre del cordón, sangre periférica y tejidos fetales<sup>132</sup>. Las SCHe muestran la capacidad de diferenciarse en linajes mieloides (macrófagos, eritrocitos y granulocitos) y linfoides (células *natural killer*, T y B)<sup>133,134</sup>. Kared et al.<sup>135</sup> demostraron que las SCHe murinas podían estimular la expansión de células FoxP3+ -factor regulador de la transcripción, que participa directamente en la función de las células reguladoras T CD4+ humanas y murinas. Con respecto a las CMHe humanas, Rachmin et al.<sup>136</sup> demostraron que tienen la capacidad de neutralizar los precursores citotóxicos de los linfocitos T<sup>108</sup>.

La regeneración de las células  $\beta$  no ha sido observada en modelos humanos<sup>137</sup> ni animales<sup>138</sup> durante el trasplante de médula ósea, por lo tanto las SCHe no son consideradas como una posible fuente de CPI, sin embargo, es posible que puedan promover o facilitar la regeneración celular.

Entre las ventajas posibles se encuentran su relativa disponibilidad, la ausencia de formación de tejido ectópico o tumores y la rápida respuesta clínica. Algunas desventajas a considerar son la ocurrencia de recaídas en modelos tratados, el requerimiento de un régimen de acondicionamiento sumado a los riesgos asociados con la mieloablación transitoria y la potencial aparición de infertilidad<sup>108</sup>.

### Transdiferenciación de fibroblastos

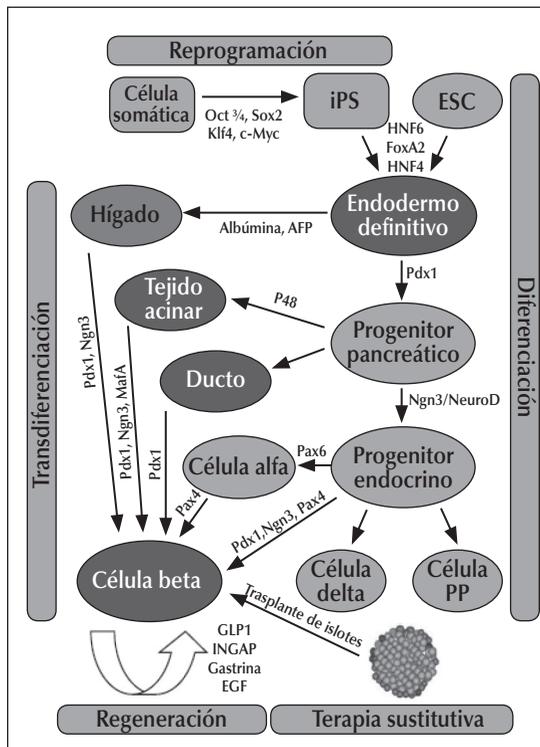
La transdiferenciación se define como la conversión de un tipo celular totalmente desarrollado hacia otro que presenta un fenotipo completamente diferente, sin pasar por el estado de célula pluripotencial. Esta posibilidad ha causado gran entusiasmo en el terreno de la regeneración celular. Han sido utilizadas dos técnicas: una de ellas reprograma células somáticas en células madres pluripotenciales (iPs, en inglés) y la otra convierte células somáticas en otros tipos de células es-

pecializadas. La primera técnica fue desarrollada por Yamanaka en 2006, quien pudo, mediante el agregado de los factores de transcripción correspondientes, convertir esencialmente cualquier tipo celular del cuerpo nuevamente en una célula madre pluripotencial, siendo ésta casi idéntica a las células madre embrionarias<sup>139</sup>.

Trabajos realizados entre 1980 y 1990 demostraron que los fibroblastos podían convertirse directamente en células musculares de manera eficiente utilizando un factor de transcripción MyoD. Muchos escépticos creían que la conversión directa sólo podía lograrse entre "células hermanas", tales como dos tipos de células de la sangre<sup>140</sup>. En el año 2010, ese escepticismo desapareció cuando un grupo de investigadores demostró la conversión directa de fibroblastos en neuronas funcionales, células que pertenecían a diferentes líneas germinales<sup>141</sup>.

Aquellos tejidos que derivan de las regiones adyacentes de una misma capa embrionaria poseen el potencial de transdiferenciarse. Así se ha demostrado que los hepatocitos, que derivan del endodermo, son capaces de dar lugar a células que también se originan a partir de esta capa embrionaria, tales como las células  $\beta$  pancreáticas<sup>142</sup>. En comparación con las células troncales embrionarias (SCE), si se utilizan células cuyo origen embrionario es cercano al páncreas como punto de partida de la diferenciación, el número de pasos requeridos durante el proceso de transdiferenciación para conseguir el tejido definitivo es relativamente menor y, de igual manera, el tiempo necesario para completar este proceso. En este sentido, el uso de vectores virales para sobreexpresar genes importantes en el desarrollo del páncreas endocrino en tejidos como el hígado ha permitido generar células  $\beta$  pancreáticas a partir de hepatocitos. De esta manera, mediante la expresión del factor de transcripción PDX1, decisivo en el desarrollo del páncreas (Figura 3), se han obtenido células capaces de producir insulina en el hígado<sup>143,144</sup>.

Thorel et al. utilizaron un método distinto a la transdiferenciación convencional que involucra el uso de partículas virales. En su lugar, los autores crearon una situación de escasez celular y de este modo maximizaron el aumento de la plasticidad inherente de las células  $\alpha$  insulares. Las células  $\beta$  frecuentemente aparecían como bifuncionales, secretando tanto insulina como glucagón, lo que sugiere una conversión incompleta<sup>145</sup>.



**Figura 3:** Estrategias utilizadas con diferentes tipos de células troncales para el tratamiento de la DM1. Dependiendo del tipo celular de partida, los factores que intervienen y las estrategias utilizadas son diferentes. Entre las más utilizadas se destacan la reprogramación celular, diferenciación, transdiferenciación, regeneración y sustitución del tejido dañado (trasplante de islotes)<sup>82</sup>.

La transdiferenciación de fibroblastos de pacientes en células pancreáticas podría redituarse una mayor aplicabilidad sobre las células reprogramadas sin los problemas mayores de las SCE humanas y de las SC humanas inducidas pluripotenciales (hESC y hiPSC). La mayoría de los métodos para realizar la transdiferenciación consideraba estrategias de modificación genética tales como el uso de vectores virales, que conllevan riesgos clínicos severos como la formación de teratomas<sup>144</sup>.

La transdiferenciación de fibroblastos mediante la utilización de agentes químicos ha sido demostrada en linajes celulares *in vivo* e *in vitro*, obteniéndose por ejemplo osteocitos, condrocitos, adipocitos y hepatocitos. Los fibroblastos de un paciente con DM1 que son químicamente transdiferenciados presentan varias ventajas, tales como contener el patrón genotípico de la enfermedad evitando el rechazo inmunológico para futuras terapias, y son una oportunidad única para probar si estas células pueden ser transdiferenciadas en el fenotipo deseado<sup>142</sup>.

Pennarossa et al. demostraron que también es posible convertir fibroblastos de adultos no diabéticos en CPI sin realizar transgénesis. Pero este protocolo utiliza un inhibidor de la DNA metiltransferasa (la 5-azacitidina), con riesgo de potenciales efectos adversos, y no emplea células de pacientes sino de adultos sanos<sup>146</sup>.

En un trabajo realizado en nuestro país se demostró que la plasticidad de los fibroblastos permitió la expresión de factores de transcripción de linaje pancreático y genes, tales como insulina, glucagón y somatostatina tras ser manipulados únicamente con compuestos químicos evitando la necesidad de uso de demetilación global. También se observó la reproducibilidad del producto químico en el proceso de transdiferenciación de los fibroblastos tanto en los pacientes diabéticos (HF1 y HF2) y en voluntarios sanos (HF0) pero mostrando diferencias en la expresión génica entre repeticiones<sup>147</sup>.

A diferencia de las células embrionarias humanas, las cuales tienen muchas reservas éticas, los métodos de reprogramación y la transdiferenciación utilizan células somáticas del propio cuerpo del paciente. Esta ventaja brinda una esperanza que permitiría la implementación de una terapia celular autóloga evitando el rechazo inmunomediado que resulta del uso de otras técnicas<sup>148</sup>.

**Ventajas de la transdiferenciación celular:**

- No involucra proliferación celular intensiva. Durante los años recientes se viene demostrando el potencial de las células somáticas que son sometidas a transdiferenciación para convertirse en varios tipos celulares<sup>48</sup>.
- La transdiferenciación celular permite un enfoque alternativo para establecer células de enfermedades específicas con bases genéticas deseadas que facilitarían el estudio de enfermedades importantes.
- Debido a la plasticidad y accesibilidad de los fibroblastos es que han sido considerados como fuente primaria para estudios de transdiferenciación<sup>142</sup>.
- Tienen la ventaja por sobre las células humanas embrionarias que usualmente no forman teratomas y están libres de problemas éticos. Se pueden obtener y expandir en cultivo en laboratorios<sup>149</sup>.

**Desventajas:**

- Las células reprogramadas deben estar libres de vectores insertados en el DNA lo que puede potencialmente producir mutaciones y cáncer.

- Las células deben ser funcionales totalmente y mantener esa eficiencia una vez trasplantadas y sobrevivir largo tiempo, por lo que muchas enfermedades degenerativas quizás no son pasibles de este tipo de estrategias.

- La complejidad de los costos y la duración para obtener las primeras células productoras de insulina.

### La visión del experto

El experto consultado, investigador de la Unidad de Medicina Molecular y Genómica del Hospital Italiano de Buenos Aires, Dr. Federico Alberto Pereyra Bonnet, recalcó que el trabajo que se encuentran desarrollando está en etapa de experimentación en animales y aún queda mucho trabajo por hacer para llegar a los pacientes. Asimismo destacó que aquellos estudios que utilizan células madres también se encuentran en etapa de investigación y ninguno aún se ha transformado en un tratamiento que pueda ofrecerse a los pacientes. Son trabajos prometedores pero hay que manejar con cautela la información de los resultados para no crear falsas expectativas. Al momento de la redacción de este artículo no existen protocolos de aplicación de células madre para el tratamiento de la DM que hayan sido aprobados por las entidades regulatorias.

### 3. PÁNCREAS ARTIFICIAL

Los intentos biológicos de mejorar el perfil glucémico de los pacientes con DM1 de una forma más fisiológica, como los trasplantes de órgano entero o islotes, entre otros, tienen muchas limitaciones como el uso de inmunosupresores, complicaciones del procedimiento y disponibilidad de órganos. Los intentos "mecánicos" de alcanzar la normoglucemia a través de la infusión de insulina controlada por las concentraciones de glucosa en sangre, iniciados en la década de 1970, han vuelto a tener auge en los últimos tiempos<sup>150</sup>.

Para comprender la utilidad y la importancia del páncreas artificial debemos repasar la fisiología de la secreción insular. La secreción de insulina por parte de las células  $\beta$  del páncreas es estimulada por los niveles de glucosa sanguínea y modulada por el SNA y la acción de enterohormonas. La insulina actúa principalmente sobre el hígado, músculo y grasa promoviendo el almacenamiento de energía. Además las células  $\beta$  del páncreas liberan otras sustancias como el ácido gamma aminobutírico (GABA) y la amilina que cumplirían una importante función de comunicación paracrina y autocrina<sup>151</sup>.

La liberación de insulina se produce en dos fases. Una primera fase rápida, debida a la liberación de insulina almacenada en gránulos vecinos a la membrana celular, y una segunda fase más lenta, por la secreción de gránulos que se encuentran alejados de la misma y al estímulo del proceso de síntesis de la hormona. Ambas fases requieren de la oxidación aeróbica de la glucosa y de una adecuada concentración de calcio extracelular<sup>152</sup>.

El glucagón es una hormona secretada por las células  $\alpha$  del páncreas que aumenta los niveles de glucosa circulante rápidamente estimulando fundamentalmente la glucogenólisis hepática. Ha sido aprobado su uso parenteral para el tratamiento de la hipoglucemia severa, pero en su uso *off label* se describe su eficacia en el tratamiento y prevención de la hipoglucemia leve en dosis bajas. Entre las reacciones adversas se presentan síntomas gastrointestinales como náuseas y vómitos<sup>153</sup>.

La amilina es un polipéptido co-secretado en cantidades equimolares con la insulina por las células  $\beta$  del páncreas. La secreción de amilina está disminuida en pacientes con DM1, el grado de deficiencia se correlaciona con la disminución de la insulina. La amilina disminuye la glucemia al suprimir la producción de glucagón endógeno, especialmente en el estado postprandial, con la consecuente disminución de la producción hepática de glucosa. Además reduce el vaciamiento gástrico e induce la saciedad a nivel central. La amilina es inestable en solución por lo que en el tratamiento de la DM1 se utiliza un análogo llamado pramlintide con efectos similares a la amilina nativa. La supresión postprandial de glucagón no impide la respuesta de éste ante una hipoglucemia<sup>154</sup>.

La infusión subcutánea continua de insulina, más conocida como bomba de insulina, ha ganado popularidad entre pacientes con DM1 y entre los médicos que tratan esta enfermedad debido a que permite un perfil más fisiológico de la administración de insulina. Entre los beneficios de esta técnica se resalta el impacto en los niveles de HbA1c, con una diferencia significativa en la calidad del control y en la tasa de hipoglucemias graves frente a los resultados obtenidos mediante inyecciones múltiples de insulina. Esta última diferencia, al igual que la disminución de la variabilidad glucémica, sólo se observa en pacientes adultos con DM1 pero no en niños. Entre otros beneficios se destaca el hecho que puede suspenderse ante la necesidad de una actividad física. Los efectos psicosociales son dis-

pares: algunos estudios han demostrado una mejora en los niveles de ansiedad y de calidad de vida. Existe un riesgo potencial de cetoacidosis diabética (CAD) y resultan más frecuentes las reacciones a nivel local del sitio de infusión como lipohipertrofia, irritación de la piel e infecciones<sup>155</sup>.

La disponibilidad del monitoreo continuo de glucosa ha hecho posible el desarrollo de un páncreas endocrino "biónico". Diferentes estudios han evaluado los resultados de páncreas artificiales tanto en instituciones cerradas como en situaciones simuladas de vida real<sup>156</sup>.

Hay una vasta terminología para el páncreas artificial; se usan como sinónimos páncreas biónico, circuito cerrado de infusión de insulina, dispositivo de liberación de insulina automático y sistema de tratamiento por rango. Es necesario avanzar y modernizar el tratamiento insulínico buscando alternativas dado que sólo el 20% de los niños y jóvenes y el 40% de los adultos con DM1 alcanzan los objetivos planteados por la Asociación Norteamericana de Diabetes (ADA), la hipoglucemia continúa siendo un factor limitante y la variabilidad glucémica aún es un reto y un obstáculo de buen control metabólico. Los pacientes con hipoglucemia no percibida refieren mayor temor a las hipoglucemias con un aumento en los niveles de estrés y ansiedad que restan calidad de vida pudiendo contribuir a la aparición de depresión<sup>157,158</sup>.

El desarrollo del páncreas artificial se remonta a 1964 cuando Kadish utilizó una bomba para la infusión de insulina controlada manualmente de acuerdo a glucemias realizadas regularmente. Los sistemas automatizados de páncreas artificial tipo "bedside" fueron introducidos a mediados de 1970, y a fines de esa década se lanzaron las primeras bombas subcutáneas comerciales que desde entonces sufrieron numerosas modificaciones en tamaño, forma, disponibilidad y funcionalidad. Además en 1970 se demostró que el automonitoreo glucémico (AMG) mejora el control metabólico; también sufrió varias modificaciones en tamaño, practicidad, tamaño de la muestra, entre otras. En 1990 se desarrolló el monitoreo glucémico continuo (CGM) y ha demostrado ser útil en pacientes tratados con bomba de insulina. Desde la disponibilidad del CGM se han diseñado y estudiado diversos dispositivos de circuito cerrado de dispensación de insulina. El primer circuito cerrado semiautomático ha sido aprobado en 2009 en Europa (Minimed Paradigm) y recientemente aprobado en los Estados Unidos. El mismo suspende

la entrega de insulina durante 2 hs si el usuario no reconoció la hipoglucemia<sup>159</sup>.

Un circuito cerrado de infusión podría beneficiar a los pacientes con DM especialmente en niños que no tengan la capacidad de manejar su propia terapia. Estudios clínicos han enfocado su uso en la prevención de la hipoglucemia nocturna<sup>160</sup>.

El sistema de infusión de circuito cerrado consiste en tres componentes: la bomba de infusión de insulina, el CGM y una computadora que, utilizando un algoritmo, calcula automáticamente las dosis de insulina u otras hormonas que serán administradas al sujeto<sup>161</sup>. Entre los algoritmos de control están el modelo de control predictivo (MPC), el control derivativo integral proporcional (PSD) y el control *fuzzy logic*. El MPC usa modelos matemáticos para la regulación glucémica entregando insulina según las excursiones glucémicas, y minimiza la diferencia entre la glucemia ideal y la pronosticada según el modelo. Es proactivo dado que calcula en forma anticipada las glucemias por venir. El PID ajusta continuamente la infusión de insulina considerando la desviación de la glucemia del paciente de los niveles ideales, el área bajo la curva entre la glucemia ambiental y el objetivo, y finalmente la tasa de cambio de la glucemia del paciente. El modelo *fuzzy logic*, en adición del MPC, incluye las características físicas del paciente y los factores basales y bolos de insulina.

La FDA norteamericana propuso algunos pasos que deben cumplirse en forma ineludible durante el desarrollo de los sistemas cerrados:

- Sistema de suspensión por límite bajo pre-determinado.
- Sistema de control por rango.
- Sistema de control por objetivo.

El controlador es implementado usando computadoras, *tablets*, *smartphones* u otros dispositivos más pequeños. La comunicación entre los dispositivos debe ser inalámbrica. Entre los algoritmos existen algunos que requieren información del perfil de insulinización del paciente y otros que sólo calculan la dosis por su peso para su inicialización<sup>159,160,162</sup>.

La transición del páncreas artificial hacia la portabilidad comenzó en 2011 con la introducción del *Diabetes Assistant* (DiAs) desarrollado para *smartphones*. DiAs recibe la información del glucómetro continuo vía *bluetooth* y por la misma vía éste se comunica con la bomba de infusión de insulina. Esta portabilidad permite el uso del circuito cerrado durante todo el día en condiciones norma-

les de la vida real<sup>163</sup>. Estos “circuitos cerrados” son en realidad híbridos ya que aceptan y requieren modificaciones manuales. La aprobación es inminente dado que la tecnología para su desarrollo está actualmente disponible<sup>164</sup>.

Los circuitos cerrados pueden infundir sólo insulina o bien acompañada de otras hormonas como glucagón, análogos del GLP-1, análogos de la amilina, con resultados variables<sup>165</sup>. Los requerimientos de insulina varían entre sujetos lo que dificulta el “seteo” del páncreas biónico reforzando la necesidad de los algoritmos adaptados. El uso de bolos precomidas e incluso de conteo de carbohidratos se torna indispensable para evitar las excursiones postprandiales exageradas<sup>166</sup>.

La variación en la composición de las comidas aún es un reto de los sistemas cerrados. Una solución plausible sería establecer perfiles de dispensación de insulina según la cantidad de grasas de los alimentos clasificándolas en baja o alta<sup>167</sup>. El tipo de comida constituye también otro de los obstáculos; se sabe que en Estados Unidos el desayuno es la comida principal, un desafío para el páncreas biónico ya que resulta el momento de mayor excursión glucémica postprandial<sup>168</sup>. El ejercicio es otro de los obstáculos a vencer en los candidatos a utilizar circuitos cerrados. La mayoría de los estudios se realizó en pacientes internados o bien con ejercicio prefijado<sup>162</sup>.

La relación costo-efectividad de estos sistemas es un punto muy cuestionado, difícil de determinar hasta su salida al mercado. Un análisis de las bombas con suspensión por hipoglucemia, predecesoras del páncreas artificial, demostró su costo-efectividad. Si bien incrementa levemente los costos comparado con pacientes tratados con bombas tradicionales y CGM, disminuye los eventos de hipoglucemia, en especial las hipoglucemias graves. Por lo tanto reduce los costos de internación y otros gastos que se asocian a estas circunstancias<sup>168</sup>. Algunos estudios y opiniones de expertos aseguran que la introducción de los circuitos cerrados debería hacerse en forma gradual, empezando con aplicaciones sencillas como limitando los valores bajos o usándolos sólo de noche<sup>169</sup>.

Alcanzar y mantener niveles de glucosa plasmática cercanos a la normalidad es esencial para el cuidado de los pacientes con DM1. El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) demostró la importancia de mantener los niveles de HbA1c cercanos a la normalidad para evitar la aparición

de complicaciones microvasculares o retrasar su progresión. La meta internacional de HbA1c <7% disminuye el desarrollo y progresión de las complicaciones micro y cardiovasculares en aproximadamente un 76%<sup>170</sup>. Para alcanzar esta meta se requieren controles frecuentes de los niveles de glucosa plasmática, múltiples aplicaciones diarias de insulina o el uso de una bomba de insulina. Aún con un sistema fisiológico de liberación continua de insulina que combine dosis basal-bolo con las comidas se observan episodios de hipo e hiperglucemia frecuentes en la mayoría de los pacientes con DM1<sup>161</sup>.

Sobre la base de estos principios fisiológicos de regulación de glucemia plasmática se ha desarrollado un sistema computarizado que libera dosis de insulina y glucagón subcutánea, en respuesta a la medición de los niveles de glucosa plasmática medidos cada cinco minutos<sup>171</sup>.

Los principales elementos de este sistema de páncreas artificial bihormonal consisten en una bomba de infusión de insulina (análogos rápidos) y glucagón, monitor de glucosa continuo y un sistema de control<sup>172</sup>. La inclusión de glucagón en el sistema es con el objetivo de imitar la fisiología normal y prevenir la hipoglucemia postprandial que había sido observada en aquellos sistemas de páncreas artificial que utilizaban solamente infusión de insulina subcutánea<sup>173</sup>.

La tercera generación de páncreas artificial bihormonal controla la liberación de insulina ultrarrápida (una de las más usadas en los estudios es la insulina análoga lispro) desde el tejido celular subcutáneo a través de un modelo matemático predictivo que incorpora datos farmacocinéticos tales como el  $T_{max}$  (tiempo en el cual la droga alcanza su máxima concentración en plasma) y el  $T_{95}$  (tiempo en el cual se elimina el 95% de la droga del plasma). La dosis de glucagón es controlada por un algoritmo matemático proporcional derivativo. El único dato que recibe el sistema de control es el nivel de glucosa de acuerdo al monitoreo continuo de glucosa; esto le permite dosificar la dosis de insulina/glucagón cada cinco minutos. El primer bolo de insulina administrado con la comida se establece según el peso del paciente (0,05 U/kg). En las primeras 24 hs la adaptación se basa en el monitoreo de glucosa continuo y la dosis es en respuesta a una comida precedente. El objetivo es mantener la glucemia plasmática por encima de 100 mg/dl<sup>166</sup>.

Debemos tener presente que, por comparación

a la vía fisiológica (intraportal), los análogos de insulina de acción rápida, desde el punto de vista farmacocinético, muestran una absorción lenta desde el subcutáneo, y por otro lado el glucagón actualmente disponible es una molécula con poca estabilidad por lo cual debe ser recambiado diariamente<sup>156</sup>.

Los objetivos que busca alcanzar este novedoso sistema son:

- Reducir el riesgo de hipoglucemia.
- Disminuir las complicaciones a largo plazo asociadas a las excursiones de la glucemia.
- Mejorar la calidad de vida en pacientes con DM1. El páncreas artificial bihormonal debe ser seguro y efectivo en el control de la glucemia en pacientes de todas las edades (niños, adolescentes y adultos) y en distintas situaciones de la vida diaria.
- Cubrir los requerimientos de insulina en caso de actividad física, estrés emocional y enfermedad.

Los dos últimos puntos mencionados anteriormente constituyen un gran desafío dadas las diferencias entre los distintos individuos con respecto a los requerimientos de insulina, en particular entre niños, adultos y adolescentes, quienes típicamente demandan mayores requerimientos<sup>156</sup>.

En relación a lo mencionado en el párrafo anterior, se comentan los siguientes estudios randomizados denominados "*Beacon Hill Study*" y "*Summer Camp Study*". El primero incluyó 20 adultos mayores de 21 años con DM1, con al menos un año de diagnóstico de enfermedad, quienes estaban bajo tratamiento con bomba de insulina. Los pacientes fueron controlados durante un período de cinco días usando bomba de insulina y cinco días bajo el sistema de páncreas artificial<sup>156</sup>.

Durante el período de uso de páncreas artificial los pacientes podían moverse libremente en un radio de 8 km<sup>2</sup>, en Beacon Hill (Boston) acompañados por un enfermero. Tuvieron permitido comer lo que deseaban en restaurantes, la ingesta de alcohol diaria fue limitada y podían realizar actividad física en gimnasios. Durante el período nocturno (desde las 11 pm a las 7 am) dormían en un hotel, con un sensor venoso de los niveles de glucosa plasmática, el cual realizaba mediciones cada 30 minutos, y cada 15 minutos en caso que los niveles de glucosa descendieran por debajo de 70 mg/dl. Durante el período desde las 7 am a las 11 pm los niveles de glucosa plasmática fueron monitorizados por los pacientes a través de la medición de glucemia capilar cada 2 hs, antes de las comidas, y cada 30 minutos durante el momento que realizaban ejercicio

o tenían síntomas de hipoglucemia. Si ocurría esta última situación podían consumir carbohidratos<sup>156</sup>.

Los resultados primarios a obtener fueron los niveles de glucosa plasmática medidos cada 2 hs, el porcentaje de tiempo durante el cual los niveles de glucosa eran menores a 70 mg/dl, y secundariamente el número de hipoglucemias que requirió el uso de carbohidratos, durante el período bajo páncreas artificial. Los resultados evidenciaron que el nivel de glucosa durante los cinco días de uso del "*bionic pancreas*" fue de 138 mg/dl. Al segundo día los niveles de glucemia, basados en el monitoreo continuo, fueron significativamente menores a los observados durante el período control, y el porcentaje de tiempo durante el cual la glucosa permaneció por debajo de 70 mg/dl también fue menor (4,1% vs 7,3%, P=0,01), aumentando ligeramente el requerimiento de insulina. La dosis promedio de glucagón durante los días dos a cinco de páncreas artificial fue de 0,82 mg/d<sup>156</sup>.

El "*Summer Camp Study*" incluyó 32 adolescentes con DM1 (de entre 12 y 21 años de edad). Todos los pacientes participaron en las mismas actividades e ingirieron las mismas comidas. Podían consumir 15 g de glucosa si los niveles de glucosa plasmática eran menores a 60 mg/dl o si el valor era menor de 80 mg/dl acompañado de síntomas. En este estudio el resultado primario a medir fue el promedio de niveles de glucosa plasmática y el porcentaje de tiempo en el cual esos niveles se encontraban por debajo de 70 mg/dl durante el período control y durante el período de uso de páncreas artificial. El resultado secundario a buscar fue -al igual que en el estudio de adultos- el número de hipoglucemias que requirió el uso de carbohidratos<sup>156</sup>.

La dosis total diaria de insulina durante el período de uso de páncreas artificial fue de 0,82 unidades/kg y la de glucagón de 0,72 mg/d. El nivel de glucosa durante el período de uso de páncreas artificial fue significativamente menor, pero el porcentaje de tiempo durante el cual la glucemia permaneció por debajo de 70 mg/dl fue similar en ambos períodos (6,1% vs 7,6%, P=0,23). Las intervenciones por hipoglucemia fueron menos frecuentes durante el uso de páncreas artificial que durante el período control (1 en 1,6 días vs 1 en 0,8 días, P<0,001)<sup>156</sup>.

Con respecto a los eventos adversos, entre los adultos no hubo hipoglucemias graves. Durante el período de uso de páncreas artificial se presentaron como eventos náuseas tras 2 hs de administrada la

última dosis de glucagón y vómitos tras la extracción del catéter intravenoso. El set de insulina debió extraerse en tres oportunidades y el de glucagón en una por dolor o inflamación. Entre los adolescentes no hubo episodios de hipoglucemia grave durante el período de páncreas artificial. Durante el período control hubo un episodio asociado con confusión (glucosa plasmática 19 mg/dl) que fue tratado exitosamente con carbohidratos orales. Tres pacientes tuvieron hipercetonemia transitoria durante cada período que se resolvió luego de que se cambiara el set de infusión, y en un caso luego de que fuera resuelto un problema técnico con el páncreas artificial. Un paciente reportó náuseas y vómitos. En cada uno de estos eventos adversos la última dosis de glucagón había sido dada 2 a 5 hs antes<sup>156</sup>.

Como conclusión puede mencionarse que en ambos estudios el páncreas artificial bihormonal redujo los niveles de glucosa plasmática comparado con el uso de bomba de insulina, teniendo en cuenta que el 75% de los pacientes tenía mejor control glucémico de base que el promedio poblacional<sup>172,174</sup>. Entre los adultos el páncreas artificial redujo un 67% el tiempo durante el cual los niveles de glucosa plasmática permanecieron por debajo de 60 mg/dl, y un 94% durante el período nocturno. Entre los adolescentes hubo una reducción de más del 50% en la cantidad de carbohidratos requeridos para tratar las hipoglucemias<sup>156</sup>.

## REFERENCIAS

1. Martí ML. Historia de la Diabetes. Bol. An. de Medicina 1999; 77: 109-118.
2. Robertson RP. Islet transplantation for type 1 diabetes, 2015: what have we learned from alloislet and autoislet successes? Diabetes Care 2015; 38: 1030-1035.
3. Kowalski A. Pathway to artificial pancreas systems revisited: moving downstream. Diabetes Care 2015; 38:1036-1043.
4. Atkinson MA, George S, Eisenbarth 1947-2012, In Memorial. Diabetología 2013; 56: 435-438.
5. Pozilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult). Diabetes Care 2001; 24 N° 8, 1460-1467.
6. Atkinson MA, Von Herrat M, Powers AC, et al. Current concepts on the pathogenesis of type 1 diabetes: considerations for attempts to prevent and reverse the disease. Diabetes Care 2015; 38: 979-988.
7. Skyler JS. Prevention and reversal of type 1 diabetes: past challenges and future opportunities. Diabetes Care 2015; 38: 997-1007.
8. Ludvigsson J, Faresjo M, Hjorth M, et al. GAD Treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. NEJM 2008; 359: 1909-1920.
9. Raz I, Elias D, Avron A, et al.  $\beta$ -cell function in new-onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): a randomised, double-blind, phase II trial. Lancet 2001; 358: 1749-1753.
10. Faustman DL, Wang L, Okubo Y, et al. Proof-of-concept, randomized, controlled clinical trial of bacillus-calmette-guerin for treatment of long-term type 1 diabetes. Plos. One 2012; Vol. 7, Issue 8, e41756.
11. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. Ann. Surg. 2001;233(4):463-501. Review.
12. Mittal S, Gough SC. Pancreas transplantation: a treatment option for people with diabetes. Diabet Med. 2014; 31(5):512-21. Review.
13. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. Surgery. 1967; 61(6):827-37
14. Sutherland DE, Matas AJ, Najarian JS. Pancreatic islet cell transplantation. Surg. Clin. North Am. 1978; 58(2):365-82.
15. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. Clin. Transplant. 2005; 19(4):433-55. Review.
16. Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas transplant outcomes for United States and non United States cases as reported to the United Network for Organ Sharing and the International Pancreas Transplant Registry as of December 2011. Clin. Transpl. 23-40 (2012).
17. Newsletter Transplant. International Figures on Donation and Transplantation 2013. Vol. 19. N° 1. Septiembre 2014.
18. Mauer M, Fioretto P. Pancreas transplantation and reversal of diabetic nephropathy lesions. Med. Clin. North Am. 2013; 97(1):109-14.
19. Gruessner RW, Gruessner AC. Pancreas transplant alone. Diabetes Care 2013, Vol. 36(8), 2440-7.
20. Gruessner A C. Pancreas after kidney transplants in posturemic patients with type 1 diabetes mellitus. J. Am. Soc. Nephrol 2001, 12, 2490-2499.
21. Gruessner AC, Gruessner RW. The current state of pancreas transplantation. Nat. Rev. Endocrinol. 2013, Vol. 9, 555-562.
22. Gruessner RWG, Sutherland DER, Kandaswamy R, Gruessner AC. Over 500 solitary pancreas transplants in nonuremic patients with brittle diabetes mellitus. Transplantation 85, 42-47 (2008).
23. Robertson P, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DE. American Diabetes Association. Pancreas transplantation in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2004; 27 Suppl 1:S105
24. Kandaswamy R, Stock PG, Skeans MA, et al. Special Issue: Organ Procurement and Transplantation Network and Scientific Registry of Transplant Recipients 2011 Data Report. Am. J. Transplant 2013, Vol. 13, pag 47-72.
25. Montiel MC, Pardo F, et al. Trasplante pancreático. An. Sist. Sanit. Navar. 2006; 29 (Supl 2): 113-124.
26. Smail N, Paraskevas S, Tan X, et al. Renal function in recipients of pancreas transplant alone. Curr. Opin. Organ. Transplant 2012, Vol. 17, pag 73-79.
27. Meirelles RF Júnior, Salvalaggio P, Pacheco-Silva A. Pancreas transplantation. Einstein. 2015; 13(2):305-9. Review.

28. Proneth A, Schnitzbauer A, Zeman F, et al. Extended pancreas donor program. The EXPAND study rationale and study protocol. *Transplant Res.* 2013, Vol. 2: 12.
29. Jong Han D, Shuterland D. Pancreas transplantation. *Gut. Liver.* 2010, Vol. 4, pag. 450-465.
30. Bazerbachi F, Selzner M, Marquez MA, et al. Portal venous vs systemic venous drainage of pancreas grafts: impact on long-term results. *Am. J. Transplant* 2012, Vol. 12, 226-232.
31. Stadler M, Anderwald C, Pacini G, Zbyn S, Promintzer-Schifferl M, Mandl M, et al. Chronic peripherals hyperinsulinemia in type 1 diabetic patients after successful combined pancreas-kidney transplantation does not affect ectopic lipid accumulation in skeletal muscle and liver. *Diabetes* 2010; 59:2015-2018.
32. Sollinger H, Odorico J, Becker Y, et al. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. *Ann. Surg.* 2009, Vol. 250: 618-630.
33. Van der Werf WJ, Odorico JS, DAlessandro AM, et al. Enteric conversion of bladder-drained pancreas allografts: experience in 95 patients. *Transplant Proc.* 1998, Vol. 30, 441-442.
34. Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013; 9: 555-562.
35. Gruessner AC. Update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev. Diabet. Stud.* 2011; 8(1):6-16. Review.
36. Shapiro AM. Islet transplantation in type 1 diabetes: ongoing challenges, refined procedures, and long-term outcome. *Rev. Diabet. Stud.* 2012. 9(4):385-406.
37. Poradzka A, Wronski J, Jaski M, et al. Insulin replacement therapy in patients with type 1 diabetes by isolated pancreatic islet transplantation. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research.* 2013. 70(6):943-950.
38. Robertson RP. Islet transplantation a decade later and strategies for filling a half-full glass. *Diabetes.* 2010. 59:1285-1291.
39. Shapiro AMJ, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *NEJM.* 2000. 343:230-238.
40. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(13):1318-1330.
41. Jamiolkowski RM, Guo LY, Li YR, et al. Islet transplantation in type 1 diabetes mellitus. 2012. *Yale Journal of Biology and Medicine.* 85:37-43.
42. Shapiro AMJ, McCall M. Update of islet transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 2012. 1-17
43. Robertson RP. Islet transplantation for type 1 diabetes, 2015: what have we learned from alloislet and autoislet successes? *Diabetes Care* 2015; 38:1030-1035.
44. Ryan EA, Shandro T, Green K, et al. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. 2004. *Diabetes.* 53:955-962.
45. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, et al. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care.* 1995 Apr. ;18(4):517-22.
46. Geddes J, Eright R, Zammit N, et al. An evaluation of methods of assessing impaired awareness of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30:1868-70.
47. Ruiz de Adana MS, Domínguez-López M, Tapia MJ, et al. ¿Cómo cuantificar la variabilidad glucémica? *Av. Diabetol.* 2008; 24(1): 77-81.
48. Ricordi C, Tzakis AG, Carroll PB, et al. Human islet isolation and allotransplantation in 22 consecutive cases. *Lancet* 1990; 336:402-405.
49. Najarian JS, Sutherland DE, Matas AJ, Goetz FC. Human islet autotransplantation following pancreatectomy. *Transplant Proc.* 1979; 11:336-340.
50. Teuscher AU, Kendall DM, Smets FC, et al. Successful islet autotransplantation in humans. *Diabetes* 1998; 47:324-330.
51. Robertson RP. Consequences on beta-cell function and reserve after long-term pancreas transplantation. *Diabetes* 2004; 53:633-644.
52. Wilson GA, Bumgardner GL, Henry ML, et al. Decreased graft survival rate in obese pancreas/kidney recipients. *Transplant Proc.* 1995; 27(6):3106-7.
53. Scalea JR, Cooper M. Surgical strategies for type II diabetes. *Transplant Rev.* 2012; 26(3):177-82.
54. Korsgren O, Nilsson B, Berne C, et al. Current status of clinical islet transplantation. *Transplantation.* 2005; 79(10):1289-1293.
55. Scharp DW, Marchetti P. Encapsulated islets for diabetes therapy: history, current progress, and critical issues requiring solution. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2014 Apr; 67:68:35-73.
56. Ryan EA, Lakey JR, Rajotte RV, et al. Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes.* 2001; 50(4):710-719.
57. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370 (9581):59-67-23.
58. Naziruddin B, Wease S, Stablein D, et al. HLA class I sensitization in islet transplant recipients: report from the Collaborative Islet Transplant Registry. *Cell Transplant* 2012; 21(5):901-8.
59. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Clin. Transplant* 2008:45-56.
60. Burman KD, Cunningham EJ, Klachko DM, et al. Successful treatment of insulin resistance with dealaninated pork insulin (DPI). *Mo. Med.* 1973; 70(6):363-366.
61. Graham ML, Schuurman HJ. The usefulness and limitations of the diabetic macaque model in evaluating long-term porcine islet xenograft survival. *Xenotransplantation.* 2013; 20(1):5-17.
62. Brady JL, Sutherland RM, Hancock M, et al. Anti-CD2 producing pig xenografts effect localized depletion of human T cells in a huSCID model. *Xenotransplantation.* 2013; 20(2):100-109.
63. Cabrera O, Berman DM, Kenyon NS, et al. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103:2334-2339.
64. Dolgin E. Encapsulate this. *Nat Med.* 2014; 20(1):9-11.
65. Cogger K, Nostro MC. Recent advances in cell replacement therapies for the treatment of type 1 diabetes. *Endocrinology* 2015, Jan; 156(1):8-15.
66. Watson CJ. The current challenges for pancreas transplantation for diabetes mellitus. *Pharmacological Research* 98 (2015) 45-51.
67. Fiorina P, Folli F, Bertuzzi F, et al. Long-term beneficial effect of islet transplantation on diabetic macro-/microangiopathy in type 1 diabetic kidney-transplanted patients. *Diabetes Care* 26 (2003):1129-1136.
68. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343:230-238.

69. Acha-Torrez R. Pancreatic transplantation and Langerhans islets approaches in the treatment of diabetes. *Rev. Cient. Cienc. Med.* 2011; 14(1): 31-35.
70. Montanya EM, Nacher MG, Tellez NB. Trasplante de islotes de páncreas y terapia celular en diabetes. En: Montanya EM. *El islote pancreático en el desarrollo y tratamiento de la diabetes*. Ed. Madrid: Sociedad Española de Diabetes; 2007. 109-122.
71. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International Trial of the Edmonton Protocol for Islet Transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355:1318-1330.
72. Pepper AR, Gala-Lopez B, Ziff O, et al. Current status of clinical islet transplantation. *World J. Transplant.* 2013. Dec 24.3(4):48-53.
73. Jahansouz C, Kumer SC, et al. Evolution of B-cell replacement therapy in diabetes mellitus: islet cell transplantation. *J. Transplant.* 2011; 2011: 247.959 (PMC) PubMed.
74. Casanova D. Pancreatic islets transplantation in the treatment of diabetes mellitus: present and future. *Cir. Esp.* 2009, 85(2):76-83.
75. Correa-Gianella ML, Amaral AS. Pancreatic islet transplantation. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2009, 1(9).
76. Balibrea del Castillo JM, Ameigeiras EV, et al. Current status of islet transplantation. *Cir. Esp.* 2007, 81 (4): 177-191.
77. Ryan EA, Shandro T, Green K, et al. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes.* 2004. 53(4):955-62.
78. Ruiz MS, Domínguez-López M, Tapia MJ, et al. Cómo cuantificar la variabilidad glucémica. *Av. Diabetol.* 2008; 24(1): 77-81.
79. Ludwig B, Reichel A, Kruppa A, et al. Islet transplantation at the dresden diabetes center: five years' experience. *Horm. Metab. Res.* 2015; 47: 4-8.
80. Papadimitriou JC. Evaluación histológica del trasplante de páncreas. 21° Congreso de la SEAP, Madrid, 2003.
81. Staeva TP, Chatenoud L, Insel R, et al. Recent lessons learned from prevention and recent-onset type 1 diabetes immunotherapy trials. *Diabetes* 2013; 62:9-17.
82. Barajas M. Estrategias de terapia celular para el tratamiento de la diabetes tipo 1: dónde estamos y qué podemos esperar. *Av. Diabetol.* 2011; 27(4):115-127.
83. Feutren G, Papoz L, Assan R, et al. Cyclosporin increased the rate and length of remission in insulin-dependent diabetics of recent onset: result of a multicentre double-blind trial. *Lancet* 1986; 2:119-23.
84. Bougneres PF, Carel JC, Castaño L, et al. Factors associated with early remission of type 1 diabetes in children with cyclosporine. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318:663-70.
85. Licea-Puig MA, Gonzalez-Calero TM. Estrategias para la prevención de la diabetes mellitus tipo 1. *Revista Cubana de Salud Pública.* 2013;39 (4):733- 751.
86. Gitelman SE, Gottlieb PA, Rigby MR, et al. Antithymocyte globulin treatment for patients with recent-onset type 1 diabetes: 12-month results of a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2013; 1 (4): 306-316.
87. Skyler JS. Immune intervention for type 1 diabetes, 2012-2013. *Diabetes Technology & Therapeutics.* 2014; 16: S85-S91.
88. Hagopian W, Ferry RJ, Sherry N, et al. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: 2-year results from the randomized, placebo-controlled. *Protégé Trial.* *Diabetes* 2013; 62(11): 3901-3908.
89. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, et al. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes* 2013; 62(11):3766-74.
90. Aronson R, Gottlieb PA, Christiansen JS, Donner TW, Bosi E, Bode BW, Pozzilli P; DEFEND Investigator Group. Low-dose oteplizumab anti-CD3 monoclonal antibody DEFEND-1 study: results of the randomized phase III study in recent-onset human type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2014 Oct; 37(10):2746-54.
91. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et al. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361:2143-52.
92. Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, et al. GAD65 Antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366:433-42.
93. Raz I, Ziegler AG, Linn T, et al. Treatment of recent-onset type 1 diabetic patients with DiaPep277: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized phase 3 trial. *Diabetes Care* 2014; 37:1392-1400.
94. Kadam S. Stem cell therapy for diabetes. Are we close enough? *JKIMSU* 2014, 3 (1):6-17.
95. Giannoukakis N, Trucco M. Cellular therapies based on stem cells and their insulin-producing surrogates: a 2015 reality check. *Pediatric Diabetes* 2015;16:151-163.
96. Johannesson B, Sui L, O Freytes D, Creusot R, Egli D. Review: toward  $\beta$  cell replacement for diabetes. *The EMBO Journal* 2015; Vol. 34, 841-855.
97. DCCT 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: 977-986.
98. Beta cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003, 26:832-836.
99. Nathan DM, Bayless M, Clear TP, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, Lorenza G, Ziman B. Group D.E.R. DCCT/EDIC at 30 years: advances and contributions. *Diabetes* 2013;62:3976-3986.
100. Meng L, Zhong Chao H. Mesenchymal stem cells: biology and clinical potential in type 1 diabetes therapy. *J. Cell. Mol. Med.* 2008,12 N°4:1155-1168.
101. Gerace D, Martiniello-Wilks R, O'Brien BA, Simpson AM. The use of beta-cell transcription factors in engineering artificial beta cells from non-pancreatic tissue. *Gene Therapy* 2015;22:1-8.
102. Gao X, Song L, Slen K. Transplantation of bone marrow derived-cells promotes pancreatic islet repair in mice. *Biochem Biophys Res. Commun* 2008,371 (1): 132-137.
103. Karnielli O, Izhar-Prato Y, Bulri KS, Efrat S. Generation of insulin-producing cells from human bone marrow mesenchymal stem cells by genetic manipulation. *Stem Cells* 2007, 25 (22): 2837-2844.
104. Weiss ML, Mendicetty S, Bledsoe AR. Human umbilical cord matrix stem cells: preliminary characterization in a rodent model of Parkinson disease. *Stem Cells* 2006, 24: 781-792.
105. Maher L, Cken S, Snitow M, et al. Generation of pluripotent stem cells from patients with type 1 diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106:15768-15773.
106. Stadfeld M, Nagaya M, Utikal J, Weir G, Hochedlinger K. Induced pluripotent stem cells without viral integration. *Science* 2008, 322:945-949.
107. Lanza RP, Cibelli JB, West MD. Prospects for the use of nuclear transfer in human transplantation. *Nat. Biotechnol.* 1999,17:1171-1174.
108. Fiorina P, Voltarelli J, Zavazava N. Immunological applications of stem cells in type 1 diabetes. *Endocrine Reviews* 2011, 32(6):725-754.

109. Ginis I, Luo Y, Miura T, Thies S, Brandenberger R, Gerecht-Nir S, Amit M, Hoke A, Carpenter MK, Itskovitz-Eldor J, Rao MS. Differences between human and mouse embryonic stem cells. *Dev. Biol.* 2004, 269:360-380.
110. Bonde S, Zavazava N. Immunogenicity and engraftment of mouse embryonic stem cells in allogeneic recipients. *Stem Cells* 2006, 24:2192-2201.
111. Bonde S, Chan KM, Zavazava N. ES-Cell derived hematopoietic cells induce transplantation tolerance. *PLoS. One* 2008, 3:e3212.
112. Drukker M, Katchman H, Katz G, Even-Tov Friedman S, Shezen E, Hornstein E, Mandelboim O, Reisner Y, Benvenisty N. Human embryonic stem cells and their differentiated derivatives are less susceptible to immune rejection than adult cells. *Stem Cells* 2006, 24:221-229.
113. Fändrich F, Lin X, Chai GX, Schulze M, Ganten D, Bader M, Holle J, Huang DS, Parwaresch R, Zavazava N, Binas B. Preimplantation-stage stem cells induce long-term allogeneic graft acceptance without supplementary host conditioning. *Nat. Med.* 2002, 8:171-178.
114. Lysy P, Weir G, Bonner-Weir S. Concise review: pancreas regeneration: recent advances and perspectives. *Stem Cells Translational Medicine* 2012, 1:150-159.
115. Wang M, Yang Y, Yang D, Luo F, Liang W, Guo S, Xu J. The immunomodulatory activity of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro. *Immunology* 2009, 126:220-232
116. Zhao Y, Lin B, Darflinger R, Zhang Y, Holterman MJ, Skidgel RA. Human cord blood stem cell-modulated regulatory T lymphocytes reverse the autoimmune-caused type 1 diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *PLoS ONE* 2009, 4:e4226.
117. Oh W, Kim DS, Yang YS, Lee JK. Immunological properties of umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells. *Cellular Immunology* 2008, 251 (2):116-123.
118. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells* 2006, 24:1294-1301.
119. Abdi R, Fiorina P, Adra CN, Atkinson M, Sayegh MH. Immunomodulation by mesenchymal stem cells. *Diabetes* 2008, 57:1759-1767.
120. Augello A, Tasso R, Negrini SM, Amateis A, Indiveri F, Cancedda R, Pennesi G. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *Eur. J. Immunol.* 2005, 35:1482-1490.
121. Meisel R, Zibert A, Laryea M, Göbel U, Däubener W, Dilloo D. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood* 2004, 103:4619-4621.
122. Benvenuto F, Ferrari S, Gerdoni E, Gualandi F, Frassonni F, Pistoia V, Mancardi G, Uccelli A. Human mesenchymal stem cells promote survival of T cells in a quiescent state. *Stem Cells* 2007, 25:1753-1760.
123. Nauta AJ, Kruisselbrink AB, Lurvink E, Willemze R, Fibbe WE. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34-derived and monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.* 2006, 177:2080-2087.
124. Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, Becchetti F, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood* 2008, 111:1327-1333.
125. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, Risso M, Gualandi F, Mancardi GL, Pistoia V, Uccelli A. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood* 2006, 107:367-372.
126. Fiorina P, Jurewicz M, Augello A, Vergani A, Dada S, La Rosa S, Selig M, Godwin J, Law K, Placidi C, Smith RN, Capella C, Rodig S, Adra CN, Atkinson M, Sayegh MH, Abdi R. Immunomodulatory function of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in experimental autoimmune type 1 diabetes. *J. Immunol.* 2009, 183:993-1004.
127. Zanone MM, Favaro E, Miceli I, Grassi G, Camussi E, Caorsi C, Amoroso A, Giovarelli M, Perin PC, Camussi G. Human mesenchymal stem cells modulate cellular immune response to islet antigen glutamic acid decarboxylase in type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 95:3788-3797.
128. Li Y, Zhang R, Qiao H, Zhang H, Wang Y, Yuan H, Liu Q, Liu D, Chen L, Pei X. Generation of insulin-producing cells from PDX-1 gene-modified human mesenchymal stem cells. *Journal of Cellular Physiology* 2007, 211(1):36-44.
129. Le Blanc K, Ringden O. Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant* 2005, 11:321-334.
130. Gafni Y, Turgeman G, Liebergal M, Pelled G, Gazit Z, Gazit D. Stem cells as vehicles for orthopedic gene therapy. *Gene Ther.* 2004, 11:417-426.
131. Sordi V, Malosio ML, Marchesi F, Mercalli A, Melzi R, Giordano T, Belmonte N, Ferrari G, Leone BE, Bertuzzi F, Zerbini G, Allavena P, Bonifacio E, Piemonti L. Bone marrow mesenchymal stem cells express a restricted set of functionally active chemokine receptors capable of promoting migration to pancreatic islets. *Blood* 2005, 106:419-427.
132. Huang S, Law P, Young D, Ho AD. Candidate hematopoietic stem cells from fetal tissues, umbilical cord blood vs adult bone marrow and mobilized peripheral blood. *Exp. Hematol.* 1998, 26:1162-1171.
133. Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood* 2003, 102:3483-3493.
134. Sigvardsson M. New light on the biology and developmental potential of haematopoietic stem cells and progenitor cells. *J. Intern. Med.* 2009, 266:311-324.
135. Kared H, Leforban B, Montandon R, Renand A, Layseca Espinosa E, Chatenoud L, Rosenstein Y, Schneider E, Dy M, Zavala F. Role of GM-CSF in tolerance induction by mobilized hematopoietic progenitors. *Blood* 2008, 112:2575-2578.
136. Rachamim N, Gan J, Segall H, Krauthgamer R, Marcus H, Berrebi A, Martelli M, Reisner Y. Tolerance induction by "megadose" hematopoietic transplants: donor-type human CD34 stem cells induce potent specific reduction of host anti-donor cytotoxic T lymphocyte precursors in mixed lymphocyte culture. *Transplantation* 1998, 65:1386-1393.
137. Lanus A, Holz GG, Theise ND, Hussain MA. In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. *J. Clin. Invest.* 2003 111:843-850.
138. Kang EM, Zickler PP, Burns S, Langemeijer SM, Brenner S, Phang OA, Patterson N, Harlan D, Tisdale JF. Hematopoietic stem cell transplantation prevents diabetes in NOD mice but does not contribute to significant islet cell regeneration once disease is established. *Exp. Hematol.* 2005, 33:699-705.
139. Yamanaka S. A fresh look at iPS cells. *Cell.* 2009 Apr 3;137(1):13-7.
140. Davis RL, Weintraub H, Lassar AB. Expression of a single transcribed cDNA converts fibroblasts to myoblasts. *Cell.* 1987 Dec 24;51(6):987-1000.
141. Vierbuchen T, Ostermeier A, Pang ZP, Kokubu Y, Südhof TC, Wernig M. Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. *Nature.* 2010 Feb 25; 463(7284):1035-4.

142. Yi F, Liu GH, Izipisua Belmonte JC. Rejuvenating liver and pancreas through cell transdifferentiation. *Cell Research* (2012) 22:616-619.
143. Ber I, Shternhall K, Perl S, Ohanuna Z, Goldberg I, Barshack I, et al. Functional, persistent, and extended liver to pancreas transdifferentiation. *J. Biol. Chem.* 2003;278:31950-7.
144. Zhou Q, Melton DA. Extreme makeover: converting one cell into another. *Cell Stem Cell* 2008, 3(4):382-8.
145. Thorel F, Nepote V, Avril I, et al. Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss. *Nature.* 2010; 464:1149-1154.
146. Pennarossa G, Maffei S, Campagnol M, Tarantini L, Gandolfi F, et al. Brief demethylation step allows the conversion of adult human skin fibroblasts into insulin-secreting cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013 May 28; 110(22):8948-53.
147. Pereyra-Bonnet F, Gimeno ML, Argumedo NR, Ielpi M, Cardozo JA, Giménez CA, Hyon SH, Balzaretto M, Loresi M, Fainstein-Day P, Litwak LE, Argibay PF. Skin fibroblasts from patients with type 1 diabetes (T1D) can be chemically transdifferentiated into insulin-expressing clusters: a transgene-free approach. *PLoS One.* 2014 Jun 25;9(6):e10036.
148. Jopling C, Boue S, Izipisua Belmonte JC. Dedifferentiation, transdifferentiation and reprogramming: three routes to regeneration. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2011; 12:79-89.
149. Dave S. Mesenchymal stem cells derived in vitro transdifferentiated insulin-producing cells: a new approach to treat type 1 diabetes. *Adv. Biomed. Res.* 2014 Dec 31; 3:266.
150. Nathan D, Russell S. The future of care for type 1 diabetes. *CMAJ* 2013. 185 (4): 285-286.
151. MacDonald P, Rorsman P. The ins and outs of secretion from pancreatic  $\beta$ -cells: control of single-vesicle exo- and endocytosis. *Physiology.* 2007, 22 (2) 113-121.
152. Misler S. The isolated pancreatic islet as a micro-organ and its transplantation to cure diabetes: celebrating the legacy of Paul Lacy. *Islets.* 2010. 2(4):210-24.
153. Castle J, Engle JM, ElYoussef J, et al. Novel use of glucagon in a closed-loop system for prevention of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010. 33:1282-1287.
154. Hoogwerf B, Doshi KB, Diab D. Pramlintide, the synthetic analogue of amylin: physiology, pathophysiology, and effects on glycemic control, body weight, and selected biomarkers of vascular risk. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008.; 4(2): 355-362.
155. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2007. 30(6):1653-62
156. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2014. 371:313-25.
157. Kowalski A. Pathway to artificial pancreas systems revisited: moving downstream. *Diabetes Care.* 2015. 38:1036-1043.
158. Ly T, Brnabic AJ, Eggleston A, et al. A cost-effectiveness analysis of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard pump therapy for hypoglycemic unaware patients with type 1 diabetes. *Value Health.* 2014. 17(5):561-9.
159. Shah, V. Shoskes A, Tawfik B, et al. Closed-loop system in the management of diabetes: past, present, and future. *Diabetes Technol. Ther.* 2014. 16(8):477-90.
160. Doyle F, Huyett LM, Lee JB, et al. Closed-loop artificial pancreas systems: engineering the algorithms. *Diabetes Care.* 2014. 37:1191-1197.
161. El-Khatib F, Russell SJ, Nathan DM, et al. A bi-hormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes. *Sci. Transl. Med.* 2010. 2, 27ra27.
162. Russell S, El-Khatib FH, Nathan DM, et al. Blood glucose control in type 1 diabetes with a bi-hormonal bionic endocrine pancreas. *Diabetes Care.* 2012. 35:2148-2155.
163. Kovatchev, B, Renard E, Cobelli C, et al. Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes Care.* 2014. 37:1789-1796.
164. Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, et al. Fully automated closed-loop insulin delivery vs semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care.* 2008. 31(5):934-9.
165. Renukuntla VS, Ramchandani N, Trast J, et al. Role of glucagon-like peptide-1 analogue vs amylin as an adjuvant therapy in type 1 diabetes in a closed loop setting with ePID algorithm. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2014. 8(5):1011-7.
166. El-Khatib, FH, Russell SJ, Magyar KL, et al. Autonomous and continuous adaptation of a bi-hormonal bionic pancreas in adults and adolescents with type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99(5):1701-11.
167. Srinivasan A, Lee JB, Dassau E, et al. Novel insulin delivery profiles for mixed meals for sensor-augmented pump and closed-loop artificial pancreas therapy for type 1 diabetes mellitus. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2014. 8(5):957-68.
168. Steil GM, Rebrin K, Darwin C, et al. Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006. 55(12):3344-50.
169. Hovorka R, Allen JM, Eleri D, et al. Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *Lancet.* 2010 27; 375(9716):743-51.
170. The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002. 287, 2563-2569.
171. El-Khatib FH, Jiang J, Damiano ER. A feasibility study of bi-hormonal closed loop blood glucose control using dual subcutaneous infusion of insulin and glucagon in ambulatory swine. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2009. 1;3(4):789-803.
172. Beck RW, Tamborlane WV, Bergenstal RM, et al. The T1D Exchange clinic registry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(12):4383-9.
173. Steil GM, Rebrin K, Darwin C, et al. Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes* 2006. 55(12):3344-50.
174. Wood JR, Miller KM, Maahs DM, et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care.* 2013. 36(7):2035-7.