

## Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022

# Tecnologías para la diabetes: administración de insulina

Jennifer L. Sherr<sup>1</sup> | Melissa Schoelwer<sup>2</sup> | Tiago Jeronimo Dos Santos<sup>3</sup> |  
Leenatha Reddy<sup>4</sup> | Torben Biester<sup>5</sup> | Alfonso Galderisi<sup>6</sup> | Jacobus van Dyk<sup>7</sup> |  
Marisa E Hilliard<sup>8</sup> | Cari Berget<sup>9</sup> | Linda A. DiMeglio<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Yale School of Medicine, Yale University, New Haven, CT, USA

<sup>2</sup>Center for Diabetes Technology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA

<sup>3</sup>Pediatrics Unit, Vithas Almería, Instituto Hispalense de Pediatría, Almería, Andalusia, Spain

<sup>4</sup>Department of Pediatrics Endocrinology, Rainbow Children's Hospital, Hyderabad, India.

<sup>5</sup>AUF DER BULT, Hospital for Children and Adolescents, Hannover, Germany

<sup>6</sup>Department of Woman and Child's Health, University of Padova, Padova, Italy

<sup>7</sup>Department of Pediatrics, Life Groenkloof Hospital, Groenkloof, Pretoria, South Africa

<sup>8</sup>Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA

<sup>9</sup>Barbara Davis Center, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA

<sup>10</sup>Department of Pediatrics, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana

**Conflictos de intereses:** JLS declara haber recibido honorarios de disertante de parte de Eli Lilly, Insulet, Medtronic y Zealand, y desempeña funciones en las juntas directivas de Bigfoot Biomedical, Cecelia Health, Insulet Corporation, Medtronic Diabetes, JDRF T1D Fund y Vertex. Ha sido asesora de Insulet y Medtronic. La institución de JLS recibió apoyo de becas de investigación de parte de JDRF, Medtronic, Insulet y el NIDDK. MS declara haber recibido apoyo de becas de investigación pagadas a su institución por Tandem Diabetes Care, Insulet, Medtronic, JDRF y el NIDDK.

TS no tiene ningún conflicto para divulgar.

LR declara haber recibido honorarios de disertante de parte de Sanofi, Pfizer y Novo Nordisk.

TB declara haber recibido honorarios de disertante, honorarios de asesoría o apoyo para investigación de parte de AstraZeneca, Ascensia, DexCom, Medtronic, Novo Nordisk, Roche, Sanofi e Ypsomed. Desde 2021 integra el grupo de expertos en dispositivos médicos de la Agencia Europea de Medicamentos.

AG recibió honorarios de disertante de parte de Ypsomed. La institución de AG recibió apoyo para investigación de parte de la Comisión Europea (programa H2020).

JV no tiene ningún conflicto para divulgar.

MEH recibe apoyo de beca de investigación de los NIDDK, JDRF y The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust.

CB brindó asesoría a Insulet.

LAD declara que en los últimos 3 años ha sido asesora de Vertex e integró una junta directiva de Mannkind, Merck y Abata. También recibió apoyo para investigación en su institución de parte de Caladrius, Lilly, Mannkind, Medtronic, Provention y Zealand.

**Autora correspondiente:** Jennifer Sherr, One Long Wharf Drive, Suite 503, New Haven, CT, USA 06511, Jennifer.sherr@yale.edu

## 1. ¿QUÉ HAY DE NUEVO O DIFERENTE?

En 2018 se publicó la primera guía sobre tecnología para la diabetes. Al igual que la tecnología que se usa en la vida cotidiana, el campo de la tecnología para la diabetes ha sido testigo de innovaciones y crecimientos rápidos en los dispositivos que se usan para el manejo

de la enfermedad. Para repasar las tecnologías de manera más clara, esta guía se ha dividido en dos partes: Tecnologías para la diabetes: vigilancia de la glucosa, y el presente capítulo, el cual se enfoca en los métodos de administración de la insulina.

Las actualizaciones sobre la administración de insulina incluyen la aparición de plumas conectadas, que crearon un medio para utilizar

la tecnología sin necesidad de dispositivos colocados en el cuerpo, aunque su estudio en la población pediátrica sigue siendo escaso. En un amplio espectro de edades, tanto los datos de los ensayos clínicos como los de la vida real han demostrado claras mejoras en la glucemia con el uso de la administración automática de insulina (AAI), particularmente en la noche. Por consiguiente, hay que ofrecer la tecnología de administración de insulina más avanzada que esté disponible, que sea asequible y que sea adecuada para la persona, con el objetivo de una atención personalizada. El uso de dispositivos de administración de insulina requiere prestar especial atención a los aspectos psicosociales de la atención, así como también impartir educación estructurada, aunque personalizada, para crear los cimientos del éxito. Estos asuntos se abarcan más detalladamente en este capítulo actualizado.

## 2. RESUMEN Y RECOMENDACIONES

### 2.1 Principios generales para la tecnología de administración de insulina

- Se recomienda ofrecer a los jóvenes la tecnología de administración de insulina más avanzada que esté disponible, que sea asequible y que sea adecuada para ellos. **B**

### 2.2 Plumas

- Las plumas de insulina conectadas tienen el potencial de mejorar el manejo de la diabetes en insulinoterapias intensivas con múltiples inyecciones diarias (MID). **C**
- Si estuvieran disponibles, las plumas conectadas se pueden ofrecer a los jóvenes que prefieran no tener un dispositivo implantado en el cuerpo. **E**

### 2.3 Principios generales del tratamiento con bomba

- El tratamiento de infusión continua de insulina subcutánea (bomba) se recomienda y es adecuado para jóvenes con diabetes de todas las edades. **A**
- Las fallas del juego de infusión son comunes en cualquier tratamiento con bomba de insulina, y deben reconocerse cuanto antes para evitar la cetoacidosis diabética (CAD). **B**

#### 2.3.1 Bombas no integradas

- El tratamiento con bomba de insulina es seguro y eficaz en los jóvenes con diabetes tipo 1 (DT1) para ayudar a alcanzar los objetivos glucémicos. **A**
- El tratamiento con bomba de insulina reduce los episodios de hipoglucemia. **B**
- Las bombas de insulina reducen las complicaciones crónicas de la DT1 en los jóvenes, incluso en comparación con quienes tienen niveles similares de hemoglobina A1C (HbA1c) en tratamiento con MID. **B**

#### 2.3.2 Bombas aumentada por sensor (BAS)

- El tratamiento con bomba aumentada por sensor (BAS) es superior al de MDI con control personal de glucemia (CPGS) para reducir

la HbA1c sin aumentar la hipoglucemia ni la hipoglucemia grave (HG). **A**

- Para poder notar estos beneficios, el sensor debe usarse al menos el 60 % del tiempo. **A**

#### 2.3.3 Sistema con suspensión ante glucosa baja (SGB)

- Los sistemas con SGB reducen la gravedad y la duración de la hipoglucemia en comparación con las bombas no integradas y las BAS, sin deterioro en la glucemia según la medición de la HbA1c. **A**

#### 2.3.4 Sistema con suspensión ante predicción de glucosa baja (SPGB)

- Los sistemas SPGB reducen la frecuencia de la hipoglucemia y la exposición a ella. **A**
- Ni el sistema de SGB ni el de SPGB conducen a un aumento de los niveles de glucosa en sangre, pero sí generan mayor seguridad y confianza en la tecnología, más flexibilidad en torno a las comidas y menos angustia por la diabetes, tanto para las personas con diabetes como para sus cuidadores. **A**
- Si los sistemas de AAI no estuvieran disponibles, se recomienda enfáticamente el uso de SPGB para todas las personas con DT1 para aliviar la hipoglucemia; en casos de disponibilidad limitada de tecnología más avanzada, se recomienda enfáticamente la SGB a todas las personas con DT1 para reducir la gravedad y la duración de la hipoglucemia. **A**

#### 2.3.5 Sistema de AAI

- Se recomiendan encarecidamente los sistemas de AAI, también conocidos como de lazo cerrado (LC), para los jóvenes con diabetes. **A**
- Los sistemas de AAI mejoran el tiempo en el rango (TER) minimizando la hipoglucemia y la hiperglucemia. **A**
- Los sistemas de AAI son de particular importancia para obtener la glucemia objetivo en el período de la noche. **A**
- Si las personas con diabetes eligen usar sistemas de administración automática de insulina de fuente abierta, se fomenta el apoyo de los proveedores de atención. **E**

### 2.4 Consideraciones conductuales, psicosociales y educativas de los dispositivos de administración de insulina

- Se recomienda enfáticamente que los proveedores de atención y los educadores en diabetes implementen un abordaje de capacitación estandarizado cuando se incorporen a la atención los nuevos dispositivos de administración de insulina. **C**
  - Para obtener los mejores resultados, hay que aconsejar a las personas con diabetes y sus familias que usen el sistema de AAI según lo previsto. **C**
- Aconsejar a los jóvenes y a sus cuidadores acerca de las expectativas realistas respecto a los resultados glucémicos y sobre el esfuerzo requerido para el uso exitoso de todas las tecnologías de bombas de insulina. **B** Esto es de particular importancia para quienes tienen una glucemia subóptima, problemas con el seguimiento constante del plan de tratamiento actual o más preocupaciones de agotamiento o problemas de estado de ánimo. **C** Entre las expectativas se incluyen:

- Es sumamente probable que la glucemia mejore, pero no siempre estará en el objetivo deseado, y las fluctuaciones de glucosa seguirán ocurriendo, en especial después de comer.
- Habrá una necesidad constante de involucrarse en conductas de manejo de la diabetes (incluyendo involucrarse con el sistema de AAI), en especial en torno a la hora de las comidas. En el caso de la mayoría de los sistemas de AAI, las personas con diabetes deben contar los carbohidratos y administrarse bolos a la hora de comer.
- Se prevé que haya un período de adaptación de alrededor de un mes al pasar a usar dispositivos nuevos.

### 3. INTRODUCCIÓN

Pese a que la insulino terapia tenga más de 100 años, la glucemia sigue siendo subóptima en muchas personas que viven con diabetes. Los datos de los registros de diabetes internacionales resaltan que los jóvenes con DT1 no cumplen con los objetivos de la ISPAD para la HbA1c.<sup>6-11</sup> Además, la hipoglucemia y la HG siguen atormentando a los jóvenes con DT1.<sup>12-15</sup> Si bien podría ser beneficioso tener un temor moderado a la hipoglucemia, el miedo intenso a la hipoglucemia podría impedir que las personas con diabetes y sus cuidadores alcancen los objetivos glucémicos.<sup>16</sup> Así, los estudios basados en la población mostraron que las reducciones de HbA1c no tienen que ver con un mayor riesgo de HG.<sup>13,17</sup> Es importante mencionar que se ha demostrado que el uso de las tecnologías para la diabetes mejora la glucemia.<sup>10,18-23</sup> A pesar de esto, la integración de las tecnologías para la diabetes en la atención de los jóvenes con diabetes sigue siendo variable, y hay desigualdades en la atención de jóvenes de orígenes raciales y étnicos minoritarios y en los de nivel socioeconómico más bajo.<sup>24-29</sup> Un metaanálisis reciente resaltó que la mayoría de la bibliografía que existe sobre el tratamiento con bomba en los jóvenes con DT1 refleja estudios llevados a cabo en países de ingresos altos; solo el 38 % reportó la raza o el origen étnico de la población incluida y <25 % de los estudios dieron detalles sobre el nivel socioeconómico de la familia y sobre la ocupación y el nivel educativo o de alfabetización de los padres y las madres.<sup>30</sup> No obstante, un subanálisis hecho entre personas de grupos históricamente en desventaja sugirió que el uso de las tecnologías para la diabetes mejoró la glucemia en general.<sup>30</sup>

Si bien hasta ahora la atención se enfocó sobre todo en el logro de objetivos consensuados para la HbA1c, en los últimos años se ha adoptado más ampliamente el tiempo en el rango (TER) como guía para tomar decisiones clínicas y definir los objetivos del tratamiento.<sup>31,32</sup> Ver los Capítulos 8 y 16 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre objetivos glucémicos y vigilancia de la glucosa en niños y adolescentes con diabetes y tecnologías para la diabetes: vigilancia de la glucosa. Los estudios muestran una correlación entre el TER, definido como 3.9-10.0 mmol/l (70-180 mg/dl) y la concentración de HbA1c.<sup>33-35</sup> También son de fundamental importancia las métricas para evaluar el manejo de la enfermedad que se extiendan más allá de la glucemia, en particular los resultados reportados por los pacientes.<sup>32</sup>

Estas evaluaciones son de particular importancia, ya que los primeros avances en el tratamiento de la diabetes podrían haber aumentado, sin querer, la carga de la atención de la diabetes, perjudicando la calidad de vida y la salud psicosocial.<sup>36-39</sup> Por consiguiente, un conjunto de investigaciones exploraron de qué forma se podrían contrarrestar las cargas de estas tecnologías con los beneficios que podrían ofrecer, determinando la manera de fijar expectativas realistas respecto a la ayuda que podrían proporcionar los nuevos tratamientos y métodos para asegurar que la transición a tecnología más avanzada traiga aparejada una capacitación adecuada sobre el uso del dispositivo.

En 2018, la ISPAD creó la primera guía consensuada sobre la tecnología para la diabetes.<sup>40</sup> No obstante, con la rápida evolución del panorama tecnológico, las reiteraciones de esta guía se dividirán en dos partes. La información sobre la administración de insulina se cubrirá aquí, y la información sobre la vigilancia de la glucosa, con un análisis sobre las mediciones de glucosa en sangre capilar mediante pinchazo en el dedo y la vigilancia constante de la glucosa (VCG) se presentan en el Capítulo 16 de la Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre tecnologías para la diabetes: vigilancia de la glucosa. Estos dos capítulos están interrelacionados, pero el objetivo de este capítulo es repasar las tecnologías de administración de insulina en los niños, adolescentes y adultos jóvenes, para ofrecer consejos y abordajes prácticos para su uso. Los temas incluyen plumas de insulina conectadas, bombas de insulina, BAS, SGB, SPGB y AAI, y culminan con las consideraciones conductuales, psicosociales y educativas de los dispositivos de administración de insulina.

### 4. PLUMAS DE INSULINA CONECTADAS

Las plumas de insulina siguen siendo una modalidad popular de administración de insulina en las personas jóvenes con diabetes debido a su facilidad de uso y la precisión del aumento de las dosis en comparación con la administración de insulina con viales y jeringas. Si bien la cantidad de niños que usan el tratamiento con bomba de insulina sigue aumentando,<sup>8</sup> muchos niños y adolescentes no quieren estar atados a un dispositivo y desean la naturaleza menos visible de las MID. La tecnología de los dispositivos de pluma ha avanzado considerablemente durante los últimos 40 años, lo que incluye la adición de una función de memoria en algunas plumas. Más recientemente, se han desarrollado plumas de insulina “inteligentes” o conectadas, o dispositivos de pluma con tapón que se emparejan con aplicaciones de teléfonos inteligentes y VCG, que permiten que los usuarios de las plumas accedan a beneficios tales como recopilación de datos, alertas, recordatorios, así como calculadoras de dosis que toman en cuenta la insulina a bordo.

Los datos sobre el uso de plumas de insulina conectadas en niños son limitados. Hay una serie de estudios que reportó un alto nivel de satisfacción y facilidad de uso de las plumas con función de memoria;<sup>41-44</sup> no obstante, no se han observado mejoras notables en la glucemia en comparación con las plumas de insulina sin función de memoria.<sup>45,46</sup> Un estudio observó que los jóvenes de entre 2 y 18 años de edad que usaban el dispositivo NovoPen ECHO exhibieron mayores índices de autoinyección en comparación con el modo de

administración de insulina que usaban antes del estudio, que incluía plumas de insulina convencionales o jeringas.<sup>46</sup> La bibliografía sugiere que los tapones de las plumas activadas por Bluetooth detectan con precisión la dosificación de insulina y proporcionan a la persona con diabetes y al equipo de atención médica datos útiles, que incluyen la evaluación del compromiso con el régimen indicado y la oportunidad de optimizar las dosis de insulina mediante la revisión de informes retrospectivos.<sup>47-49</sup>

Un análisis de la relación entre costo y eficacia basado en los datos de los adultos reportó que las plumas conectadas podrían mejorar la expectativa de vida en comparación con el estándar de atención, con ahorro de costos gracias a la menor frecuencia y al retraso del inicio de las complicaciones.<sup>50</sup> Es necesario que se hagan estudios pediátricos para determinar el impacto que tendrán las plumas conectadas sobre las medidas glucémicas, usando tanto el TER como la HbA1c, así como también la capacidad de uso y la satisfacción generada por estos dispositivos.

#### 4.1 Consideraciones pediátricas para las plumas conectadas

Las plumas “inteligentes” o conectadas eliminan la carga del cálculo de dosis. Además, la función de insulina a bordo podría reducir el riesgo de hipoglucemia por correcciones de dosis acumuladas que se dan con demasiada frecuencia en respuesta a la hiperglucemia. Al igual que el tratamiento con bomba, el éxito depende de asegurarse de que las personas con diabetes tengan la información necesaria para programar la calculadora de dosis. La configuración de la calculadora de dosis requiere del uso de un factor de corrección, una glucosa objetivo, una duración de la acción de la insulina y las proporciones entre insulina y carbohidratos. Además, la calculadora se puede programar con distintas configuraciones según la hora del día. La cobertura de las comidas con algunas plumas conectadas permite un abordaje simplificado, en el que se utiliza el tamaño de la comida (pequeño, mediano o grande) para seleccionar la administración de una dosis de insulina discreta. Los recordatorios de dosis de insulina de liberación prolongada, el seguimiento de la temperatura y la información sobre las unidades de insulina que quedan en la pluma también pueden ayudar con el manejo diario de la diabetes. Actualmente, un sistema ofrece seguimiento de insulina de acción rápida o de liberación prolongada, con administración de la dosis registrada, pero no de la cantidad realmente administrada. Muchas plumas conectadas permiten aumentar las dosis de a media unidad, lo que podría ser de particular utilidad en los niños pequeños. Para los jóvenes con diabetes que van y vienen entre la casa y la escuela, la capacidad de tener más de una pluma de insulina de acción rápida emparejada permite dejar siempre una pluma en la escuela. Es fundamental descargar los datos del dispositivo que se obtienen con estas plumas para lograr el máximo éxito con las optimizaciones de dosis.

## 5. BOMBAS DE INSULINA

Se recomienda el tratamiento con bomba de insulina a todos los jóvenes con DT1. Se ha descubierto que este modo de administración de insulina es seguro y eficaz para los niños, adolescentes y adultos

jóvenes. Además, el tratamiento con bomba de insulina es el componente básico de los métodos de administración de insulina más avanzados, de los que se hablará más adelante en este capítulo.

**Tabla 1.** Indicaciones de uso de bombas de insulina en pediatría - adaptado de la referencia<sup>90</sup>.

#### Se recomiendan las bombas de insulina a todos los jóvenes

**con DT1.** Entre los factores específicos que respaldan la recomendación de tratamiento con bomba de insulina se incluyen:

- Hipoglucemia grave recurrente
- Amplias fluctuaciones de los niveles de glucosa, independientemente de la HbA1c.
- Control subóptimo de la diabetes (p. ej., que la HbA1c supere el objetivo de 7.0 %, o que el TER sea <70 %).
- Complicaciones microvasculares o factores de riesgo de complicaciones macrovasculares.
- Control metabólico objetivo pero régimen de insulina que compromete el estilo de vida.
- Niños pequeños, en especial bebés y recién nacidos.
- Niños y adolescentes con fenómeno del alba pronunciado.
- Niños con fobia a las agujas.
- Adolescentes embarazadas; lo ideal es antes del embarazo.
- Personas con tendencia a la cetosis.
- Atletas competitivos.

#### Contraindicaciones del tratamiento con bomba:

- Preferencia de la persona con diabetes por no usar la tecnología.+
- Irritación importante en la piel/alergia que dificulta el uso de la bomba o el sensor.\*

+ Los proveedores deben, de todos modos, proporcionar información sobre las tecnologías en cada visita de seguimiento, para evaluar si existe el deseo de cambiar el modo de administración de la insulina.

\* Tener en cuenta la remisión a dermatología para ayudar a superar los problemas de irritación de la piel.

#### 5.1 Los albores del uso de la tecnología en la atención de la diabetes

El tratamiento con bomba de insulina se presentó a finales de los años setenta.<sup>51-53</sup> No obstante, la incorporación del tratamiento con bomba de insulina en la atención de los jóvenes con DT1 fue mínima hasta comienzos del siglo XXI. Desde entonces, los estudios de observación y de cohortes han demostrado que el uso de la bomba está asociado con reducciones promedio de HbA1c de 0.2-1.1 %<sup>54-67</sup> y reducciones de la hipoglucemia de relevancia clínica<sup>54-59,62-68</sup> sin aumentos de IMC asociados.<sup>54,56-67</sup> Estos datos siguen siendo ciertos independientemente de que el grupo de comparación con MID haya usado insulina NPH<sup>54-63,66,69</sup> o insulina glargina.<sup>70-73</sup> Aun así, los ensayos controlados aleatorizados (ECA) que evaluaron las bombas de insulina arrojaron resultados contradictorios; algunos mostraron una mejoría de la glucemia con el uso de la tecnología.<sup>70,71</sup> Incluso en ECA donde no se observaron disminuciones de la HbA1c, la continuación del uso de los dispositivos tras el final del estudio,<sup>74-76</sup> más informes de satisfacción con el tratamiento<sup>77</sup> y menos preocupaciones relacionadas con la diabetes resaltan que los beneficios se extienden más allá de las métricas glucémicas.<sup>78</sup> Cabe destacar que un examen prospectivo

en casi 1000 jóvenes en tratamiento con bomba o con MID descubrió índices más bajos de retinopatía y anomalías nerviosas periféricas en el grupo tratado con bomba de insulina, a pesar de HbA1c similares.<sup>79</sup> Los metaanálisis han demostrado reducciones en los promedios de HbA1c<sup>80-82</sup> e índices más bajos de HG<sup>82</sup> en tratamientos con bombas, así como también una reducción del total diario de dosis de insulina con el uso de las bombas.<sup>80,81</sup>

Dado que las personas reclutadas para los ECA en general no reflejan a la población general de niños con DT1, los registros del mundo real proporcionan datos importantes acerca de los beneficios del uso de la bomba. En una comparación transversal de tres registros transatlánticos grandes, que incluyó el Type 1 Diabetes Exchange clinic registry (T1DX, basado en EE. UU.), el Registro prospectivo de seguimiento de diabetes (DPV) alemán y austríaco y la Auditoría nacional sobre diabetes pediátrica (NPDA) inglesa y galesa, un análisis común de casi 55 000 participantes pediátricos mostró que el uso de la bomba estaba asociado con un promedio más bajo de HbA1c (bomba  $8.0 \pm 1.2$  % en comparación con la inyección:  $8.5 \pm 1.7$  %,  $p < 0.001$ ).<sup>83</sup> Los registros T1DX y DPV demostraron un aumento del uso pediátrico del tratamiento de bombas con el transcurso del tiempo.<sup>8,84</sup> Los centros SWEET (sigla en inglés que hace referencia al mejor control de la diabetes pediátrica y de adolescentes y la creación de centros de referencia) descubrieron que casi la mitad de los 16 000 participantes de los registros usaban bomba, y esta tecnología se asoció con una HbA1c más baja y menores dosis de insulina diarias en comparación con las MID.<sup>85</sup> Los datos más recientes han corroborado esta conclusión.<sup>22,23</sup> Los beneficios a largo plazo del tratamiento con bomba se han demostrado con la mejoría sostenida de la glucemia.<sup>68,86,87</sup> Además, los datos de los registros mostraron también que el tratamiento con bomba está asociado con menores índices de HG y CAD.<sup>14,88,87,89</sup>

### 5.2 Incorporación del tratamiento con bomba independientemente de la edad, la HbA1c o la duración de la enfermedad y el seguimiento clínico

En 2007, una guía consensuada sobre el uso del tratamiento con bomba en jóvenes con DT1 (adaptada en la Tabla 1) ofreció evidencia contundente de que es recomendable que cada niño con DT1 reciba tratamiento con bomba.<sup>90</sup> En efecto, según dejan en evidencia los datos acumulados presentados anteriormente, se recomienda para todos los jóvenes con diabetes el tratamiento con bomba de insulina estándar si el acceso a las tecnologías para la diabetes más avanzadas, incluyendo tratamiento con bomba aumentada por sensor (BAS), SGB, SPGB y AAI (que se describen más adelante en este capítulo), fuera limitado. Además, el Capítulo 23 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre el manejo de la diabetes en preescolares expresa que el tratamiento con bomba es el modo recomendado de administración de insulina para los menores de 7 años.<sup>91</sup> Si bien a veces se expresa preocupación respecto a cómo adoptará esta tecnología el personal de las guarderías y escuelas, un estudio sugiere que los niños cuyos padres y madres trabajan fuera del hogar tienden a tener grandes mejoras en la glucemia con la transición a un tratamiento con bomba.<sup>67</sup>

Los datos demuestran que el tratamiento con bomba se puede usar con éxito en los niños que tenían glucemia subóptima antes de la transición a este modo de administración de insulina. En un

estudio de 125 jóvenes, los que tenían niveles más altos de HbA1c ( $>9.0$  %) mostraron la disminución más grande de HbA1c una vez iniciado el tratamiento con bomba.<sup>92</sup> Se ha demostrado que la incorporación inmediata del tratamiento con bomba desde el momento del diagnóstico es exitosa en términos del logro de objetivos glucémicos.<sup>93-96</sup> Si bien se ha postulado que lograr una glucemia objetivo poco después del diagnóstico podría conservar la función de las células beta, esto todavía no se comprobó.<sup>95,97</sup>

### 5.3 Obstáculos para la adopción del tratamiento con bomba y predictores del éxito

No se ha dado una adopción universal de las tecnologías de administración de insulina; hay una amplia variación en la implementación entre centros, incluso en aquellos con poblaciones similares.<sup>98</sup> El estudio Consorcio sobre diabetes pediátrica (Pediatric Diabetes Consortium), en ocho centros clínicos de EE. UU., demostró que la frecuencia del uso de la bomba durante el primer año posterior al diagnóstico variaba entre el 18 % y el 59 % de los participantes.<sup>99</sup> El inicio del tratamiento con bomba dentro del año posterior al diagnóstico fue más común entre quienes tenían seguro de salud privado, un ingreso anual familiar de más de USD100 000, un padre o una madre con educación universitaria y en personas blancas no hispanas.<sup>99</sup> El estudio T1DX informó también sobre un uso de la bomba muy variable entre los centros, y llegó a la conclusión de que las preferencias del personal de salud tenían influencia sobre la proporción de personas que usaban bombas en un determinado centro.<sup>100</sup> La bibliografía también describe hallazgos constantes de desigualdades en el uso de bombas y de MID entre las personas de nivel socioeconómico más bajo y de diferencias en la integración de estas tecnologías en función de la raza.<sup>24-29</sup> Otros posibles obstáculos para la adopción de la tecnología expresados por las personas con diabetes incluyeron preocupación respecto a la huella física y a la interferencia del dispositivo, la eficacia terapéutica de la tecnología y, en menor grado, la carga económica que puede generar este modo de administración de insulina.<sup>101</sup> En algunos países es probable que la ausencia de cobertura o la cobertura incompleta del tratamiento con bomba por parte del sistema de salud o del seguro médico tenga mucho que ver con los bajos índices de adopción de esta tecnología.<sup>83,98</sup>

### 5.4 Frecuencia y causas de la suspensión del tratamiento con bomba

Es poco común que se suspenda el tratamiento con bomba. En el período que abarca desde 1995 hasta 2009, el registro DPV encontró un nivel de desgaste de uso bajo de 4 %.<sup>102</sup> El índice más alto de suspensión de uso de la bomba lo tuvieron los adolescentes de entre 10 y 15 años, y en este caso la mayoría eran mujeres.<sup>102</sup> Se observaron resultados similares en un análisis del registro T1DX.<sup>103</sup> Entre los motivos para suspender el tratamiento con bomba se incluyeron problemas de portabilidad (57 %), disgusto por la bomba o ansiedad (44 %) y problemas con el control glucémico (30 %).<sup>103</sup> Según informa el Inventario de depresión infantil (Children's Depression Inventory), también se reportaron más síntomas depresivos previo a la suspensión del uso de la bomba.<sup>104</sup> Quienes empezaron el tratamiento con bomba y suspendieron este modo de administración de insulina ( $n = 9$ )

eran sobre todo mujeres, y los puntajes promedio de los síntomas depresivos se redujeron con la transición al tratamiento con MID.<sup>104</sup> Para identificar lo que podría facilitar la reanudación del uso de esta tecnología, los datos recopilados mediante informes de los mismos adolescentes mayores de 13 años y mediante respuestas de los padres y las madres en el caso de niños de 6 a 13 años hablaron de mejorías en cuanto a sondas de infusión, integración de los niveles de glucemia directamente en la bomba y avances en algunos aspectos técnicos de la bomba, incluyendo una reducción del tamaño de los dispositivos, dispositivos a prueba de agua y una reducción del ruido que emiten como factores de motivación para usarlos.<sup>103</sup>

### 5.5 Complicaciones del tratamiento con bomba: juegos de infusión e hipertrofia

Los eventos adversos relacionados con la bomba de insulina son comunes e incluyen fallos del juego de infusión, mal funcionamiento de la bomba, alarmas y otros problemas; entre el 40 y el 68 % de los usuarios de bombas experimentan esos problemas.<sup>105-109</sup> Sigue habiendo preguntas respecto a si las cánulas de acero o las sondas flexibles de teflón son ideales y si algunos juegos de infusión son mejores según la edad de la persona que usa la bomba o la complejidad física individual. Como es menos probable que las cánulas de acero se retuerzan o se salgan de lugar, podrían ser el juego de infusión ideal para los niños más pequeños. La principal preocupación es la obstrucción total o parcial, o que se salga de lugar, lo que interrumpiría la administración de insulina y pondría al usuario en riesgo de desarrollar cetoacidosis. Se siguen explorando estrategias para detectar fallas de los juegos de infusión; entre ellas se incluyen algoritmos de detección de fallas, a través de los cuales se usan los niveles de glucosa que detecta el sensor y la cantidad de insulina que administra el sistema para ayudar a detectar o predecir una falla del juego de infusión y,<sup>110,111</sup> más recientemente, la posibilidad de usar monitores subcutáneos continuos de cetonas.<sup>112</sup>

Algunos estudios han documentado un riesgo de 2 a 5 veces más alto de CAD en quienes reciben tratamiento con bomba.<sup>113,114</sup> El pilar fundamental para evitar estos problemas es la educación sobre el riesgo de CAD y cómo manejar la hiperglucemia persistente. La CAD leve se puede mejorar rápidamente administrando más insulina, ya sea con jeringa o con pluma, ni bien ocurren la hiperglucemia y la hipercetonemia/cetonuria.<sup>115</sup> Ver más detalles en el Capítulo 13 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre cetoacidosis diabética y estado y síndrome hiperglucémico hiperosmolar. Hay quienes exploraron el uso simultáneo de una pequeña dosis de insulina basal, como glargina, para ayudar a minimizar la probabilidad de esta complicación.<sup>116</sup>

La lipohipertrofia, o acumulación local de grasa, en el sitio de administración de insulina, es otro problema que ocurre con frecuencia en el tratamiento con bomba.<sup>117</sup> La lipoatrofia, que es pérdida de grasa en sitios donde anteriormente se infundaba insulina, es menos común y se ha observado con más frecuencia en las personas que tienen múltiples enfermedades autoinmunes concurrentes.<sup>118</sup> Ambas afecciones se categorizan como lipodistrofias. Un estudio transversal de niños y adolescentes con DT1 demostró un mayor riesgo de estos problemas en las personas con autoanticuerpos a la insulina

**Tabla 2.** Pautas básicas para empezar el tratamiento con bomba de insulina.

#### Total de dosis diaria (TDD) antes de empezar con la bomba

- Se usa en general para determinar la configuración inicial de la bomba.
- Tener en cuenta la reducción del TDD al principio en quienes están dentro del objetivo glucémico o en jóvenes con diabetes que tienen hipoglucemia frecuente o grave.

#### Proporción de administración de insulina basal vs. en bolo

- En niños mayores y adolescentes, esperar una división de 50/50.
- En niños <7 años, la administración de insulina basal puede ser ~30-35 % del TDD.<sup>1</sup>

#### Determinación de índices basales

- Hay que partir de la cantidad que se administraría como basal (p. ej. 50 % del TDD) y dividirla entre 24 para obtener el número de horas en un día (p. ej., si la insulina basal diaria sería de 20 unidades, entonces el índice por hora se configurará a 0.8 U/h).
- Los niños en edad preescolar podrían tener requisitos de insulina basal más altos entre las 9 p. m. y la medianoche, e índices basales más bajos durante las primeras horas de la mañana, antes del desayuno.<sup>2</sup>
- Los adolescentes podrían necesitar aumentos de los índices basales a primera hora de la mañana para contrarrestar el fenómeno del alba.<sup>2,3</sup>

#### Determinación de los factores de corrección/factores de sensibilidad a la insulina

- Si se usan factores de corrección antes de la transición a la bomba, empezar con los factores habituales.
- De lo contrario, se puede determinar un factor de corrección dividiendo 1800 entre el TDD si los valores de glucosa están en mg/dl (o dividiendo 100 entre el TDD si los valores de glucosa están en mmol/l). Dependiendo de la sensibilidad a la insulina, la regla de 1800 se puede ajustar al alza (2000/TDD) en quienes tienen más sensibilidad a la insulina o a la baja (1500/TDD) en quienes tienen más resistencia a la insulina.

#### Determinación de la proporción entre insulina y carbohidratos

- Si se usan proporciones de carbohidratos antes de la transición a la bomba, empezar con los factores habituales.
- De lo contrario, la proporción de carbohidratos se puede determinar dividiendo 500 entre el TDD.
- Es posible que los niños pequeños necesiten una cobertura más drástica con las comidas, por lo que se puede emplear una regla de 350.<sup>4,5</sup>

#### Monitoreo estricto después del inicio

- Usar los datos de glucosa del sensor prestando atención a los valores previos a la comida y 2 horas después de las comidas para informar los ajustes de dosis de insulina. Quienes usan valores de glucemia por pinchazo en el dedo deben hacerse pruebas de glucemia tanto antes de comer como 2 horas después de comer, para guiar los ajustes de las dosis.
- Usar los valores de glucosa del sensor de la noche para evaluar los índices basales luego de toda la noche. Quienes usan CPGS deben tener en cuenta las revisiones durante la noche, a la medianoche y a las 3:00 a. m., para evaluar los índices basales durante la noche.

#### El compromiso máximo con el tratamiento con bomba incluye

- Administración de bolos para ingestión de carbohidratos; lo ideal es hacerlo antes de comer.
- Entender cómo tratar la hipoglucemia# - hay que administrar 10-15 gramos de carbohidratos de acción rápida por vía oral. Esto tal vez deba rebajarse a 5-10 gramos en las personas que usan sistemas de SGB, SPGB o AAI.
- Cambiar el juego de infusión por lo menos cada 3 días.
- Usar constantemente la VCG permitirá el rendimiento máximo de los sistemas que integran los datos de glucosa del sensor para alterar la administración de insulina (p. ej. SGB, SPGB y AAI).

\* Ver el Capítulo 11 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre el manejo de la hipoglucemia en niños y adolescentes con diabetes.

más elevados.<sup>119</sup> La lipodistrofia puede afectar la forma en que se absorbe la insulina, conduciendo por consiguiente a un deterioro de la glucemia. Para evitar la lipohipertrofia, se recomienda rotar el lugar de colocación del juego de infusión. Una vez que se detecta la afección, hay que evitar colocar juegos de infusión en el área afectada para permitir que el tejido sane, lo que suele tardar varios meses. Ver el Capítulo 19 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre otras complicaciones y afecciones asociadas en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. Es interesante mencionar que se ha descubierto que la colocación de un sensor de VCG en un área con lipohipertrofia no afecta la precisión del sensor.<sup>120</sup> Por consiguiente, si bien no se está usando el tejido anormal para la infusión de insulina, el área de lipohipertrofia se puede usar de todos modos para colocar el sensor.

Por último, con la exposición reiterada a los pegamentos de los dispositivos médicos, suele percibirse irritación en la piel. En un estudio en el que se hicieron revisiones dermatológicas integrales, se observaron reacciones eczematosas en el sitio de introducción de la cánula de infusión en el 14 % de los jóvenes,<sup>121</sup> y una encuesta de 143 jóvenes documentó que casi la mitad de la cohorte dijo tener eccema no específico.<sup>122</sup> Para obtener información sobre problemas relacionados con la piel, consultar el Capítulo 19 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre otras complicaciones y afecciones asociadas en niños y adolescentes con diabetes tipo 1.

## 5.6 Consideraciones prácticas en el tratamiento con bomba

Como el tratamiento con bomba es la base de otras tecnologías de administración de insulina, los beneficios y problemas antemencionados también podrían aplicarse a las tecnologías de las que se hablará en las próximas secciones.

### 5.6.1 Capacitación de los profesionales

Es preciso que los profesionales de la salud reciban capacitación sobre los dispositivos, para ser competentes y sentirse cómodos al ofrecer tecnología para la diabetes. Sin embargo, una encuesta llevada a cabo entre médicos especialistas en endocrinología pediátrica en Estados Unidos y Canadá descubrió que solo el 14.7 % había recibido capacitación formal sobre bombas y VCG.<sup>123</sup> Un estudio posterior entre médicos especialistas en endocrinología pediátrica (n = 64) en América del Norte utilizó viñetas basadas en casos con 20 preguntas

de respuesta por múltiple opción sobre VCG o tratamiento con bomba, que podía completarse por correo electrónico o en una aplicación para dispositivos móviles.<sup>124</sup> Ambos planes de estudio fueron eficaces para mejorar la evaluación de conocimientos antes y después de las pruebas, y los participantes encontraron atractivo este método de educación.<sup>124</sup> Esto sugiere que hay potencial para capacitar a los profesionales en estas tecnologías a través de módulos de aprendizaje en línea manejados por el usuario. Si los profesionales médicos no se mantienen a la vanguardia de los avances tecnológicos, puede que, sin quererlo, obstaculicen la adopción de los dispositivos y su uso óptimo.

### 5.6.2 Materiales educativos

Para ayudar a informar a las familias sobre las varias modalidades de administración de insulina, puede ser útil tener guías simplificadas sobre las opciones, como complemento de las conversaciones en la clínica. Uno de esos recursos es The Simple Guides (<https://www.uscdiabetes.com/simple-guides>): es gratuito y está disponible en inglés y en español. Hay otro disponible en francés (<https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/tout-savoir-sur-le-diabete/la-pompe-a-insuline/>).

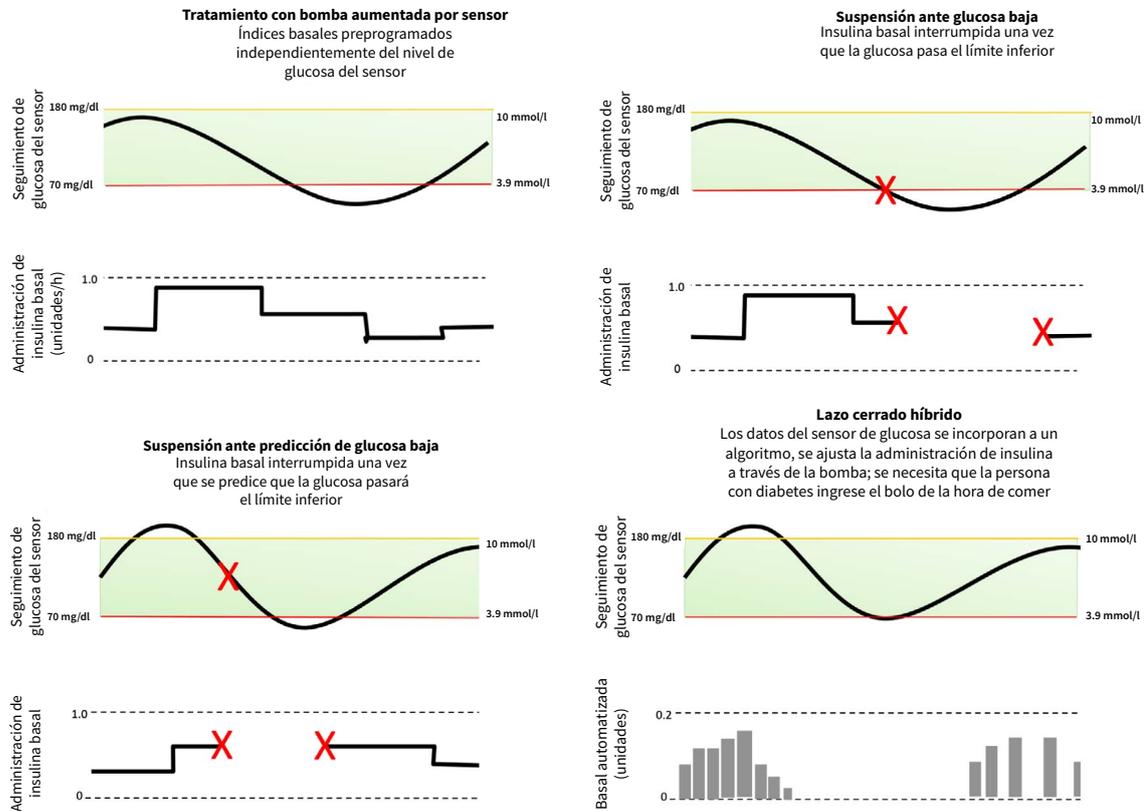
En el momento de la preparación para la transición de las MID al tratamiento con bomba de insulina, uno de los primeros pasos es hacer que la persona con diabetes y su familia elijan el modelo de bomba que les gustaría usar, si es que la cobertura del seguro o la disponibilidad regional no toman esa decisión por ellos. Para lograr esto, son útiles los gráficos y la bibliografía que describen las diferencias entre modelos; entre los recursos en línea se incluyen la guía del consumidor de la Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association) (<https://consumerguide.diabetes.org>), Diabetes Wise (<https://diabeteswise.org>) o el programa Panther (<https://pantherprogram.org>). La elección de la bomba debe basarse en las funciones que desean la persona con diabetes y su familia, con la orientación de los integrantes del equipo médico. En algunos sistemas de salud, es posible que la persona con diabetes no tenga sistemas entre los cuales elegir.

### 5.6.3 Comienzo del tratamiento con bomba

En general, la configuración inicial de la bomba debe derivar del total diario de dosis de insulina de la persona. La Tabla 2 ofrece algunas sugerencias para determinar la configuración inicial de la bomba. En el momento de iniciar la bomba también es fundamental explicar a las familias los riesgos asociados, en particular los de una posible falla del juego de infusión y la consiguiente descompensación metabólica.<sup>125</sup> Diess et ál. presentan un marco útil para optimizar la transición.<sup>126</sup> Para los niños muy pequeños, o para los que necesitan muy poca insulina, se puede usar insulina diluida para administrar con precisión cantidades muy pequeñas de insulina.<sup>127-130</sup> Ver más detalles en los Capítulos 23 y 9 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre manejo de la diabetes en preescolares y tratamiento con insulina en niños y adolescentes con diabetes.

Hay varios factores asociados con un tratamiento con bomba exitoso. Entre ellos se incluye contar con más índices basales preprogramados (correlacionados con niveles de HbA1c más bajos);<sup>131</sup> la cantidad total de bolos administrados por día se correlaciona con la HbA1c alcanzada, y la administración de insulina basal

**Figura 1.** Evolución de las tecnologías de administración de insulina que se usan en la atención clínica. Los seguimientos del sensor de glucosa se representan en negro, y el tiempo dentro del rango meta de 3.9-10 mmol/l (70-180 mg/dl) se representa en verde. La administración automática de insulina discreta en unidades/h se nota en el panel inferior de cada tecnología, excepto en el caso de lazo cerrado híbrido, donde la administración automática de insulina basal se representa en las barras grises. Las X rojas marcan el nivel de glucosa cuando se suspende la insulina, así como también el inicio y la detención del período de suspensión en la gráfica de administración de insulina basal.



representa <50 % del total de dosis diaria. Es fundamental alentar a las personas con diabetes y a sus familias a involucrarse con la atención.<sup>132,133</sup> Hay que hacer énfasis en repasar la importancia de los avisos a la hora de comer en cada consulta de seguimiento.

#### 5.6.4 Funciones avanzadas de la bomba

Entre las funciones más avanzadas del tratamiento con bomba se incluyen la capacidad de fijar índices basales temporales que ajusten el índice basal programado habitualmente para variaciones únicas de la sensibilidad a la insulina de un día al siguiente. Esto incluye reducir la administración para actividad física o aumentar las dosis en situaciones tales como una enfermedad intercurrente.<sup>1</sup> Los índices temporales basales, incluida la suspensión total de la administración de insulina basal, pueden ayudar a mitigar la hipoglucemia asociada con el ejercicio.<sup>134</sup> De manera similar, los distintos patrones basales preprogramados se pueden usar para horas predecibles de distinta sensibilidad a la insulina, por ejemplo durante la menstruación en las mujeres.

Los bolos de insulina también se pueden administrar de distintas maneras para adaptarse a las diferencias de composición de las comidas: 1) inmediatamente, como un bolo estándar o normal, 2) lentamente, durante determinado tiempo, un bolo extendido o cuadrado o 3) una combinación de ambas cosas, es decir, un bolo

combinado o de ola doble.<sup>1</sup> Los bolos por alimentos con alto contenido de grasa se manejarían mejor como bolo extendido o combinado, ya que el aumento de los niveles de glucemia después de la comida se verán retrasados por la grasa. En cuanto al bolo extendido, el usuario fija la duración de la extensión, mientras que para los bolos combinados el usuario no solo elige la duración que extenderá sino además la cantidad que se administrará por anticipado (p. ej. 40 % del bolo en forma inmediata y el restante 60 % en el transcurso de 4 horas). Además, las bombas pueden reducir la administración de un bolo de insulina basándose en la proporción de insulina que todavía esté "activa" del último bolo, lo cual podría reducir la probabilidad de una hipoglucemia grave después del bolo.

#### 5.6.5 Revisión de datos para optimizar el manejo

Como los datos de una bomba de insulina se pueden subir o, más recientemente, están disponibles a través de espacios compartidos en la nube, las consultas en la clínica pueden ser más productivas gracias a la abundancia de datos a la que se puede acceder. Además de determinar si es preciso optimizar la configuración de la bomba de insulina, estos informes sirven como base para que los médicos inicien una conversación sobre el compromiso con la atención. Con la información sobre la cantidad de bolos por día o la cantidad promedio de carbohidratos ingresados por día, es posible ofrecer

indicaciones más estructuradas sobre los bolos a la hora de las comidas. Es más, los registros acerca de los cambios de la frecuencia de infusión configurada ayudan a los profesionales a hablar sobre las recomendaciones relacionadas con los cambios de configuración de la infusión y la importancia de ir rotando los sitios. Para obtener más información sobre la prestación de atención, ver el Capítulo 7 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre la prestación de atención ambulatoria a niños y adolescentes con diabetes.

## 6. TRATAMIENTO CON BOMBA AUMENTADA POR SENSOR

El tratamiento con bomba aumentada por sensor (BAS) se define como la combinación o el aumento de una bomba de insulina convencional con VCG (Figura 1). Para obtener más detalles sobre la VCG, ver el Capítulo 16 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre tecnologías para la diabetes: vigilancia de la glucosa. Con los valores de VCG vistos en un lector o teléfono inteligente aparte o a través de la integración directa de los valores de glucosa del sensor en la bomba de insulina, el tratamiento con BAS proporciona los datos que una persona con diabetes puede elegir para tomar decisiones en vez de confiar en las mediciones de glucosa mediante un pinchazo en el dedo en momentos específicos. Por ejemplo, si un valor de glucosa del sensor llega a un límite alto de alerta, se puede administrar un bolo de corrección. Por consiguiente, la BAS no permite la automatización de la dosificación de insulina, sino que proporciona un marco dentro del que se construyen sistemas integrados.

### 6.1 Una plataforma única: los inicios del tratamiento con BAS

Durante los primeros 6 meses del ECA que comparó el tratamiento con BAS con el tratamiento con bomba de insulina, llevado a cabo en participantes de entre 12 y 72 años, se observaron reducciones similares de la HbA1c, pero esto se asoció con un aumento considerable de la exposición a la hipoglucemia en quienes fueron asignados aleatoriamente al grupo de bomba de insulina con CPGS.<sup>135</sup> Entre quienes estuvieron en el grupo de BAS, el uso del sensor durante más del 60 % del tiempo se asoció con una reducción de la HbA1c.<sup>135</sup>

El estudio del tratamiento con bomba aumentada por sensor para la reducción de la A1c (STAR) 3 comparó a la BAS con las MID y los CPGS durante 1 año, en participantes con DT1 que nunca antes habían usado dispositivos, incluyendo a 74 adolescentes (13-18 años de edad) y 82 niños (7-12 años de edad).<sup>136-138</sup> El grupo de BAS sostuvo una mayor reducción de la HbA1c, menos tiempo en hiperglucemia y redujo la variabilidad de la glucosa.<sup>138</sup> Los índices de HG y de CAD fueron relativamente bajos y no difirieron entre los grupos. Es importante destacar que el logro de los objetivos estuvo directamente vinculado con la duración del uso del sensor y fue más destacado en la cohorte de los niños (7-12 años), cuyo uso del sensor fue 1.5 veces superior al de los adolescentes (13-18 años).<sup>138</sup> El impacto crucial del uso regular de un sensor se ha replicado en otros ensayos.<sup>139</sup> Los datos recientes demuestran que cada 10 % de aumento en la frecuencia del uso del sensor está asociado con un aumento de 1.1 % del TER y un 1.0 % de disminución del TAR >10 mmol/l (180 mg/dl).<sup>140</sup>

Si bien la BAS es más cara que el tratamiento con bomba de insulina convencional, los beneficios clínicos adicionales y los años de vida ajustados por calidad que se obtienen justifican que se tenga en cuenta este tratamiento como algo con buena relación entre calidad y precio, siempre y cuando el uso del sensor sea constante.<sup>141,142</sup>

La BAS genera muchísima información que sirve para optimizar las dosis de insulina. Sin embargo, la mejora glucémica confía en que el usuario o un cuidador respondan a los datos del sensor de glucosa para ajustar la insulina u otros aspectos de la atención. De forma clásica, esto se ha hecho con la ayuda del personal de salud; no obstante, más recientemente se han utilizado algoritmos automatizados para ajustar la configuración de la bomba. ADVICE4U era un ECA que evaluaba el uso de un sistema de respaldo de decisiones automáticas basado en inteligencia artificial que mostró que dicha herramienta de respaldo de decisiones no era inferior en comparación con los ajustes de dosis de insulina efectuados por el proveedor en una cohorte de 108 participantes de entre 10 y 21 años de edad.<sup>143</sup>

## 7. SISTEMAS CON SGB

### 7.1 Reducción de la gravedad y la duración de la hipoglucemia

Con los datos de VCG integrados en un algoritmo, en una bomba de insulina, es posible alterar la administración de insulina basándose en las lecturas del sensor de glucosa. El sistema de SGB puede suspender la administración de insulina cuando el sensor de glucosa llega a un límite bajo programado (Figura 1). La suspensión de la bomba de insulina dura 2 horas en ausencia de la intervención del usuario, si bien se puede reiniciar la bomba en cualquier momento en forma manual. La función de SGB es opcional, y la bomba funciona con normalidad si se desconecta la función, si no hay datos del sensor de glucosa disponibles o si el valor del sensor de glucosa está por encima del valor límite predeterminado.<sup>144,145</sup> Los datos de viabilidad sobre la eficacia y la seguridad del sistema de SGB en estudios primarios de lazo cerrado demostraron que la suspensión de la insulina mitigaba el riesgo de hipoglucemia.<sup>137,146</sup> Los sistemas de SGB reducen el riesgo de hipoglucemia, lo que podría facilitar la participación del usuario en la administración de los bolos.

Se mostraron los beneficios de los sistemas de SGB por primera vez en un entorno de la vida real a través de ASPIRE (sigla en inglés que hace referencia a la automatización para estimular la respuesta de la insulina pancreática), un estudio en el entorno del hogar en el que se inscribieron participantes con DT1 de entre 16 y 70 años de edad. Con el uso del sistema de SGB, las lecturas de los sensores <3.9 mmol/l (<70 mg/dl), <3.3 mmol/l (60 mg/dl) y <2.8 mmol/l (50 mg/dl) se redujeron significativamente sin deterioro de la glucemia según las mediciones de HbA1c.<sup>147</sup> Además, los niveles de glucosa se mantuvieron estables incluso 2 horas después de la suspensión de insulina nocturna.<sup>147</sup> Otro ECA que incluyó a personas más jóvenes con DT1 (la edad promedio de los usuarios de bombas era 19.7 contra 17.4 años en el grupo de SGB) que tenían una sensibilidad deficiente a la hipoglucemia también mostró que la SGB redujo el índice de hipoglucemia grave y moderada.<sup>148</sup> Mientras que el grupo de control, que usaba bombas de insulina y CPGS, tuvo seis eventos de SGB, la rama de SGB no tuvo

**Tabla 3.** Estudios de administración automática de insulina (AAI) que inscribieron a niños muy pequeños, niños y adolescentes

Sistema de AAI	Duración y diseño del estudio	Grupo de comparación/recopilación de datos al inicio en	Población	Inicio	Resultados glucémicos evaluados	Diferencia (entre grupos o respecto al inicio)
			Niños muy pequeños			
Medtronic 670 G <sup>190</sup>	Estudio de rama única, de 3 meses	Bomba o BAS al inicio	N = 46 Edad = 4.6±1.4 años	HbA1c 8.0±0.9 % TER 55.7±13.4 %	HbA1c 7.5±0.6 % TER 63.8±9.4 %	ΔHbA1c -0.5 % ΔTER +8.1 %
CamAPS <sup>81</sup>	Ensayo con grupos cruzados, aleatorizado, en dos períodos, de 16 semanas por tratamiento	LCH	N = 74 (N = 39 LCH y N = 35 BAS en el primer grupo) Edad 5.6±1.6 años	HbA1c 7.3±0.7 % TER 61.2±10.1 %	HbA1c 6.6±0.6 % TER 71.6±5.9 %	ΔHbA1c -0.4 % ΔTER +8.7 % (diferencias emparejadas)
		BAS			HbA1c 6.7±0.3 % TER 72.7±6.1 %	
Medtronic 670G <sup>89</sup>	Ensayo con grupos cruzados, aleatorizado, controlado, de 8 semanas por tratamiento	LCH	N = 18 Edad = 5.4±1.1 años	HbA1c 7.0±0.7 % TER 65.9±12.6 %	HbA1c 6.8±0.3 % TER 67.5±9.6 %	ΔHbA1c -0.3 % respecto al inicio ΔTER +6.8 % respecto al inicio
		BAS			HbA1c 6.8±0.3 % TER 67.5±9.6 %	
Omnipod 5 <sup>196</sup>	Estudio de rama única, de 3 meses	MID, bomba, BAS o LCH al inicio	N = 80 Edad = 4.7±1.0 años	HbA1c 7.4±1.0 % TER 57.2±15.3 %	HbA1c 6.9±0.7 % TER 68.1 ±9.0 %	ΔHbA1c -0.55 ΔTER +10.9 %
			Niños (6-13 años)*			
Medtronic 670 G <sup>195</sup>	Estudio de rama única, de 3 meses	Bomba o BAS al inicio	N = 105 Edad = 10.8±1.8 años	HbA1c 7.9±0.8 % TER 56.2±11.4 %	HbA1c 7.1±0.5 % TER 69.1±7.8 %	ΔHbA1c -0.4 % ΔTER +8.8 %
Medtronic 670G <sup>89</sup>	Ensayo con grupos cruzados, aleatorizado, controlado, de 8 semanas por tratamiento	LCH	N = 20 Edad = 11.6±1.7 años	HbA1c 7.7±0.9 % TER 55.1±11.6 %	HbA1c 7.1±0.5 % TER 69.1±7.8 %	ΔHbA1c -0.6 % respecto al inicio ΔTER +14 %
		BAS			HbA1c 7.5±0.7 % TER 53.9±14.1 %	
Omnipod 5 <sup>191</sup>	Estudio de rama única, de 3 meses	MID, bomba, BAS, LCH	N = 112 Edad = 10.3±2.2 años	HbA1c 7.67±0.95 % TER 52.5±15.6 %	HbA1c 6.99±0.63 % TER 68.0±8.1 %	ΔHbA1c -0.71 % ΔTER +15.6 %

**Tabla 3.**

Diabetes	Estudio	LCH	N	HbA1c	HbA1c n/c	ΔHbA1c n/c
DiabeLoop Generation 1 (DBLG1) <sup>188,269</sup>	Estudio con grupos cruzados, de 6 semanas (fase ambulatoria)	LCH	N = 17 Edad = 8.2±1.6 años	HbA1c 7.2±0.5% TER n/c	HbA1c n/c TER 66.2±1.5 %	ΔHbA1c n/c ΔTER +7.5 %
Tandem Control IQ <sup>185</sup>	ECA con grupo paralelo, de 16 semanas	BAS			HbA1c n/c TER 58.7±1.5 %	
		LCH	N = 78 Edad = 11.3±2.0 años	HbA1c 7.6±1.0% TER 53±17 %	HbA1c 7.0±0.8 % TER 67±10 %	ΔHbA1c -0.4 % ΔTER +11 %
		BAS	N = 23 Edad = 10.8±2.4 años	HbA1c 7.9±0.9% TER 51±16 %	HbA1c 7.6±0.9 % TER 55±13 %	
Adolescentes y adultos (>14 años)						
Medtronic 670G <sup>193,194</sup>	Estudio de rama única, de 3 meses	Bomba o BAS	N = 124 Edad = 21.7 años	HbA1c 7.4±0.9% TER 66.7 %±12.2 %	HbA1c 6.9±0.6 % TER 63.8 %±8.8 %	ΔHbA1c -0.5 % ΔTER +5.5 %
Medtronic 670G vs. LCHA <sup>186</sup>	Ensayo con grupos cruzados, aleatorizado, en dos períodos, de 12 semanas por tratamiento	LCHA	N = 30 Edad = 16.5±0.9 años	<b>Cohorte de adolescentes</b> HbA1c 7.7±0.84% TER 60.4 %±10.9 %	<b>Cohorte de adolescentes</b> HbA1c 7.1±0.6 % TER 67.2 %±8.2 %	<b>Cohorte de adolescentes</b> Desde el inicio ΔHbA1c -0.6 % ΔTER +6.8 %
			N = 113 Edad = 19±4 años	HbA1c 7.9±0.7% TER 63.8 % ±12 %	HbA1c 7.4±0.8 % TER 63.8 %±8 %	Desde el inicio ΔHbA1c -0.5% ΔTIR +10% Desde el inicio
Medtronic 780G <sup>192*</sup>	Ensayo con grupos cruzados, aleatorizado, en dos períodos, de 4 semanas por tratamiento	LCH (Medtronic 670G)			HbA1c 7.6±0.6 % TER 63.8 %±8 %	ΔHbA1c -0.3 % ΔTER +6 % Desde el inicio
		LCHA	N = 60 Edad = 23.5 años	HbA1c 7.6 TER 59.0±10.4	HbA1c n/c TER 70.4±8.1 %	ΔHbA1c n/c ΔTER +14.4 % (diferencia emparejada)
		SPGB			HbA1c n/c TER 57.0±11.7 %	

**Tabla 3.**

Medtronic 780G LCHA <sup>136</sup>	Estudio de rama única, de 3 meses	Inicio con bomba, BAS o LCH	N = 157 Edad = 38.3±17.6 años <b>Cohorte de adolescentes</b> N = 39 Edad = 16.2±2.1 años	HbA1c 7.5±0.8 % TER 68.8±10.5 % <b>Cohorte de adolescentes</b> HbA1c 7.6±0.8 % TER 62.4±9.9 %	HbA1c 7.0±0.5 % TER 74.5±6.9 % <b>Cohorte de adolescentes</b> HbA1c 7.1±0.6 % TER 72.7±5.6 %	ΔHbA1c -0.5 % ΔTER+5.7 % <b>Cohorte de adolescentes</b> ΔHbA1c -0.5 % ΔTER+10.4 %
Cambridge MPC (bomba) Medtronic 640G y sensor Enlite 3) <sup>133</sup>	Ensayo controlado y aleatorizado, de dos ramas, de 3 meses	LCH	N = 46 Edad: 22 (rango 13-36) años	HbA1c 8.0±0.6 % TER 52±10 %	HbA1c 7.4±0.6 % TER 65±8 %	ΔHbA1c -0.36 % ΔTER+10.8 %
Tandem Control IQ <sup>134</sup>	Ensayo controlado y aleatorizado, de 6 meses	BAS	N = 40 (control) Edad: 21 (rango 11-36) años	HbA1c 7.8±0.6 % TER 52±9 %	HbA1c 7.7±0.5 % TER 54±9 %	
Omnipod 5 <sup>131</sup>	Ensayo controlado y aleatorizado, de 3 meses	LCHA	N = 112 Edad = 33±16 años	HbA1c 7.4±0.96 % TER 61±17 %	HbA1c 7.06±0.79 % TER 71±12 %	ΔHbA1c -0.33 % ΔTER+11 %
Diabeloop Generation 1 (DBLG1) <sup>137</sup>	Ensayo con grupos cruzados, aleatorizado, en dos períodos, de 12 semanas por tratamiento	BAS	N = 56 Edad = 33±17 años	HbA1c 7.4±0.76 % TER 59±14 %	HbA1c 7.39±0.92 % TER 59±14 %	
	Estudio de rama única, de 3 meses	MID, bomba, BAS o LCH	N = 128 Edad = 36.9±13.9 años	HbA1c 7.16±0.86 % TER 64.7±16.6 %	HbA1c 6.78±0.68 % TER 73.9±11.0 %	ΔHbA1c -0.38 % ΔTER+9.3 %
	Ensayo con grupos cruzados, aleatorizado, en dos períodos, de 12 semanas por tratamiento	LCH	N = 63 Edad = 48.2±13.4 años	HbA1c 7.6±0.9 % TER n/c	ΔHbA1c desde el inicio -0.29 % TER 68.5±9.4 %	ΔHbA1c -0.15 % ΔTER+9.2 % (diferencia emparejada)
		BAS			ΔHbA1c desde el inicio -0.14 % TER 59.4±10.2 %	

LCH: lazo cerrado híbrido, LCHA: lazo cerrado híbrido avanzado, AAI: administración automática de insulina, MID: múltiples inyecciones diarias, BAS: bomba aumentada por sensor, SPGB: suspensión ante predicción de glucosa baja, TER: tiempo en el rango 3.9-10 mmol/l (70-180 mg/dl), HbA1c: hemoglobina A1c.

La ΔHbA1c y el ΔTER indican la diferencia respecto al inicio o entre grupos de HbA1c y tiempo en el rango de 3.9-10 mmol/l (70-180 mg/dl), respectivamente.  
 \* Para estudios que incluyeron a personas de 6-13 años pero que limitaron los datos por grupo etario, se incluyó la información en la tabla bajo Datos de adolescentes/adultos.

ninguno.<sup>148</sup> La hipoglucemia nocturna se redujo y no hubo aumentos en la HbA1c ni episodios de CAD.<sup>148</sup> Los estudios de observación del mundo real, que aprovecharon los datos subidos a CareLink, en el cual la edad era autoinformada y más de la mitad de los participantes era menor de 15 años, respaldaron las conclusiones del ECA que mostró los beneficios del sistema con SGB en comparación con la BAS.<sup>149</sup>

El posible riesgo de que ocurrieran cuadros de hiperglucemia o CAD debido a la suspensión de insulina en respuesta a lecturas imprecisas del sensor era una preocupación antes de la aprobación de los dispositivos con SGB. Esta preocupación se abordó en un estudio que suspendió la insulina durante 2 horas, durante la noche, de manera previamente programada, en personas en casa, siempre y cuando la glucosa previa a la hora de acostarse fuera  $<16.7$  mmol/l (300 mg/dl) y el betahidroxibutirato fuera  $<0.5$  mmol/l.<sup>150</sup> Se incluyeron en total 118 noches de suspensión y 131 noches sin suspensión.<sup>150</sup> Hubo una amplia variación en la glucemia en ayunas, pero los niveles promedio de glucosa en ayunas luego de las noches de suspensión fueron de solo 2.8 mmol/l (50 mg/dl) más altos que luego de las noches sin suspensión. Los niveles de betahidroxibutirato en sangre fueron levemente más altos en las mañanas posteriores a la suspensión de insulina, pero la diferencia no tuvo relevancia estadística.<sup>150</sup> Esto sugiere que la SGB es segura, incluso ante posibles lecturas imprecisas del sensor de glucosa.<sup>150</sup>

Si bien los tratamientos con bombas de insulina más avanzados ya están disponibles e incluyen los sistemas de SPGB y AAI que se describen a continuación, hay que tener presente que las bombas avanzadas no están disponibles en todos los países y que podrían no estar cubiertas por determinados planes de salud o de seguros. En tales circunstancias, donde están disponibles las bombas de insulina con SGB, se recomienda enfáticamente esta modalidad de administración de insulina antes que otros tipos de bombas. Los estudios han demostrado que el sistema con SGB es económico y que debe tenerse en cuenta en particular en casos de alto riesgo de hipoglucemia, sensibilidad deficiente a la hipoglucemia o miedo a la hipoglucemia, todo lo cual puede causar dificultades en el logro de los objetivos glucémicos.<sup>151-153</sup>

## 8. SISTEMAS CON SPGB

### 8.1 Mitigación de la hipoglucemia: beneficios de la suspensión ante predicción de glucosa baja

Los sistemas con SPGB interrumpen la administración de insulina basal para prevenir la hipoglucemia (Figura 1). Hay distintos sistemas disponibles; no obstante, no todos presentan evidencia publicada sobre uso exitoso y, por lo tanto, se recomienda usar solo los sistemas con datos revisados de pares publicados.<sup>154</sup> Los primeros prototipos de los sistemas con SPGB, que necesitaban tener al lado una computadora portátil, mostraban los beneficios de las interrupciones de insulina previstas<sup>155-157</sup> y resaltaban la seguridad de un sistema de SPGB, ya que la frecuencia de la cetosis matinal, definida como BHB  $>0.6$  mmol/l, no mostró diferencias entre el SPGB y la BAS.<sup>158,159</sup> Esto respalda el hecho de que no es necesario que las personas que usan sistemas con SPGB se hagan evaluaciones diarias

de cetonas. En cambio, hay que medir las cetonas cuando la glucosa está constantemente alta o en el entorno de una enfermedad; este es el mismo consejo que se le da a cualquier persona en tratamiento con bomba.

Los sistemas MiniMed™ 640G, 670G, 770G y 780G (Medtronic, Northridge, CA) ofrecen SPGB, que en estos sistemas interrumpe la administración de insulina si el sensor de glucosa predice que se llegará a 1.1 mmol/l (20 mg/dl) por encima del límite de glucosa previamente configurado en un plazo de 30 minutos. El sistema reanuda automáticamente la administración de insulina basal luego de la recuperación de la hipoglucemia, con una duración de suspensión mínima de 30 minutos y máxima de 120 minutos. En casos de hipoglucemia inducida en carácter experimental, y con índices basales aumentados, dentro de un entorno clínico, el sistema evitó la hipoglucemia la mayoría de las veces.<sup>160</sup> Se han llevado a cabo dos ECA con este sistema: uno de ellos (n = 100) mostró una reducción de los eventos de hipoglucemia con el uso de SPGB, pero este grupo tuvo una elevación simultánea del tiempo que se pasó dentro del rango de hiperglucemia, mientras que el otro ensayo (n = 154) mostró una reducción del tiempo transcurrido a  $<3.5$  mmol/l ( $<63$  mg/dl), sin deterioro de la glucemia, según mediciones de HbA1c, en el grupo de SPGB.<sup>161,162</sup>

El uso de datos subidos a CareLink, una evaluación de la vida real de niños menores de 15 años, demostró que los que tenían SPGB pasaron menos tiempo del día con el sensor de glucosa en el nivel 1 ( $<3.9$  mmol/l [ $<70$  mg/dl]) e hipoglucemia de nivel 2 ( $<3.0$  mmol/l [ $<54$  mg/dl]) en comparación con los que tenían BAS o SGB.<sup>149</sup> Un subgrupo de participantes que cambiaron de BAS a SPGB redujeron su índice mensual de eventos hipoglucémicos según el sensor a  $<3$  mmol/l ( $<54$  mg/dl) y  $<3.9$  mmol/l ( $<70$  mg/dl) un 49% y un 32%, respectivamente.<sup>149</sup>

La bomba de insulina Tandem t:slimX2 con tecnología Basal IQ™ (Tandem, San Diego, CA) es otro sistema de SPGB que integra el sensor Dexcom. Si bien el límite de suspensión está fijado en 4.4 mmol/l (80 mg/dl), la duración mínima de interrupción es de 5 minutos y la administración de insulina se reanuda después de cualquier aumento de los valores de glucosa captado por el sensor. Un ECA de este sistema descubrió que el uso de SPGB llevó a una reducción del 31% del tiempo del sensor a  $<3.9$  mmol/l ( $<70$  mg/dl).<sup>163</sup> Los datos de registros del mundo real de adultos que usaban los sistemas Tandem muestran una reducción considerable del tiempo por debajo del rango después de empezar con SPGB<sup>164</sup> y una reducción de riesgo del 45% para un tiempo de sensor de  $<3.9$  mmol/l ( $<70$  mg/dl) sin cambios en el promedio de glucosa.<sup>165</sup> Después de empezar con el sistema, los adultos con DT1 o cuidadores de menores reportaron más satisfacción con el dispositivo y menos impacto de la diabetes sobre la vida; estas conclusiones se mantuvieron durante los 6 meses de seguimiento.<sup>166</sup>

Un metaanálisis que incluyó datos de 493 niños en cinco ECA llegó a la conclusión de que existe evidencia de muy buena calidad respecto a que el SPGB es mejor que la BAS en la reducción del tiempo transcurrido en hipoglucemia e hipoglucemia nocturna.<sup>154</sup> Esto se logró sin aumentar el porcentaje de tiempo transcurrido en hiperglucemia ni los episodios de CAD.<sup>154</sup> Otro metaanálisis llegó a la conclusión de que el uso de SPGB durante la noche estuvo asociado con un riesgo 8.8% menor de hipoglucemia en comparación con no usar el SPGB durante la noche.<sup>167</sup>

**Tabla 4.** Abordaje CARES modificado para entender y optimizar el uso de la AAI.<sup>240</sup>

	Preguntas	Posibles implicancias
<b>Calcular</b>	<b>¿Cómo CALCULA el sistema la administración de insulina?</b> Identificar las funciones clave del algoritmo de administración de insulina (p. ej. tratamiento para un objetivo vs. tratamiento para llegar al rango)	
	¿Qué componentes de la administración de insulina están automatizados?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modulación de índices basales</li> <li>• Bolos de corrección automatizados</li> <li>• Identificación de comidas</li> </ul>
<b>Ajustar</b>	<b>¿Cómo puede el usuario AJUSTAR la administración de insulina?</b> ¿Qué parámetros se pueden AJUSTAR para personalizar la administración de insulina durante la automatización (p. ej. la optimización de los ajustes para cada sistema y grupo etario)?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporciones entre insulina y carbohidratos</li> <li>• Factores de corrección/de sensibilidad</li> <li>• Objetivos/puntos de calibración del sistema</li> <li>• Duración de la acción de la insulina</li> <li>• Índices basales</li> </ul>
	¿Qué parámetros son fijos?	Revisar las configuraciones que no afectan o no pueden alterarse durante la automatización.
	<b>¿Cuándo REVIERTE (o debe revertirse) el sistema a la administración de insulina por lazo abierto?</b>	
<b>Revertir</b>	¿Cuándo debe el usuario optar por <b>REVERTIR</b> a lazo abierto/sin automatizaciones?	Identificar ocasiones en las que el usuario debe <i>elegir revertir</i> a lazo abierto (cetosis, uso de esteroides).
	¿Cuándo pasará el sistema, por defecto, a lazo abierto/sin automatización?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar razones de <i>salidas obligadas por el sistema</i> a lazo abierto.</li> <li>• Buscar minimizar la frecuencia de estos eventos.</li> </ul>
<b>Educación</b>	<b>¿Cuáles son los factores importantes en cuanto a EDUCACIÓN sobre el sistema y para fijar las EXPECTATIVAS adecuadas?</b>	
	¿Cuáles son los puntos clave de la <b>EDUCACIÓN</b> para el dispositivo avanzado sobre diabetes?	Capacitación esencial (consejos y trucos, mejores prácticas, habilidades necesarias).
	¿Cuáles son las expectativas del usuario?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hablar sobre la frecuencia de uso del sensor y el tiempo que se prevé que dure la automatización</li> <li>• Crear metas personalizadas para objetivos de HbA1c y TER</li> <li>• Identificar las limitaciones del sistema (p. ej. glucemia posprandial)</li> </ul>
	¿Dónde pueden los usuarios y los médicos encontrar <b>EDUCACIÓN</b> adicional?	Identificar la fuente verificada de educación, que podría incluir las instancias desarrolladas por <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fabricantes</li> <li>• Asociaciones profesionales</li> <li>• Grupos académicos</li> <li>• Grupos de apoyo para la diabetes/Comunidades en línea</li> </ul>
<b>Sensor/Uso compartido</b>	<b>¿Qué SENSORES se emparejan con el sistema? ¿Cuáles son las capacidades de uso compartido?</b>	
	¿Cuáles son las características relevantes del <b>SENSOR</b> para cada uno de los emparejados?	Identificar la necesidad de calibración y los requisitos terapéuticos de glucemia, la duración del sensor hasta su desgaste, las características del transmisor.
	¿Cuáles son las capacidades de monitoreo remoto del sistema y el uso compartido de datos basado en la nube?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisar las opciones de uso compartido de datos</li> <li>• Definir la estrategia de uso de opciones compartidas según las necesidades individuales</li> <li>• Identificar las opciones de privacidad (si las hubiera)</li> </ul>

### 8.2 Consideraciones prácticas para BAS, SGB y SPGB

Para la integración de BAS, SGB y SPGB, es fundamental la adopción exitosa del tratamiento con sensor. Para ver evidencia sobre el tratamiento, consultar el Capítulo 16 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre tecnologías para la diabetes: vigilancia de la

glucosa. Entre otros temas que deben tenerse en cuenta al iniciar estos tratamientos se incluyen la frecuencia esperada de uso del sensor y el modo en que puede variar el tratamiento cuando ocurran descansos del tratamiento con sensor.<sup>168</sup> Esto podría ser de particular importancia en quienes usan sistemas que suspenden la administración de insulina,

ya que probablemente se necesiten cambios de conducta para mitigar el riesgo de hipoglucemia cuando no se esté usando el sistema.

Tanto con el sistema de SGB como con el de SPGB, se pueden configurar alarmas para cuando la bomba se suspenda. Aun así, hay que tener en cuenta la utilidad de estas alarmas. Por ejemplo: con los sistemas de SPGB diseñados para mitigar la hipoglucemia, una alerta de suspensión de insulina no indicaría la necesidad de intervención del usuario, por lo que la persona con diabetes podría percibirla como algo molesto o agobiante. En cambio, configurar alertas y alarmas accionables es fundamental, como configurar un límite de alerta bajo para poder usar carbohidratos de acción rápida para tratar la hipoglucemia. Además, con los sistemas de SGB hay que alentar a las personas con diabetes a permitir que el sistema trabaje durante toda la noche, pero si hubiera una alerta durante el día deberán consumir carbohidratos y reanudar la administración de insulina basal. Con un sistema de SPGB, si ocurriera un evento hipoglucémico a pesar de la suspensión de insulina, puede que sea necesario reducir la ingestión de carbohidratos a 5-10 gramos en comparación con las estrategias de tratamiento habituales para prevenir la hiperglucemia de rebote. El acceso a los datos de los dispositivos de diabetes es fundamental para los profesionales; estos informes permiten hacer análisis más refinados que se pueden usar para determinar la frecuencia de suspensión de la insulina y si es necesario o no hacer cambios en las dosis de insulina o en el tratamiento de la hipoglucemia.

## 9. AAI

Los sistemas de AAI, también denominados sistemas de páncreas artificial o de lazo cerrado (LC), ajustan la administración de insulina en respuesta a los datos del sensor de glucosa. La AAI es segura y eficaz en la reducción de la HbA1c y en el aumento del TER en niños, y se recomienda enfáticamente. Con la AAI también se han percibido mejoras en la calidad de vida de los niños con diabetes y sus cuidadores.

### 9.1 Abordajes de la AAI

Los sistemas de AAI constan de tres componentes: una bomba de insulina, un sensor de VCG y un algoritmo que determina la administración de insulina. Son varios los algoritmos sometidos a vastas pruebas: el proporcional, integral y derivativo (proportional integrative derivative, PID),<sup>169,170</sup> el control predictivo por modelo (model predictive control, MPC)<sup>171</sup> y la lógica difusa.<sup>172</sup> El PID altera la administración de insulina según la diferencia con la glucosa objetivo (proporcional), el área bajo la curva entre la glucosa medida y la objetivo (integral) y la tasa de variación de la glucosa medida (derivativo).<sup>173,174</sup> El MPC predice las concentraciones de glucosa durante una línea de tiempo predeterminada como base para la administración de insulina.<sup>175</sup> El controlador de lógica difusa modula la administración de insulina sobre la base de un juego de reglas que imita el razonamiento de los profesionales médicos especialistas en diabetes, el que a su vez se basa en el conocimiento médico común y en la experiencia del tratamiento tradicional.<sup>174</sup> Actualmente no hay un algoritmo “ideal”; las comparaciones entre distintos algoritmos de

control<sup>176-178</sup> se han visto obstaculizadas por los diseños experimentales heterogéneos.<sup>176</sup>

Además de los mecanismos de control, los sistemas de AAI tienen otras funciones que los diferencian. Los primeros estudios, exclusivamente de LC, demostraron fluctuaciones importantes de glucemia posprandial y condujeron a la aplicación de un abordaje “híbrido”, lo que significa que el usuario debe administrar bolos en forma manual para la ingestión de carbohidratos.<sup>170</sup> Con el lazo cerrado híbrido (LCH), solo se ajusta la administración de insulina basal sobre la base de los valores del sensor de glucosa. A partir de esto, los sistemas en lazo cerrado híbrido avanzado (LCHA) incorporan la corrección automática de bolos como parte de la administración de insulina modulada por algoritmo. Por lo tanto, la diferenciación entre la administración de insulina manual, o iniciada por el usuario, y la administración automática de insulina, podría ser más relevante que la categorización clásica de administración de insulina como basal o en bolo.

Los objetivos del sistema se fijan en una de dos maneras: un abordaje de tratamiento hasta alcanzar el objetivo, con un objetivo de glucosa único (p. ej. 5.8 mmol/l [105 mg/dl]) o un abordaje de tratamiento hasta llegar al rango (p. ej. 6.2-8.9 mmol/l [(112-160 mg/dl)]).<sup>174</sup>

### 9.2 Beneficios de la AAI

El rendimiento de la AAI se ha explorado en entornos controlados con altos niveles de supervisión en clínicas o en sitios de transición como hoteles y campamentos.<sup>179,180</sup> Estos ensayos mostraron con claridad un TER aumentado y una reducción simultánea del tiempo por debajo del rango, y condujeron a evaluaciones en el entorno del hogar.

Se han hecho algunos ensayos de estos dispositivos con pacientes ambulatorios, usando un diseño de ECA,<sup>181-189</sup> mientras que otros fueron ensayos de rama única.<sup>190-196</sup> Los ECA han demostrado la eficacia del LCH y del LCHA para lograr un aumento de ~10-15 % del TER (3.9-10 mmol/l, 70-180 mg/dl) cuando compararon el tratamiento con bomba convencional, BAS, SPGB o LCH con el LCHA.<sup>181,182,184-189,197</sup> Se observaron hallazgos similares en el TER respecto a los datos de los períodos de recopilación iniciales en los ensayos de rama única<sup>190,191,193-196,198</sup> (Tabla 3). Estos hallazgos son ciertos independientemente de la edad de los participantes; es importante mencionar que se demostraron beneficios de la AAI en niños muy pequeños, de 2-5 años de edad, en niños de 6-13 años de edad, en adolescentes y en adultos jóvenes (Tabla 3). Además del TER aumentado, los estudios más largos en pacientes ambulatorios también demostraron que el uso de la AAI llevó a una reducción simultánea de la HbA1c en 0.3-0.7 %.<sup>181,184-187,189-191,193-198</sup>

Un análisis a posteriori llevado a cabo en datos provenientes del Ensayo de control y complicaciones de la diabetes (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) demostró que un TER 10 % más bajo estaba estrechamente asociado con el riesgo de evolución de retinopatías y con la presencia de microalbúmina en la orina (índices de riesgo de 64 % y 40 %, respectivamente).<sup>35</sup> Es importante mencionar que estos datos derivaron de una prueba con pinchazo en el dedo de 7 puntos, llevada a cabo en horario diurno en el DCCT,

por lo que es posible que subestime el TER verdadero. No obstante, esto implicaría que la observación de un aumento del TER de ~10 % en ensayos clínicos recientes de sistemas de AAI reduciría los índices de complicaciones microvasculares en los jóvenes al usar estos sistemas.

### 9.3 Inicio de la AAI y persistencia con el uso del sistema

Históricamente, la determinación de los candidatos ideales para iniciar el uso de la tecnología para la diabetes se basó, en general, en el nivel de compromiso que tenga la persona con diabetes o, en el caso de los niños, el nivel de compromiso de sus cuidadores, con el manejo de la diabetes. El compromiso se puede demostrar haciendo una cantidad mínima de revisiones de glucosa por día, asistiendo a una determinada cantidad de consultas médicas por año o logrando un nivel de HbA1c objetivo como cálculo representativo estimado del cumplimiento del tratamiento.<sup>199</sup> Aun así, estos criterios no están basados en evidencia y podrían introducir un sesgo considerable en la determinación de quiénes serían candidatos adecuados y negar acceso a la tecnología a niños que podrían beneficiarse mucho. Este sesgo contribuye a las desigualdades percibidas respecto al acceso a los dispositivos. Los datos del ensayo fundamental para el registro Control IQ demostraron que, si bien todos los participantes de la cohorte de 14-71 años de edad tenían un mejor TER, quienes tenían una HbA1c >8.5 % al inicio tenían la mayor reducción del tiempo por encima del rango mientras que aquellos con HbA1c <6.5 % se beneficiaron principalmente por las reducciones del tiempo por debajo del rango.<sup>200</sup> Recientemente, los datos del sistema del Control IQ de la vida real provenientes de niños >6 años de edad mostraron que las personas con un índice de manejo de glucosa (IMG) inicial más alto, que calcula la concentración promedio de HbA1c sobre la base de los valores promedio de glucosa del sensor, presentan una mejoría considerable a lo largo del tiempo.<sup>201</sup> Los análisis de uso en la vida real del 670G en 14 899 usuarios (no se proporcionaron datos demográficos sobre la edad), demostraron que para quienes tenían un IMG <7 %, el TER mejoró levemente, de 76.1 % a 78.7 %, mientras que en el grupo cuyo IMG era >8 %, la mejoría fue más importante, de 34.7 % a 58.1 %.<sup>202</sup> Estos datos brindan evidencia convincente de que todas las personas con diabetes pueden beneficiarse de las tecnologías para la diabetes, y los profesionales no deben limitar el acceso a estos tratamientos. Además, deben defender la incorporación segura de estos tratamientos en el plan de manejo e impartir educación y apoyo para ayudar a los niños y a las familias a usar los dispositivos de manera constante y acorde a las instrucciones.

Una vez que haya comenzado el uso de la tecnología, es fundamental que se use de manera sistemática para tener éxito. Los usuarios han reportado que los abandonos obligados por el sistema (el usuario debe volver a usar configuraciones de bomba convencionales porque la automatización no está disponible) pueden provocar frustración al usuario y, a la larga, hacer que se deje de usar el dispositivo.<sup>203,204</sup> Un ensayo prospectivo de la vida real con el primer sistema de LCH y 80 participantes, 30 % de los cuales eran menores de 18 años, observó que más de la mitad de los participantes, a pesar de contar con la capacitación adecuada sobre el sistema, sufrieron interrupciones del sueño debido a las alarmas y al 40 % no les gustó la frecuencia de la reversión iniciada por el sistema

al lazo abierto de insulina.<sup>205</sup> Los sistemas de próxima generación se beneficiaron de la evolución constante, incorporaron sensores calibrados de fábrica y eliminaron varios abandonos. La necesidad de revertir a lazo abierto la dictan, sobre todo, las ocasiones en las que los datos del sensor no están disponibles. La evaluación en la vida real del uso del dispositivo ha demostrado tiempos de desgaste más largos, tanto con el Tandem t:slim X2 con Control-IQTM (Tandem, San Diego, CA) como con el sistema MiniMedTM 780G (Medtronic, Northridge, CA).<sup>206-208</sup> No obstante, es imprescindible que las personas con diabetes y sus familias tengan expectativas realistas respecto a lo que los dispositivos pueden y no pueden hacer y que reciban capacitación sobre el uso del sistema. Esto se repasa en detalle más adelante, en la sección sobre conducta.

### 9.4 Cuestionamiento de la necesidad de abordajes alternativos: insulina diluida y sistemas “DIY” (caseros)

#### 9.4.1 Insulina diluida

Antes de los ensayos recientes, se ha tenido en cuenta el uso de análogos de insulina de acción rápida diluidos para AAI para niños muy pequeños con el fin de reducir los errores de administración mecánica y permitir una absorción más constante debido al mayor volumen del depósito de insulina subcutáneo. Si bien varios estudios iniciales llevados a cabo en entornos controlados<sup>127-129</sup> mostraron una reducción de la variabilidad glucémica y menos riesgo de tiempo por debajo del rango con la insulina diluida,<sup>127</sup> un ECA posterior ambulatorio de 3 semanas de duración, llevado a cabo en niños de entre 1 y 7 años, no demostró ningún beneficio de la insulina diluida en comparación con un análogo de acción rápida U100 estándar.<sup>209</sup> Es importante mencionar que este estudio también resaltó que, en comparación con otras cohortes de edades, los niños muy pequeños tenían una mayor variabilidad día a día en cuanto a requisitos de insulina.<sup>210</sup> Esto respalda la recomendación de la adopción rápida de la AAI en esta población, ya que otros métodos de administración de insulina podrían no responder a los cambios constantes en las necesidades de insulina.<sup>210</sup>

#### 9.4.2 Sistemas de fuente abierta

En reconocimiento de las demoras inherentes al desarrollo de ensayos clínicos y la obtención de la aprobación regulatoria para nuevas tecnologías, la última década ha sido testigo de la creación de los sistemas de administración automática de insulina de fuente abierta. A través de una comunidad en línea, varios miles de personas con diabetes, y sus familias, han adoptado el abordaje DIY. Los estudios *in silico* (por simulación computacional) han demostrado la relativa seguridad del sistema, mediante simulaciones con una sobrestimación y subestimación de los bolos a la hora de comer y lo que podría ocurrir si se retrasaran los bolos.<sup>211</sup> Además, un estudio de observación prospectivo en la vida real, llevado a cabo con 558 usuarios, donde más de la mitad eran menores de 25 años, mostró mejoras del TER y reducciones en la incidencia de eventos hipoglucémicos graves con el uso del sistema, lo que sugiere que estos sistemas se pueden usar de manera segura y eficaz.<sup>212</sup> Como estos sistemas no tienen aprobación regulatoria, los profesionales de la salud deben ser cautos cuando recomienden estos dispositivos

prefiriéndolos antes que a los sistemas disponibles en el mercado. No obstante, cuando las personas con diabetes eligen usar un sistema de fuente abierta, una declaración de consenso sugiere que los profesionales deben respaldarlos.<sup>213</sup> Recientemente, un ECA llevado a cabo en personas de entre 7 y 70 años de edad que comparó el uso de una AAI de fuente abierta con un grupo de control que usaba VCG mostró un aumento del TER de 10 % en el grupo de AAI, lo que condujo a una diferencia ajustada entre grupos de 14 %.<sup>214</sup>

### 9.5 Estrategias adicionales para mejorar la administración automática de insulina

Las personas que usan AAI suelen experimentar hiperglucemia posprandial. Se han probado varias estrategias de mitigación. Los análogos de insulina de acción ultrarrápida no han demostrado beneficios clínicos en los ensayos de corta duración.<sup>215-217</sup> También se ha propuesto la administración de insulina intraperitoneal;<sup>218,219</sup> los estudios de corta duración mostraron un aumento del TER de 4.4-7.8 mmol/l (80-140 mg/dl).<sup>220</sup> Además, se probó la insulina inhalada junto con la AAI durante las comidas, y eso condujo a menos fluctuaciones glucémicas y a mejores niveles de glucosa posprandial; lo que justifica que se siga explorando esta estrategia.<sup>221</sup> Además de optimizar la glucemia, este abordaje podría reducir la hiperinsulinemia periférica de la administración de insulina subcutánea, lo que también podría reducir el riesgo de complicaciones macrovasculares.<sup>222-224</sup> Es preciso hacer estudios más prolongados y a mayor escala tanto de la administración de insulina peritoneal como de la insulina inhalada.

También se estudiaron los tratamientos complementarios, además de la insulino terapia, junto a la AAI, para mitigar las fluctuaciones de glucosa después de las comidas. Estos estudios demostrativos preliminares o de viabilidad a corto plazo sentaron las bases para el posible uso de agentes como la pramlintida, los análogos del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa.<sup>225-227</sup> Para terminar, el uso de un sistema de AAI de dos hormonas, que integre la infusión de insulina y glucagón, ha sido un ámbito de profundo interés cuyos ensayos primarios han arrojado resultados prometedores.<sup>228-232</sup> Con la aparición del glucagón líquido estable, se encuentran en proceso las pruebas de los sistemas para obtener la aprobación comercial.<sup>233</sup>

La adaptación a la actividad física sigue siendo problemática. Hay estudios que exploraron sistemas de dos hormonas, la reducción de los bolos antes de comer previo a una instancia de ejercicio, la administración de un refrigerio justo antes del ejercicio y la integración de señales alternativas, como monitores de frecuencia cardíaca, para detectar el ejercicio.<sup>234-238</sup>

### 9.6 Consideraciones prácticas para la AAI

Para garantizar el éxito con la adopción de la tecnología de AAI, será importante para los médicos contar con un marco que integre su uso. Se ha sugerido la estrategia "CARES" para ayudar a los médicos a conceptualizar la diferencia entre los sistemas de AAI.<sup>239,240</sup> El CARES puede ayudar a los médicos planteando cinco preguntas fundamentales en relación con la persona con diabetes y el dispositivo propuesto (Tabla 4).

Sería de enorme beneficio contar con herramientas para ayudar a

las personas con diabetes a comparar dispositivos junto a sus médicos. Entre algunos de los recursos se incluyen la guía del consumidor de la Asociación Americana de Diabetes (<https://consumerguide.diabetes.org>), Diabetes Wise (<https://diabeteswise.org/#/>) y el programa Panther (<https://www.pantherprogram.org>).

Es fundamental una capacitación sistemática de las personas que hacen la transición al lazo cerrado híbrido y al tratamiento con lazo cerrado híbrido avanzado.<sup>241-243</sup> Las personas con diabetes deben recibir orientación sobre los métodos para gestionar el ejercicio. Ver el Capítulo 14 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre ejercicio en niños y adolescentes con diabetes. Por lo general solo es necesario ingerir 5-10 gramos de carbohidratos para tratar una hipoglucemia leve con los sistemas de AAI y tal vez haya que reducir la cantidad en el contexto de la suspensión prolongada de la insulina basal con otros dispositivos.

## 10. CONSIDERACIONES CONDUCTUALES, PSICOSOCIALES Y EDUCATIVAS DE LOS DISPOSITIVOS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINA

La adopción y el uso sostenido de los dispositivos de administración de insulina están asociados con factores conductuales y psicosociales, incluyendo exigencias de autogestión, consideraciones emocionales, experiencias familiares y variables sociales. Tales factores podrían promover (p. ej. la participación y el apoyo de la familia) o ser obstáculos (p. ej. angustia por la diabetes) para el compromiso ideal con conductas de autogestión. El Capítulo 15 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre la atención psicológica de niños y adolescentes con diabetes tipo 1, y la Asociación Americana de Diabetes<sup>37</sup> destacan la importancia de atender las necesidades psicosociales de los jóvenes con diabetes y sus familias, lo que tiene implicancias para el uso óptimo de las tecnologías para la diabetes, incluyendo los dispositivos de administración de insulina.

Los jóvenes con DT1 que usan bombas de insulina tienden a experimentar beneficios en la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con los que usan MID.<sup>244,246</sup> También es posible que los padres y las madres tengan una mejor calidad de vida.<sup>247</sup> Entre los beneficios específicos percibidos del tratamiento con bomba se incluyen una mayor autonomía en el manejo de la diabetes, menos carga causada por la diabetes y más flexibilidad al comer.<sup>245, 248, 249</sup> No obstante, los factores psicosociales, como los síntomas depresivos, podrían aumentar el riesgo de suspensión del uso de la bomba.<sup>104</sup>

El miedo a la hipoglucemia es una preocupación común para las personas con diabetes y sus cuidadores.<sup>16</sup> Los sistemas de SGB podrían reducir este miedo, aunque los datos que hay son limitados. El ensayo TIME (sigla en inglés que hace referencia al momento de inicio de la vigilancia constante de la glucosa en diabetes pediátrica establecida) sobre VCG fue un ECA en varios centros cuyo objetivo principal era evaluar el impacto del inicio de la VCG en comparación con el inicio del tratamiento con bomba.<sup>250</sup> Un subestudio de exploración evaluó el miedo a la hipoglucemia usando la Encuesta de miedo a la hipoglucemia.<sup>251</sup> Los padres y madres y los niños mayores de 10 años

tuvieron una reducción considerable del miedo a la hipoglucemia después de 1 año de seguimiento; no obstante esto no estuvo relacionado con el cumplimiento de la VCG ni se obtuvieron datos respecto a si los participantes estaban usando la función de SGB.<sup>251</sup>

Las primeras investigaciones descubrieron que los jóvenes que eran posibles usuarios de sistemas de AAI consideraban que la confianza en el sistema era fundamental para adoptarlo; los niños y adolescentes hicieron énfasis en las preocupaciones relacionadas con el uso en la escuela y entre sus pares, mientras que las preocupaciones de padres y madres priorizaron la precisión y la garantía de que los sistemas estabilizaran los niveles de glucosa y redujeran el riesgo de complicaciones a largo plazo.<sup>252</sup> Los estudios de sistemas de LCH en entornos clínicos y de la vida real sugieren beneficios para la calidad de vida y el bienestar, incluyendo menos carga y angustia por la diabetes (en especial en torno a las comidas), menos miedo de hipoglucemia y preocupaciones sobre las fluctuaciones glucémicas, menos tiempo invertido en pensar en la diabetes y más satisfacción con el tratamiento.<sup>245,253-257</sup> También se indicó que se percibieron mejoras en el sueño, tanto en los jóvenes como en sus padres y madres.<sup>257,258</sup>

No obstante, se ha estimado que hay una suspensión del dispositivo de AAI en hasta un 30 % de los jóvenes.<sup>203,204</sup> Se han identificado obstáculos psicosociales y conductuales para el uso, incluyendo que los dispositivos no funcionen “sin intervención” tanto como se preveía, una percepción de que da mucho trabajo mantener la función de la AAI, preocupaciones respecto a la precisión y desconfianza en los dispositivos, la inconformidad con el tamaño/la apariencia del uso de varios dispositivos, molestias físicas, limitaciones de uso durante la actividad física o durante el baño, limitaciones en el acceso remoto al monitoreo para los padres, frustraciones con fallas técnicas y dificultades para cumplir con la calibración necesaria para algunos dispositivos.<sup>255,259,260</sup> Los dispositivos de AAI que usan VCG calibrados de fábrica y que eliminan o minimizan la necesidad de revisiones de glucemia con un glucómetro, podrían reducir la carga asociada con los dispositivos de AAI y mejorar la sostenibilidad de su uso, en especial entre los jóvenes.<sup>261</sup>

La evidencia de la investigación cualitativa y de las encuestas autorrespondidas sugieren que los cuidadores están motivados para que sus hijos usen sistemas de AAI, sobre todo para mejorar los resultados glucémicos, aliviar la carga de la atención de la diabetes y mejorar el sueño.<sup>213,262</sup> Por todo eso, es probable que los cuidadores y los jóvenes tengan altas expectativas respecto a que los sistemas de AAI reduzcan drásticamente, o eliminen, la necesidad de conductas de autogestión de la diabetes. Hasta el momento, esta es una expectativa poco realista, ya que todos los sistemas de AAI disponibles requieren que los usuarios informen los carbohidratos que ingieren, administren bolos a la hora de comer y respondan a las alertas del sistema. La evidencia sugiere que los jóvenes con HbA1c más alta y más efectos negativos relacionados con la autogestión de la diabetes podrían tener expectativas más positivas respecto al uso de un dispositivo de AAI.<sup>263</sup> Además, tener menos conocimiento sobre los dispositivos de AAI podría generar expectativas excesivamente optimistas y un mayor riesgo de inconformidad con el dispositivo.<sup>255</sup> Por consiguiente, es fundamental que los equipos de atención de la diabetes evalúen las expectativas, eduquen a jóvenes y cuidadores sobre las expectativas

para estos sistemas y proporcionen remisiones ante cualquier necesidad psicosocial que pudiera ser un obstáculo para el uso óptimo del dispositivo.

La educación y la capacitación sobre el dispositivo son importantes para garantizar el uso adecuado de los dispositivos de bomba de insulina y para promover el uso sostenido y el éxito constante del dispositivo.<sup>242,243,264,265</sup> En cuanto a los dispositivos de AAI, se recomienda contar con un programa de capacitación estructurada para los usuarios nuevos, con seguimientos frecuentes, para así optimizar el uso del dispositivo. El programa de capacitación debe hacer énfasis en la educación sobre los elementos básicos del uso de la VCG, las tareas necesarias en la autogestión de la diabetes para optimizar el dispositivo (como administrar bolos antes de comer) y la resolución de problemas comunes para cada dispositivo específico. Es imprescindible que los usuarios entiendan los principios de seguridad del manejo de la hiperglucemia persistente y del fallo en el sitio de infusión (es decir, cuándo revisarse las cetonas, cuándo cambiar el sitio de infusión o cuándo administrarse insulina por inyección). Estos principios son fundamentales para el uso seguro de cualquier tratamiento con bomba de insulina para evitar la CAD y se pueden aplicar de la misma manera en el uso de tecnologías de administración de insulina avanzadas. Los usuarios que suspenden el uso de los dispositivos de LCH/AAI tienen más probabilidades de hacerlo durante los primeros tres meses de uso.<sup>203,204</sup> Por lo tanto, es útil hacer un seguimiento dentro del primer mes de uso para evaluar el uso del sistema y las tendencias de glucosa, para que el profesional o el educador en diabetes tengan la oportunidad de detectar pronto cualquier desafío que pudiera estar enfrentando el usuario, además de brindar una oportunidad de reeducación específica, que ayude al usuario a superar los obstáculos y mejorar los resultados. Además, los jóvenes podrían beneficiarse de los ajustes efectuados a cualquiera de las configuraciones modificables de las bombas (p. ej. las proporciones entre insulina y carbohidratos) para mejorar los resultados glucémicos durante la transición de MID o de una bomba de insulina convencional a la AAI, y una consulta de seguimiento durante el primer mes brinda al profesional una oportunidad de hacer dichos cambios.

En resumen, la evidencia actual apunta a que el uso de bombas de insulina, incluyendo bombas de insulina convencionales, y sistemas de BAS, SGB, SPGB y AAI, aporta beneficios psicosociales y de calidad de vida. A medida que la tecnología de las bombas de insulina sigue avanzando y ofrece oportunidades de mejores resultados glucémicos, se están investigando activamente las intervenciones para reducir los obstáculos para el uso de la tecnología.<sup>39</sup> No obstante, se necesita una investigación más traducible al ámbito clínico, dirigida a las necesidades y experiencias de la población pediátrica, sobre las mejores formas de eliminar los obstáculos para la adopción de los dispositivos y las tecnologías de administración de insulina y evitar el abandono de su uso.

### 10.1 Consideraciones prácticas sobre los aspectos conductuales, psicosociales y educativos de los dispositivos de administración de insulina

Cuando se incorpora la tecnología para la diabetes en la atención de jóvenes con diabetes, hay que informar a las familias de todos los

origenes sobre todo el espectro de dispositivos de administración de insulina, desde las bombas convencionales hasta los sistemas de AAI. Los médicos deben describir el uso de los dispositivos de administración de insulina y las tecnologías para la diabetes como una opción que puede ser buena para muchos jóvenes y familias; impartir educación y alentar a los jóvenes y las familias a consultar los sitios web validados y los materiales de información sobre los dispositivos. Además, es fundamental que el equipo de diabetes recomiende la tecnología de dispositivos más avanzada en la que la persona con diabetes esté interesada y que no haga suposiciones sobre el interés o la capacidad. Los médicos deben abstenerse de hacer que los jóvenes y las familias se “ganen” el derecho a usar dispositivos (p. ej. llegar a un determinado nivel de hemoglobina HbA1c antes de pensar en empezar a usar un dispositivo). Si los pagadores o las compañías aseguradoras exigen registros u otros documentos antes de aprobar el dispositivo, hay que comunicárselo directamente a la familia y explicar que no es un requisito de la práctica de la atención de la diabetes.

La evaluación de los obstáculos para adoptar y usar el dispositivo debe ser parte de la práctica clínica de rutina. Los proveedores deben procurar trabajar junto al joven y a su familia en las maneras de eliminar obstáculos y aumentar los factores que faciliten el uso del dispositivo. Esto podría requerir de una remisión a un profesional de atención psicológica que pueda enseñar habilidades de resolución de problemas y otras estrategias conductuales que respalden la adopción y el uso sostenido del dispositivo.<sup>266</sup>

#### 10.1.1 Fijación de expectativas realistas

Con la integración de cualquier tecnología para la diabetes, es fundamental que las personas con diabetes y sus familias entiendan lo que dispositivos pueden y no pueden hacer. Es indispensable asegurarse de que tengan expectativas realistas en cuanto a los resultados glucémicos y al esfuerzo necesario para usar las tecnologías de manera exitosa. Esto podría ser de particular importancia en quienes tienen una glucemia subóptima, quienes hayan tenido obstáculos para comprometerse con el plan de tratamiento actual o quienes hayan tenido más preocupaciones de agotamiento o problemas de estado de ánimo.

Cuando se atraviesa una transición a un sistema de AAI, hay que advertir a las personas con diabetes y sus cuidadores que si bien la glucemia mejorará, es de esperar que haya cierta variabilidad. Tal como queda demostrado en los ensayos clínicos, se prevé que las mejoras de la glucemia nocturna sean las más importantes. Los jóvenes con diabetes y sus familias deben entender que las fluctuaciones de glucosa seguirán ocurriendo, en especial después de las comidas, y que las personas con diabetes necesitarán recibir bolos a la hora de comer para alcanzar los objetivos glucémicos. Para terminar, en la transición a nuevos dispositivos los usuarios deben estar preparados para tener un período de ajuste de al menos un mes. Además de que la persona con diabetes y sus cuidadores deben aclimatarse al uso del nuevo sistema de administración de insulina, los cambios en el total diario de dosis de insulina pueden influir en el modo en que funciona el algoritmo; por ejemplo, los parámetros de administración de insulina, en algunos sistemas, están vinculados con el total de dosis diaria, y la alteración de los requisitos de insulina afectarán sin

que se note a los sistemas con capacidad de adaptación. Además, en general es necesario hacer ajustes de la configuración de la bomba modificable, en especial la proporción entre insulina y carbohidratos, para optimizar los resultados glucémicos.

#### 10.1.2 Componentes fundamentales de la capacitación

La capacitación estandarizada es fundamental. Hay que repasar tres temas generales: 1. Elementos básicos del uso del dispositivo, 2. Educación sobre VCG y 3. Estrategias de resolución de la hiperglucemia y otros problemas. Con cada dispositivo de administración de insulina, las personas con diabetes y sus familias deben recibir capacitación sobre los elementos básicos de uso del dispositivo, así como también sobre las funciones exclusivas del dispositivo (p. ej. funciones para el sueño o el ejercicio en sistemas de AAI o índices basales temporales para bombas y BAS). La educación sobre VCG será el pilar de la atención con cualquier sistema que pueda alterar la administración de insulina sobre la base de los valores del sensor de glucosa. Para tener éxito con los sistemas BAS, SGB, SPGB y AAI, es preciso aplicar sistemáticamente la VCG. La conversación sobre cualquier desafío identificado para usar la VCG (p. ej. fatiga por alarmas, irritación de la piel, uso irregular) y las soluciones para los problemas será fundamental para minimizar el riesgo de dejar de usar el dispositivo. Tal como ocurre con todas las insulinas que se administran por vía subcutánea, existe un riesgo de falla del juego de infusión, lo que puede provocar una hiperglucemia persistente y CAD. Para minimizar este riesgo, hay que advertir a los usuarios que revisen sus cetonas si tienen hiperglucemia persistente, cambien el juego de infusión y se apliquen una inyección de insulina con una pluma o una jeringa. Ver el Capítulo 12 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre manejo de días de enfermedad en niños y adolescentes con diabetes. Los médicos deben revisar los problemas más comunes que probablemente enfrenten los jóvenes y sus familias y proporcionar un marco de resolución de problemas. Además, los usuarios deben poder llamar a los fabricantes del dispositivo para obtener asistencia técnica adicional. Esto requiere que los fabricantes contraten a personal capacitado para contestar esas llamadas y que trabajen con los usuarios, quienes pueden tener niveles variados de habilidad numérica y de alfabetización.

Los médicos deben alentar a las familias a usar la AAI tal como se indica para obtener los mejores resultados. Hay que advertir a los usuarios que no intenten “engañar” al sistema, y alentarlos a “trabajar con él y no contra él”. Por ejemplo, los jóvenes con diabetes y sus familias solo deben avisar la ingesta de alimentos ingresando las cantidades de carbohidratos si la persona con diabetes realmente va a comerlos, y seguir las recomendaciones de la calculadora de bolos. Los aumentos en la administración de insulina dispuestos por los algoritmos de AAI se incorporan en los cálculos de insulina a bordo y se restan de los cálculos de las dosis de los bolos. Desactivar la calculadora de bolos para administrar más insulina de lo recomendado podría generar hipoglucemia, porque es posible que el usuario no sea consciente de que puede haber mucha insulina a bordo proveniente de la administración automática de insulina. Hay que aconsejar a las familias que confíen en el sistema; si se les asegura que cuentan con las habilidades necesarias para manejar una hiperglucemia o una hipoglucemia imprevistas, eso

ayudará a que se sientan más cómodos mientras desarrollan esta confianza. Por último, hay que alentar a las familias a hablar con su equipo de diabetes si tuvieran alguna inquietud respecto a cómo está funcionando el algoritmo o si observan patrones altos o bajos de glucemia que pudieran indicar la necesidad de ajustar los parámetros modificables de la bomba (p. ej. la proporción entre insulina y carbohidratos, el factor de corrección) o modificaciones conductuales (p. ej. bolos antes de comer) para mejorar los resultados glucémicos.

Si se reportan o identifican necesidades psicosociales, remitir a un profesional de atención psicológica.<sup>267</sup> Para obtener más información, ver el Capítulo 15 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre atención psicológica de niños y adolescentes con diabetes tipo 1.

## 11. CONCLUSIÓN

Tal como nuestras vidas cotidianas han cambiado muchísimo con la incorporación de nuevas tecnologías, lo que incluye computadoras, teléfonos inteligentes y el aumento de la conectividad de los dispositivos, la revolución tecnológica ha tenido un enorme efecto sobre el manejo de la diabetes y, en especial, sobre los modos de administración de insulina. Es razonable esperar que en los próximos años haya un crecimiento importante en este aspecto de la atención de la diabetes y que estas soluciones mecánicas permitan a las personas con diabetes y a sus familias una mejor capacidad de lograr los objetivos glucémicos a la vez de reducir la carga de la atención de la diabetes. Con la incorporación de la administración de insulina más fisiológica que permiten los sistemas de AAI, es posible que el rango de los niveles de glucosa que actualmente definen el rango meta, específicamente 3.9-10 mmol/l (70-180 mg/dl) se puedan ajustar aún más (p. ej. 3.9-7.8 mmol/l [70-140 mg/dl]). Los datos de las personas sin diabetes resaltan la exquisita regulación que permite la producción de insulina endógena, con un promedio de glucosa de 5.4-5.5 mmol/l (98-99 mg/dl) y 96 % del tiempo que transcurre en este rango meta más ajustado.<sup>268</sup> La verdadera prueba de las nuevas tecnologías será ver cómo pueden reducir la variabilidad glucémica a la vez que logran un mayor TER y mejoran la calidad de vida. Los médicos deben buscar métodos para permanecer al día con los nuevos desarrollos tecnológicos, para optimizar su adopción y su uso. La incorporación de la tecnología en la atención clínica también requerirá que se entienda la relación entre costo y beneficio de los tratamientos para justificar la cobertura de los pagadores. En efecto, como muchas de estas tecnologías son caras, una mayor comprensión de la economía de la salud y las políticas y regulaciones relevantes proporcionarán información valiosa a las personas con diabetes, los médicos y los pagadores.

Este capítulo ha revisado evidencia sobre los dispositivos de administración de insulina en los niños, adolescentes y adultos jóvenes, con el objetivo de brindar consejos y plantear abordajes prácticos para su uso. Se prevén actualizaciones en este ámbito de investigación y práctica de rápida evolución.

**Colaboraciones de los autores:** JLS revisó la bibliografía, hizo borradores de algunas secciones de las guías, supervisó la realización del primer borrador de las guías y editó el manuscrito. MS, TD, LR, TB, AG, JV, MEH y CB revisaron la bibliografía, proporcionaron borradores de algunas secciones y editaron el manuscrito. LAD resumió las guías, revisó la bibliografía, editó el manuscrito y se desempeñó como autor principal. Los autores desean expresar su gratitud por la ayuda a nivel editorial de la Dra. Leena Priyambada.

## Referencias:

- Adolfsson P, Ziegler R, Hanas R. Continuous subcutaneous insulin infusion: Special needs for children. *Pediatric diabetes*. Jun 2017;18(4):255-261. doi:10.1111/pedi.12491
- Danne T, Battelino T, Kordonouri O, et al. A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries. *Pediatric diabetes*. Dec 2005;6(4):193-8. doi:10.1111/j.1399-543X.2005.00131.x
- Bode BW, Kaufman FR, Vint N. An Expert Opinion on Advanced Insulin Pump Use in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Mar 2017;19(3):145-154. doi:10.1089/dia.2016.0354
- Alemzadeh R, Hoffmann RG, Dasgupta M, Parton E. Development of optimal kids insulin dosing system formulas for young children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes technology & therapeutics*. May 2012;14(5):418-22. doi:10.1089/dia.2011.0184
- Hanas R, Adolfsson P. Bolus Calculator Settings in Well-Controlled Prepubertal Children Using Insulin Pumps Are Characterized by Low Insulin to Carbohydrate Ratios and Short Duration of Insulin Action Time. *Journal of diabetes science and technology*. Mar 2017;11(2):247-252. doi:10.1177/1932296816661348
- 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*. Jul 2013;36(7):2035-7. doi:10.2337/dc12-1959
- McKnight JA, Wild SH, Lamb MJ, et al. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. *Diabet Med*. Aug 2015;32(8):1036-50. doi:10.1111/dme.12676
- Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes technology & therapeutics*. Feb 2019;21(2):66-72. doi:10.1089/dia.2018.0384
- Anderzen J, Hermann JM, Samuelsson U, et al. International benchmarking in type 1 diabetes: Large difference in childhood HbA1c between eight high-income countries but similar rise during adolescence-A quality registry study. *Pediatric diabetes*. Jun 2020;21(4):621-627. doi:10.1111/pedi.13014
- Hermann JM, Miller KM, Hofer SE, et al. The Transatlantic HbA1c gap: differences in glycaemic control across the lifespan between people included in the US T1D Exchange Registry and those included in the German/Austrian DPV registry. *Diabet Med*. May 2020;37(5):848-855. doi:10.1111/dme.14148
- Miller KM, Beck RW, Foster NC, Maahs DM. HbA1c Levels in Type 1 Diabetes from Early Childhood to Older Adults: A Deeper Dive into the Influence of Technology and Socioeconomic Status on HbA1c in the T1D Exchange Clinic Registry Findings. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 2020;22(9):645-650. doi:10.1089/dia.2019.0393
- Cengiz E, Xing D, Wong JC, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatric diabetes*. Sep 2013;14(6):447-54. doi:10.1111/pedi.12030
- Haynes A, Hermann JM, Miller KM, et al. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatric diabetes*. Nov 2017;18(7):643-650. doi:10.1111/pedi.12477
- Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*. Oct 10 2017;318(14):1358-1366. doi:10.1001/jama.2017.13994
- O'Connell SM, Cooper MN, Bulsara MK, Davis EA, Jones TW. Reducing rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children and adolescents with type 1 diabetes over the decade 2000-2009. *Diabetes Care*. Nov 2011;34(11):2379-80. doi:10.2337/dc11-0748
- Jensen MV, Broadley M, Speight J, et al. The impact of hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes on parental quality of life and related outcomes: A systematic review. *Pediatric diabetes*. Jan 3 2022;doi:10.1111/pedi.13308
- Haynes A, Hermann JM, Clapin H, et al. Decreasing Trends in Mean HbA1c Are Not Associated With Increasing Rates of Severe Hypoglycemia in Children: A Longitudinal Analysis of Two Contemporary Population-Based Pediatric Type 1 Diabetes Registries From Australia and Germany/Austria Between 1995 and 2016. *Diabetes Care*. Sep 2019;42(9):1630-1636. doi:10.2337/dc18-2448
- DeSalvo DJ, Miller KM, Hermann JM, et al. Continuous glucose monitoring and glycemic control among youth with type 1 diabetes: International comparison from the T1D Exchange and DPV Initiative. *Pediatric diabetes*. Jun 20 2018;doi:10.1111/pedi.12711
- Miller KM, Hermann J, Foster N, et al. Longitudinal Changes in Continuous Glucose Monitoring Use Among Individuals With Type 1 Diabetes: International Comparison in the German and Austrian DPV and U.S. T1D Exchange Registries. *Diabetes Care*. Jan 2020;43(1):e1-e2. doi:10.2337/dc19-1214
- Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, et al. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. *Diabetologia*. Jan 2016;59(1):87-91. doi:10.1007/s00125-015-3790-6
- Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, et al. Reduction in Diabetic Ketoacidosis and Severe Hypoglycemia in Pediatric Type 1 Diabetes During the First Year of Continuous Glucose Monitoring: A Multicenter Analysis of 3,553 Subjects From the DPV Registry. *Diabetes Care*. Mar 2020;43(3):e40-e42. doi:10.2337/dc19-1358
- Gerhardsson P, Schwandt A, Witsch M, et al. The SWEET Project 10-Year Benchmarking in 19 Countries Worldwide Is Associated with Improved HbA1c and Increased Use of Diabetes Technology in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Jul 2021;23(7):491-499. doi:10.1089/dia.2020.0618
- Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, et al. Glycemic Outcome Associated With Insulin Pump and Glucose Sensor Use in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Data From the International Pediatric Registry SWEET. *Diabetes Care*. May 2021;44(5):1176-1184. doi:10.2337/dc20-1674
- Addala A, Auzanneau M, Miller K, et al. A Decade of Disparities in Diabetes Technology Use and HbA1c in Pediatric Type 1 Diabetes: A Transatlantic Comparison. *Diabetes Care*. Jan 2021;44(1):133-140. doi:10.2337/dc20-0257
- O'Connor MR, Carlin K, Coker T, Zierler B, Pihoker C. Disparities in Insulin Pump Therapy Persist in Youth With Type 1 Diabetes Despite Rising Overall Pump Use Rates. *J Pediatr Nurs*. Jan - Feb 2019;44:16-21. doi:10.1016/j.pedn.2018.10.005
- Mönkemöller K, Müller-Godeffroy E, Lilienthal E, et al. The association between socio-economic status and diabetes care and outcome in children with diabetes type 1 in Germany: The DIAS study (diabetes and social disparities). *Pediatric diabetes*. Aug 2019;20(5):637-644. doi:10.1111/pedi.12847
- Majidi S, Ebekozien O, Noor N, et al. Inequities in Health Outcomes in Children and Adults With Type 1 Diabetes: Data From the T1D Exchange Quality Improvement Collaborative. *Clin Diabetes*. Jul 2021;39(3):278-283. doi:10.2337/cd21-0028
- Lipman TH, Smith JA, Patil O, Willi SM, Hawkes CP. Racial disparities in treatment and outcomes of children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. Mar 2021;22(2):241-248. doi:10.1111/pedi.13139
- Lipman TH, Hawkes CP. Racial and Socioeconomic Disparities in Pediatric Type 1 Diabetes: Time for a Paradigm Shift in Approach. *Diabetes Care*. Jan 2021;44(1):14-16. doi:10.2337/dci20-0048
- Dos Santos TJ, Donado Campos JM, Argente J, Rodríguez-Artalejo F. Effectiveness and equity of continuous subcutaneous insulin infusions in pediatric type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Diabetes Res Clin Pract*. Feb 2021;172:108643. doi:10.1016/j.diabres.2020.108643
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. Aug 2019;42(8):1593-1603. doi:10.2337/dci19-0028
- Agiostратidou G, Anhalt H, Ball D, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care*. Dec 2017;40(12):1622-1630. doi:10.2337/dc17-1624
- Petersson J, Åkesson K, Sundberg F, Särnblad S. Translating glycated hemoglobin A1c into time spent in glucose target range: A multicenter

- study. *Pediatric diabetes*. May 2019;20(3):339-344. doi:10.1111/pedi.12817
34. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Feb 2019;21(2):81-85. doi:10.1089/dia.2018.0310
  35. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. Mar 2019;42(3):400-405. doi:10.2337/dc18-1444
  36. Whittemore R, Jaser S, Chao A, Jang M, Grey M. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review. *Diabetes Educ*. Jul-Aug 2012;38(4):562-79. doi:10.1177/0145721712445216
  37. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. Dec 2016;39(12):2126-2140. doi:10.2337/dc16-2053
  38. Naranjo D, Tanenbaum ML, Iturralde E, Hood KK. Diabetes Technology: Uptake, Outcomes, Barriers, and the Intersection With Distress. *Journal of diabetes science and technology*. Jul 2016;10(4):852-8. doi:10.1177/1932296816650900
  39. Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, Naranjo D, Bensen R, Hood KK. Diabetes Device Use in Adults With Type 1 Diabetes: Barriers to Uptake and Potential Intervention Targets. *Diabetes Care*. Feb 2017;40(2):181-187. doi:10.2337/dc16-1536
  40. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatric diabetes*. Oct 2018;19 Suppl 27:302-325. doi:10.1111/pedi.12731
  41. Venekamp WJ, Kerr L, Dowsett SA, et al. Functionality and acceptability of a new electronic insulin injection pen with a memory feature. *Curr Med Res Opin*. Feb 2006;22(2):315-25. doi:10.1185/030079906x80477
  42. Olsen BS, Lilleøre SK, Korsholm CN, Kracht T. Novopen Echo® for the delivery of insulin: a comparison of usability, functionality and preference among pediatric subjects, their parents, and health care professionals. *Journal of diabetes science and technology*. Nov 1 2010;4(6):1468-75. doi:10.1177/193229681000400622
  43. Guo X, Somnavilla B, Vanterpool G, Qvist M, Bethien M, Lilleøre SK. Evaluation of a new durable insulin pen with memory function among people with diabetes and healthcare professionals. *Expert Opin Drug Deliv*. Apr 2012;9(4):355-6. doi:10.1517/17425247.2012.671808
  44. Klausmann G, Hramiak I, Qvist M, Mikkelsen KH, Guo X. Evaluation of preference for a novel durable insulin pen with memory function among patients with diabetes and health care professionals. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:285-92. doi:10.2147/ppa.s41929
  45. Danne T, Forst T, Deinhard J, Rose L, Moennig E, Haupt A. No effect of insulin pen with memory function on glycemic control in a patient cohort with poorly controlled type 1 diabetes: a randomized open-label study. *Journal of diabetes science and technology*. Nov 1 2012;6(6):1392-7. doi:10.1177/193229681200600619
  46. Adolfsson P, Veijola R, Huot C, Hansen HD, Lademann JB, Phillip M. Safety and patient perception of an insulin pen with simple memory function for children and adolescents with type 1 diabetes—the REMIND study. *Curr Med Res Opin*. Sep 2012;28(9):1455-63. doi:10.1185/03007995.2012.698258
  47. Gomez-Peralta F, Abreu C, Gomez-Rodriguez S, Ruiz L. Insulclock: A Novel Insulin Delivery Optimization and Tracking System. *Diabetes technology & therapeutics*. Apr 2019;21(4):209-214. doi:10.1089/dia.2018.0361
  48. Munshi MN, Slyne C, Greenberg JM, et al. Nonadherence to Insulin Therapy Detected by Bluetooth-Enabled Pen Cap Is Associated With Poor Glycemic Control. *Diabetes care*. Jun 2019;42(6):1129-1131. doi:10.2337/dc18-1631
  49. Toschi E, Slyne C, Greenberg JM, et al. Examining the Relationship Between Pre- and Postprandial Glucose Levels and Insulin Bolus Timing Using Bluetooth-Enabled Insulin Pen Cap Technology and Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes technology & therapeutics*. Jan 2020;22(1):19-24. doi:10.1089/dia.2019.0186
  50. Jendle J, Ericsson Å, Gundgaard J, Møller JB, Valentine WJ, Hunt B. Smart Insulin Pens are Associated with Improved Clinical Outcomes at Lower Cost Versus Standard-of-Care Treatment of Type 1 Diabetes in Sweden: A Cost-Effectiveness Analysis. *Diabetes Ther*. Jan 2021;12(1):373-388. doi:10.1007/s13300-020-00980-1
  51. Tamborlane WV, Sherwin RS, Genel M, Felig P. Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *N Engl J Med*. Mar 15 1979;300(11):573-8. doi:10.1056/NEJM197903153001101
  52. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J*. Jan 28 1978;1(6107):204-7.
  53. Pickup JC, Keen H, Stevenson RW, et al. Insulin via continuous subcutaneous infusion. *Lancet*. Nov 4 1978;2(8097):988-9.
  54. Ahern JA, Boland EA, Doane R, et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatric diabetes*. Mar 2002;3(1):10-5. doi:10.1034/j.1399-5448.2002.30103.x
  55. Saha ME, Huupponen T, Mikael K, Juuti M, Komulainen J. Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Jul-Aug 2002;15(7):1005-10.
  56. Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. Oct 2002;141(4):490-5. doi:10.1067/mpd.2002.127500
  57. Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. Clinical Trial Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *J Pediatr*. Dec 2003;143(6):796-801. doi:10.1067/S0022-3476(03)00579-1
  58. Sulli N, Shashaj B. Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus: decreased HbA1c with low risk of hypoglycemia. Clinical Trial. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Mar 2003;16(3):393-9.
  59. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Apr 2003;26(4):1142-6.
  60. Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatric diabetes*. Feb 2006;7(1):25-31. doi:10.1111/j.1399-543X.2006.00145.x
  61. Sulli N, Shashaj B. Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with Type 1 diabetes: a 4-year follow-up. *Diabet Med*. Aug 2006;23(8):900-6. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01935.x
  62. Jeha GS, Karaviti LP, Anderson B, et al. Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2005;7(6):876-84. doi:10.1089/dia.2005.7.876
  63. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, Mowry CJ, Chase HP. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *Pediatrics*. Feb 2001;107(2):351-6.
  64. Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Phillip M. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics*. Jun 2006;117(6):2126-31. doi:10.1542/peds.2005-2621
  65. Mack-Fogg JE, Orłowski CC, Jospe N. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers and children with type 1 diabetes mellitus is safe and effective. *Pediatric diabetes*. Mar 2005;6(1):17-21. doi:10.1111/j.1399-543X.2005.00090.x
  66. Berhe T, Postellon D, Wilson B, Stone R. Feasibility and safety of insulin pump therapy in children aged 2 to 7 years with type 1 diabetes: a retrospective study. *Pediatrics*. Jun 2006;117(6):2132-7. doi:10.1542/peds.2005-2363
  67. Weinzimer SA, Ahern JH, Doyle EA, et al. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics*. Dec 2004;114(6):1601-5. doi:10.1542/peds.2004-0092
  68. Jakisch BI, Wagner VM, Heidtmann B, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) in paediatric Type 1 diabetes: a multicentre matched-pair cohort analysis over 3 years. *Diabet Med*. Jan 2008;25(1):80-5. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02311.x
  69. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *Diabetes Care*. Nov 1999;22(11):1779-84.
  70. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV.

- A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care*. Jul 2004;27(7):1554-8.
71. Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, Parton EA, Wyatt DT. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics*. Jul 2004;114(1):e91-5.
  72. Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Cappa M, Crino A. An observational study comparing continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and insulin glargine in children with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. Jul-Aug 2005;21(4):347-52. doi:10.1002/dmrr.520
  73. Schiaffini R, Patera PI, Bizzarri C, Ciampalini P, Cappa M. Basal insulin supplementation in Type 1 diabetic children: a long-term comparative observational study between continuous subcutaneous insulin infusion and glargine insulin. *J Endocrinol Invest*. Jul-Aug 2007;30(7):572-7.
  74. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr*. Sep 2004;145(3):380-4. doi:10.1016/j.jpeds.2004.06.022
  75. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care*. Jan 2005;28(1):15-9.
  76. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Jun 2005;28(6):1277-81.
  77. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics*. Sep 2003;112(3 Pt 1):559-64.
  78. Opari-Arrigan L, Fredericks EM, Burkhart N, Dale L, Hodge M, Foster C. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*. Dec 2007;8(6):377-83. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00283.x
  79. Zabeen B, Craig ME, Virk SA, et al. Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality. *PLoS one*. 2016;11(4):e0153033. doi:10.1371/journal.pone.0153033
  80. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. Jun 2008;51(6):941-51. doi:10.1007/s00125-008-0974-3
  81. Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatric diabetes*. Feb 2009;10(1):52-8. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00440.x
  82. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. Jul 2008;25(7):765-74. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02486.x
  83. Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, et al. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. *Diabetologia*. Jan 2016;59(1):87-91. doi:10.1007/s00125-015-3790-6
  84. van den Boom L, Karges B, Auzanneau M, et al. Temporal Trends and Contemporary Use of Insulin Pump Therapy and Glucose Monitoring Among Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes Between 1995 and 2017. *Diabetes Care*. Nov 2019;42(11):2050-2056. doi:10.2337/dc19-0345
  85. Szypowska A, Schwandt A, Svensson J, et al. Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: analysis of data from the SWEET registry. *Pediatric diabetes*. Oct 2016;17 Suppl 23:38-45. doi:10.1111/pedi.12416
  86. Scrimgeour L, Cobry E, McFann K, et al. Improved glycaemic control after long-term insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Oct 2007;9(5):421-8. doi:10.1089/dia.2007.0214
  87. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia*. Nov 2013;56(11):2392-400. doi:10.1007/s00125-013-3007-9
  88. Birkebaek NH, Drivvoll AK, Aakeson K, et al. Incidence of severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes in the Nordic countries in the period 2008-2012: association with hemoglobin A 1c and treatment modality. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000377. doi:10.1136/bmjdr-2016-000377
  89. Burckhardt MA, Smith GJ, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Real-world outcomes of insulin pump compared to injection therapy in a population-based sample of children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. Dec 2018;19(8):1459-1466. doi:10.1111/pedi.12754
  90. Phillip M, Battelino T, Rodríguez 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*. Jun 2007;30(6):1653-62. doi:10.2337/dc07-9922
  91. Sundberg F, Barnard K, Cato A, et al. Managing diabetes in preschool children. *Pediatric diabetes*. Nov 2017;18(7):499-517. doi:10.1111/pedi.12554
  92. Botros S, Islam N, Hursh B. Insulin pump therapy, pre-pump hemoglobin A1c and metabolic improvement in children with type 1 diabetes at a tertiary Canadian children's hospital. *Pediatric diabetes*. Jun 2019;20(4):427-433. doi:10.1111/pedi.12834
  93. Ramchandani N, Ten S, Anhalt H, et al. Insulin pump therapy from the time of diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2006;8(6):663-70. doi:10.1089/dia.2006.8.663
  94. Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatric diabetes*. Dec 2008;9(6):590-5. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00416.x
  95. de Beaufort CE, Houtzagers CM, Bruining GJ, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med*. Dec 1989;6(9):766-71.
  96. Kamrath C, Tittel SR, Kapellen TM, et al. Early versus delayed insulin pump therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes: results from the multicentre, prospective diabetes follow-up DPV registry. *Lancet Child Adolesc Health*. Jan 2021;5(1):17-25. doi:10.1016/s2352-4642(20)30339-4
  97. Buckingham B, Beck RW, Ruedy KJ, et al. Effectiveness of early intensive therapy on beta-cell preservation in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Dec 2013;36(12):4030-5. doi:10.2337/dc13-1074
  98. Dos Santos TJ, Dave C, MacLeish S, Wood JR. Diabetes technologies for children and adolescents with type 1 diabetes are highly dependent on coverage and reimbursement: results from a worldwide survey. *BMJ Open Diabetes Res Care*. Nov 2021;9(2)doi:10.1136/bmjdr-2021-002537
  99. Lin MH, Connor CG, Ruedy KJ, et al. Race, socioeconomic status, and treatment center are associated with insulin pump therapy in youth in the first year following diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Nov 2013;15(11):929-34. doi:10.1089/dia.2013.0132
  100. Blackman SM, Raghinaru D, Adi S, et al. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Pediatric diabetes*. Dec 2014;15(8):564-72. doi:10.1111/pedi.12121
  101. Commissariat PV, Boyle CT, Miller KM, et al. Insulin Pump Use in Young Children with Type 1 Diabetes: Sociodemographic Factors and Parent-Reported Barriers. *Diabetes technology & therapeutics*. Jun 2017;19(6):363-369. doi:10.1089/dia.2016.0375
  102. Hofer SE, Heidtmann B, Raile K, et al. Discontinuation of insulin pump treatment in children, adolescents, and young adults. A multicenter analysis based on the DPV database in Germany and Austria. *Pediatric diabetes*. Mar 2010;11(2):116-21. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00546.x
  103. Wong JC, Boyle C, DiMeglio LA, et al. Evaluation of Pump Discontinuation and Associated Factors in the T1D Exchange Clinic Registry. *Journal of diabetes science and technology*. Mar 2017;11(2):224-232. doi:10.1177/1932296816663963
  104. Wong JC, Dolan LM, Yang TT, Hood KK. Insulin pump use and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: Predictors of change in method of insulin delivery across two years. *Pediatric diabetes*. Dec 2015;16(8):592-

9. doi:10.1111/pedi.12221
105. Wheeler BJ, Heels K, Donaghue KC, Reith DM, Ambler GR. Insulin pump-associated adverse events in children and adolescents—a prospective study. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 2014;16(9):558-62. doi:10.1089/dia.2013.0388
  106. Guenego A, Bouzille G, Breitel S, et al. Insulin Pump Failures: Has There Been an Improvement? Update of a Prospective Observational Study. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2016;18(12):820-824. doi:10.1089/dia.2016.0265
  107. Heinemann L, Walsh J, Roberts R. We Need More Research and Better Designs for Insulin Infusion Sets. *Journal of diabetes science and technology*. Mar 2014;8(2):199-202. doi:10.1177/1932296814523882
  108. Heinemann L, Krinelke L. Insulin infusion set: the Achilles heel of continuous subcutaneous insulin infusion. *Journal of diabetes science and technology*. Jul 01 2012;6(4):954-64. doi:10.1177/193229681200600429
  109. Heinemann L. Insulin Infusion Sets: A Critical Reappraisal. *Diabetes technology & therapeutics*. May 2016;18(5):327-33. doi:10.1089/dia.2016.0013
  110. Cescon M, DeSalvo DJ, Ly TT, et al. Early Detection of Infusion Set Failure During Insulin Pump Therapy in Type 1 Diabetes. *Journal of diabetes science and technology*. Sep 12 2016;doi:10.1177/1932296816663962
  111. Forlenza GP, Deshpande S, Ly TT, et al. Application of Zone Model Predictive Control Artificial Pancreas During Extended Use of Infusion Set and Sensor: A Randomized Crossover-Controlled Home-Use Trial. *Diabetes Care*. 2017;dc170500.
  112. Alva S, Castorino K, Cho H, Ou J. Feasibility of Continuous Ketone Monitoring in Subcutaneous Tissue Using a Ketone Sensor. *Journal of diabetes science and technology*. Jul 2021;15(4):768-774. doi:10.1177/19322968211008185
  113. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatric diabetes*. Feb 2009;10(1):33-7. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00441.x
  114. Brorsson AL, Viklund G, Ortqvist E, Lindholm Olinder A. Does treatment with an insulin pump improve glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes? A retrospective case-control study. *Pediatric diabetes*. Nov 2015;16(7):546-53. doi:10.1111/pedi.12209
  115. Wolfsdorf Joseph I., Nicol G, Michael A, et al. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Consensus Statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. *Pediatric diabetes*. 0(ja)doi:doi:10.1111/pedi.12701
  116. Alemzadeh R, Parton EA, Holzum MK. Feasibility of continuous subcutaneous insulin infusion and daily supplemental insulin glargine injection in children with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Aug 2009;11(8):481-6. doi:10.1089/dia.2008.0124
  117. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipo hypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Mar 2002;25(3):634.
  118. Kordonouri O, Biester T, Schnell K, et al. Lipoatrophy in children with type 1 diabetes: an increasing incidence? *Journal of diabetes science and technology*. Mar 2015;9(2):206-8. doi:10.1177/1932296814558348
  119. Raile K, Noelle V, Landgraf R, Schwarz HP. Insulin antibodies are associated with lipoatrophy but also with lipo hypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(8):393-6. doi:10.1055/s-2001-18991
  120. DeSalvo DJ, Maahs DM, Messer L, et al. Effect of lipo hypertrophy on accuracy of continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Oct 2015;38(10):e166-7. doi:10.2337/dc15-1267
  121. Burgmann J, Biester T, Grothaus J, Kordonouri O, Ott H. Pediatric diabetes and skin disease (PeDiSkin): A cross-sectional study in 369 children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. Dec 2020;21(8):1556-1565. doi:10.1111/pedi.13130
  122. Berg AK, Olsen BS, Thyssen JP, et al. High frequencies of dermatological complications in children using insulin pumps or sensors. *Pediatric diabetes*. Jun 2018;19(4):733-740. doi:10.1111/pedi.12652
  123. Marks BE, Wolfsdorf JI, Waldman G, Stafford DE, Garvey KC. Pediatric Endocrinology Trainees' Education and Knowledge About Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitors. *Diabetes technology & therapeutics*. Mar 2019;21(3):105-109. doi:10.1089/dia.2018.0331
  124. Marks BE, Waldman G, Reardon K, et al. Improving pediatric endocrinology trainees' knowledge about insulin pumps and continuous glucose monitors with online spaced education: Technology Knowledge Optimization in T1D (TeKnO T1D). *Pediatric diabetes*. Aug 2020;21(5):814-823. doi:10.1111/pedi.13010
  125. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric diabetes*. Sep 2014;15 Suppl 20:154-79. doi:10.1111/pedi.12165
  126. Deiss D, Adolfsson P, Alkemade-van Zomeren M, et al. Insulin Infusion Set Use: European Perspectives and Recommendations. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 2016;18(9):517-24. doi:10.1089/dia.2016.07281.sf
  127. Elleri D, Allen JM, Tauschmann M, et al. Feasibility of overnight closed-loop therapy in young children with type 1 diabetes aged 3-6 years: comparison between diluted and standard insulin strength. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014;2(1):e000040. doi:10.1136/bmjdc-2014-000040
  128. Del Favero S, Boscari F, Messori M, et al. Randomized Summer Camp Crossover Trial in 5- to 9-Year-Old Children: Outpatient Wearable Artificial Pancreas Is Feasible and Safe. *Diabetes Care*. Jul 2016;39(7):1180-5. doi:10.2337/dc15-2815
  129. Ruan Y, Elleri D, Allen JM, et al. Pharmacokinetics of diluted (U20) insulin aspart compared with standard (U100) in children aged 3-6 years with type 1 diabetes during closed-loop insulin delivery: a randomised clinical trial. *Diabetologia*. Apr 2015;58(4):687-90. doi:10.1007/s00125-014-3483-6
  130. Mianowska B, Fendler W, Tomasiak B, Mlynarski W, Szadkowska A. Effect of Insulin Dilution on Lowering Glycemic Variability in Pump-Treated Young Children with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 2015;17(9):605-10. doi:10.1089/dia.2014.0392
  131. Nabhan ZM, Rardin L, Meier J, Eugster EA, Dimeglio LA. Predictors of glycaemic control on insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. Dec 2006;74(3):217-21. doi:10.3201/eid1204.050751
  132. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia*. Sep 2008;51(9):1594-601. doi:10.1007/s00125-008-1072-2
  133. Rasmussen VF, Vestergaard ET, Schwandt A, et al. Proportion of Basal to Total Insulin Dose Is Associated with Metabolic Control, Body Mass Index, and Treatment Modality in Children with Type 1 Diabetes-A Cross-Sectional Study with Data from the International SWEET Registry. *J Pediatr*. Dec 2019;215:216-222 e1. doi:10.1016/j.jpeds.2019.06.002
  134. Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabetes Care*. Oct 2006;29(10):2200-4. doi:10.2337/dc06-0495
  135. Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes technology & therapeutics*. Oct 2008;10(5):377-83. doi:10.1089/dia.2008.0068
  136. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't. *N Engl J Med*. Jul 22 2010;363(4):311-20. doi:10.1056/NEJMoa1002853
  137. Buse JB, Kudva YC, Battelino T, Davis SN, Shin J, Welsh JB. Effects of sensor-augmented pump therapy on glycemic variability in well-controlled type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Diabetes technology & therapeutics*. Jul 2012;14(7):644-7. doi:10.1089/dia.2011.0294
  138. Slover RH, Welsh JB, Criego A, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't. *Pediatric diabetes*. Feb 2012;13(1):6-11. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00793.x
  139. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia*. Dec 2010;53(12):2487-95. doi:10.1007/s00125-010-1878-6
  140. Abraham MB, Smith GJ, Nicholas JA, et al. Effect of frequency of sensor use on glycaemic control in individuals on sensor-augmented pump therapy with and without Predictive Low Glucose Management System. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020/01/01/2020;159:107989. doi:https://doi.org/10.1016/j.

- diabres.2019.107989
141. Roze S, Smith-Palmer J, de Portu S, Ozdemir Saltik AZ, Akgul T, Deyneli O. Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy Versus Continuous Insulin Infusion in Patients with Type 1 Diabetes in Turkey. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2019;21(12):727-735. doi:10.1089/dia.2019.0198
  142. Roze S, Payet V, Debroucker F, de PS, Cucherat M. Projection of Long Term Health Economic Benefits of Sensor Augmented Pump (Sap) Versus Pump Therapy Alone (Csii) In Uncontrolled Type 1 Diabetes In France. *Value Health*. Nov 2014;17(7):A348. doi:10.1016/j.jval.2014.08.715
  143. Nimri R, Battelino T, Laffel LM, et al. Insulin dose optimization using an automated artificial intelligence-based decision support system in youths with type 1 diabetes. *Nat Med*. Sep 2020;26(9):1380-1384. doi:10.1038/s41591-020-1045-7
  144. Shah VN, Rewers A, Garg S. . Glucose Monitoring Devices. In: Fabris C, Kovatchev B., ed. *Glucose Monitoring Devices: Measuring Blood Glucose to Manage and Control Diabetes*. Elsevier; 2020:257-274:chap Low glucose suspend systems.
  145. Cengiz E, Sherr JL, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Clinical equipoise: an argument for expedited approval of the first small step toward an autonomous artificial pancreas. Editorial Research Support, N.I.H., Extramural. *Expert Rev Med Devices*. Jul 2012;9(4):315-7. doi:10.1586/erd.12.33
  146. Elleri D, Allen JM, Nodale M, et al. Suspended insulin infusion during overnight closed-loop glucose control in children and adolescents with Type 1 diabetes. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabet Med*. Apr 2010;27(4):480-4. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.02964.x
  147. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia. *N Engl J Med*. Jun 22 2013;doi:10.1056/NEJMoa1303576
  148. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. Research Support, Non-U.S. Gov't. *JAMA*. Sep 25 2013;310(12):1240-7. doi:10.1001/jama.2013.277818
  149. Choudhary P, de Portu S, Arrieta A, Castaneda J, Campbell FM. Use of sensor-integrated pump therapy to reduce hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes: a real-world study in the UK. *Diabet Med*. Sep 2019;36(9):1100-1108. doi:10.1111/dme.14043
  150. Sherr JL, Collazo MP, Cengiz E, et al. Safety of Nighttime 2-Hour Suspension of Basal Insulin in Pump-Treated Type 1 Diabetes Even in the Absence of Low Glucose. *Diabetes Care*. Oct 29 2013;doi:10.2337/dc13-1608
  151. Conget I, Martin-Vaquero P, Roze S, et al. Cost-effectiveness analysis of sensor-augmented pump therapy with low glucose-suspend in patients with type 1 diabetes mellitus and high risk of hypoglycemia in Spain. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. Aug - Sep 2018;65(7):380-386. doi:10.1016/j.endinu.2018.03.008
  152. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, et al. Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Pump Therapy with Low Glucose Suspend Versus Standard Insulin Pump Therapy in Two Different Patient Populations with Type 1 Diabetes in France. *Diabetes technology & therapeutics*. Feb 2016;18(2):75-84. doi:10.1089/dia.2015.0224
  153. Excellence NifHaC. Integrated sensor-augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels in type 1 diabetes (the MiniMed Paradigm Veo system and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system). 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg21>
  154. Alotaibi A, Al Khalifah R, McAssey K. The efficacy and safety of insulin pump therapy with predictive low glucose suspend feature in decreasing hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric diabetes*. Nov 2020;21(7):1256-1267. doi:10.1111/pedi.13088
  155. Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA, et al. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabetes Care*. Jul 2014;37(7):1885-91. doi:10.2337/dc13-2159
  156. Calhoun PM, Buckingham BA, Maahs DM, et al. Efficacy of an Overnight Predictive Low-Glucose Suspend System in Relation to Hypoglycemia Risk Factors in Youth and Adults With Type 1 Diabetes. *Journal of diabetes science and technology*. Nov 2016;10(6):1216-1221. doi:10.1177/1932296816645119
  157. Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F, et al. Predictive Low-Glucose Insulin Suspension Reduces Duration of Nocturnal Hypoglycemia in Children Without Increasing Ketosis. *Diabetes Care*. Jul 2015;38(7):1197-204. doi:10.2337/dc14-3053
  158. Beck RW, Raghinaru D, Wadwa RP, et al. Frequency of morning ketosis after overnight insulin suspension using an automated nocturnal predictive low glucose suspend system. Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabetes Care*. May 2014;37(5):1224-9. doi:10.2337/dc13-2775
  159. Wadwa RP, Chase HP, Raghinaru D, et al. Ketone production in children with type 1 diabetes, ages 4-14 years, with and without nocturnal insulin pump suspension. *Pediatric diabetes*. Sep 2017;18(6):422-427. doi:10.1111/pedi.12410
  160. Buckingham BA, Bailey TS, Christiansen M, et al. Evaluation of a Predictive Low-Glucose Management System In-Clinic. *Diabetes technology & therapeutics*. May 2017;19(5):288-292. doi:10.1089/dia.2016.0319
  161. Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of Hypoglycemia With Predictive Low Glucose Insulin Suspension in Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. Jun 2017;40(6):764-770. doi:10.2337/dc16-2584
  162. Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et al. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. Feb 2018;41(2):303-310. doi:10.2337/dc17-1604
  163. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, et al. Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. *Diabetes Care*. Oct 2018;41(10):2155-2161. doi:10.2337/dc18-0771
  164. Pinsker JE, Leas S, Müller L, Habif S. Real-World Improvements in Hypoglycemia in an Insulin-Dependent Cohort With Diabetes Mellitus Pre/Post Tandem Basal-Iq Technology Remote Software Update. *Endocrine Practice*. 2020;26(7):714-721. doi:10.4158/ep-2019-0554
  165. Muller L, Habif S, Leas S, Aronoff-Spencer E. Reducing Hypoglycemia in the Real World: A Retrospective Analysis of Predictive Low-Glucose Suspend Technology in an Ambulatory Insulin-Dependent Cohort. *Diabetes Technol Ther*. Sep 2019;21(9):478-484. doi:10.1089/dia.2019.0190
  166. Messer LH, Campbell K, Pyle L, Forlenza GP. Basal-IQ technology in the real world: satisfaction and reduction of diabetes burden in individuals with type 1 diabetes. *Diabet Med*. Jun 2021;38(6):e14381. doi:10.1111/dme.14381
  167. Chen E, King F, Kohn MA, Spanakis EK, Breton M, Klonoff DC. A Review of Predictive Low Glucose Suspend and Its Effectiveness in Preventing Nocturnal Hypoglycemia. *Diabetes technology & therapeutics*. Oct 2019;21(10):602-609. doi:10.1089/dia.2019.0119
  168. Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, et al. Recommendations for the use of sensor-augmented pumps with predictive low-glucose suspend features in children: The importance of education. *Pediatric diabetes*. Jan 19 2017;doi:10.1111/pedi.12503
  169. Steil G, Rebrin K, Mastrototaro JJ. Metabolic modelling and the closed-loop insulin delivery problem. *Diabetes research and clinical practice*. 2006;74:S183-S186.
  170. Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, Dziura J, Kurtz N, Tamborlane WV. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care*. May 2008;31(5):934-9. doi:10.2337/dc07-1967
  171. Hovorka R, Canonico V, Chassin LJ, et al. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol Meas*. 2004;25(4):905.
  172. Mauseth R, Wang Y, Dassau E, et al. Proposed clinical application for tuning fuzzy logic controller of artificial pancreas utilizing a personalization factor. *Journal of diabetes science and technology*. 2010;4(4):913-922.
  173. Steil G. Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: the case for proportional-integral-derivative control. *Journal of diabetes science and technology*. 11/01/2013 2013;7(6)doi:10.1177/193229681300700623
  174. Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia*. May 2021;64(5):1007-1015. doi:10.1007/s00125-021-05391-w
  175. Bequette B. Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: the case for model predictive control. *Journal of diabetes science and technology*. 11/01/2013 2013;7(6)doi:10.1177/193229681300700624

176. Pinsker JE, Lee JB, Dassau E, et al. Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas. *Diabetes Care*. 07 2016;39(7):1135-42. doi:10.2337/dc15-2344
177. Pinsker JE, Lee JB, Dassau E, et al. Response to Comment on Pinsker et al. Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas. *Diabetes Care* 2016;39:1135-1142. *Diabetes Care*. 01 2017;40(1):e4-e5. doi:10.2337/dci16-0038
178. Steil GM. Comment on Pinsker et al. Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas. *Diabetes Care* 2016;39:1135-1142. *Diabetes Care*. 01 2017;40(1):e3. doi:10.2337/dci16-1693
179. Karageorgiou V, Papaioannou T, Bellos I, et al. Effectiveness of artificial pancreas in the non-adult population: A systematic review and network meta-analysis. *Metabolism: clinical and experimental*. 2019 Jan 2019;90doi:10.1016/j.metabol.2018.10.002
180. Weisman A, Bai J-W, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;
181. Ware J, Allen J, Boughton C, et al. Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 01/20/2022 2022;386(3)doi:10.1056/NEJMoa2111673
182. Collins OJ, Meier RA, Betts ZL, et al. Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. Apr 2021;44(4):969-975. doi:10.2337/dc20-2250
183. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. Oct 13 2018;392(10155):1321-1329. doi:10.1016/S0140-6736(18)31947-0
184. Brown S, Kovatchev B, Raghinaru D, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 10/31/2019 2019;381(18)doi:10.1056/NEJMoa1907863
185. Breton M, Kanapka L, Beck R, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 08/27/2020 2020;383(9)doi:10.1056/NEJMoa2004736
186. Bergenstal R, Nimri R, Beck R, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet (London, England)*. 01/16/2021 2021;397(10270)doi:10.1016/S0140-6736(20)32514-9
187. Benhamou P, Franc S, Reznik Y, et al. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *The Lancet Digital health*. 2019 May 2019;1(1)doi:10.1016/S2589-7500(19)30003-2
188. Kariyawasam D, Morin C, Casteels K, et al. Hybrid closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump therapy in children aged 6-12 years: a randomised, controlled, cross-over, non-inferiority trial. *Lancet Digit Health*. Mar 2022;4(3):e158-e168. doi:10.1016/s2589-7500(21)00271-5
189. von dem Berge T, Remus K, Biester S, et al. In-home use of a hybrid closed loop achieves time-in-range targets in preschoolers and school children: Results from a randomized, controlled, crossover trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. Apr 4 2022;doi:10.1111/dom.14706
190. Forlenza G, Ekhlaspour L, DiMeglio L, et al. Glycemic Outcomes of Children 2-6 Years of Age with Type 1 Diabetes during the Pediatric MiniMed™ 670G System Trial. *Pediatric diabetes*. 01/10/2022 2022;doi:10.1111/pedi.13312
191. Brown S, Forlenza G, Bode B, et al. Multicenter Trial of a Tubeless, On-Body Automated Insulin Delivery System With Customizable Glycemic Targets in Pediatric and Adult Participants With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 06/07/2021 2021;doi:10.2337/dci21-0172
192. Carlson AL, Sherr JL, Shulman DI, et al. Safety and Glycemic Outcomes During the MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop System Pivotal Trial in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Nov 16 2021;doi:10.1089/dia.2021.0319
193. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*. Oct 4 2016;316(13):1407-1408. doi:10.1001/jama.2016.11708
194. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Jan 30 2017;doi:10.1089/dia.2016.0421
195. Forlenza GP, Pinhas-Hamiel O, Liljenquist DR, et al. Safety Evaluation of the MiniMed 670G System in Children 7-13 Years of Age with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Jan 2019;21(1):11-19. doi:10.1089/dia.2018.0264
196. Sherr JL, Bode BW, Forlenza GP, et al. Safety and Glycemic Outcomes With a Tubeless Automated Insulin Delivery System in Very Young Children With Type 1 Diabetes: A Single-Arm Multicenter Clinical Trial. *Diabetes Care*. Jun 9 2022;doi:10.2337/dci21-2359
197. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. 10 2018;392(10155):1321-1329. doi:10.1016/S0140-6736(18)31947-0
198. Carlson A, Sherr J, Shulman D, et al. Safety and Glycemic Outcomes During the MiniMed™ Advanced Hybrid Closed-Loop System Pivotal Trial in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 11/16/2021 2021;doi:10.1089/dia.2021.0319
199. Fredette ME, Zonfrillo MR, Park S, Quintos JB, Gruppuso PA, Topor LS. Self-reported insulin pump prescribing practices in pediatric type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. Aug 2021;22(5):758-765. doi:10.1111/pedi.13213
200. Ekhlaspour L, Town MA, Raghinaru D, Lum J, Brown S, Buckingham BA. Glycemic Outcomes in Baseline Hemoglobin A1C Subgroups in the International Diabetes Closed-Loop (iDCL) Trial. *Diabetes technology & therapeutics*. Jan 12 2022;doi:10.1089/dia.2021.0524
201. Forlenza GP, Breton MD, Kovatchev BP. Candidate Selection for Hybrid Closed Loop Systems. *Diabetes technology & therapeutics*. Nov 2021;23(11):760-762. doi:10.1089/dia.2021.0217
202. Da Silva J, Bosi E, Jendle J, et al. Real-world performance of the MiniMed™ 670G system in Europe. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2021 Aug 2021;23(8)doi:10.1111/dom.14424
203. Lal RA, Basina M, Maahs DM, Hood K, Buckingham B, Wilson DM. One Year Clinical Experience of the First Commercial Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Care*. Dec 2019;42(12):2190-2196. doi:10.2337/dc19-0855
204. Berget C, Messer LH, Vigers T, et al. Six months of hybrid closed loop in the real-world: An evaluation of children and young adults using the 670G system. *Pediatric diabetes*. Mar 2020;21(2):310-318. doi:10.1111/pedi.12962
205. DuBose SN, Bauza C, Verdejo A, et al. Real-World, Patient-Reported and Clinic Data from Individuals with Type 1 Diabetes Using the MiniMed 670G Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2021;23(12):791-798. doi:10.1089/dia.2021.0176
206. Breton MD, Kovatchev BP. One Year Real-World Use of the Control-IQ Advanced Hybrid Closed-Loop Technology. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 2021;23(9):601-608. doi:10.1089/dia.2021.0097
207. Da Silva J, Lepore G, Battelino T, et al. Real-world Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4'120 Users. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 15 2021;doi:10.1089/dia.2021.0203
208. Beato-Vibora PI, Gallego-Gamero F, Ambrojo-Lopez A, Gil-Poch E, Martin-Romo I, Arroyo-Diez FJ. Amelioration of user experiences and glycaemic outcomes with an Advanced Hybrid Closed Loop System in a real-world clinical setting. *Diabetes Res Clin Pract*. Aug 2021;178:108986. doi:10.1016/j.diabres.2021.108986
209. Tauschmann M, Allenm J, Nagl K, et al. Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Very Young Children: A Multicenter, 3-Week, Randomized Trial. *Diabetes care*. 2019 Apr 2019;42(4)doi:10.2337/dci18-1881
210. Dovc K, Boughton C, Tauschmann M, et al. Young Children Have Higher Variability of Insulin Requirements: Observations During Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery. *Diabetes Care*. Jul 2019;42(7):1344-1347. doi:10.2337/dci18-2625
211. Toffanin C, Kozak M, Sumnik Z, Cobelli C, Petruzelkova L. In Silico Trials of an Open-Source Android-Based Artificial Pancreas: A New Paradigm to Test Safety and Efficacy of Do-It-Yourself Systems. *Diabetes technology & therapeutics*. Feb 2020;22(2):112-120. doi:10.1089/dia.2019.0375
212. Lum J, Bailey R, Barnes-Lomen V, et al. A Real-World Prospective Study of the Safety and Effectiveness of the Loop Open Source Automated Insulin Delivery System. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021 May 2021;23(5)doi:10.1089/dia.2020.0535
213. Braune K, Lal R, Petruželková L, et al. Open-source automated insulin

- delivery: international consensus statement and practical guidance for health-care professionals. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2022 Jan 2022;10(1):doi:10.1016/S2213-8587(21)00267-9
214. Burnside MJ, Lewis DM, Crockett HR, et al. Open-Source Automated Insulin Delivery in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. Sep 8 2022;387(10):869-881. doi:10.1056/NEJMoa2203913
  215. Hsu L, Buckingham B, Basina M, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Use with the MiniMed(TM) 670G System. *Diabetes technology & therapeutics*. Jan 2021;23(1):1-7. doi:10.1089/dia.2020.0083
  216. Bode B, Carlson A, Liu R, et al. Ultrarapid Lispro Demonstrates Similar Time in Target Range to Lispro with a Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2021;23(12):828-836. doi:10.1089/dia.2021.0184
  217. Dovc K, Piona C, Yesiltepe Mutlu G, et al. Faster Compared With Standard Insulin Aspart During Day-and-Night Fully Closed-Loop Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: A Double-Blind Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care*. Jan 2020;43(1):29-36. doi:10.2337/dc19-0895
  218. Lo Presti J, Galderisi A, Doyle III F, et al. Intraperitoneal Insulin Delivery: Evidence of a Physiological Route for Artificial Pancreas From Compartmental Modeling. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2022;1(6):doi:10.1177/19322968221076559
  219. Renard E. Insulin delivery route for the artificial pancreas: subcutaneous, intraperitoneal, or intravenous? Pros and cons. *Journal of diabetes science and technology*. 2008 Jul 2008;2(4):doi:10.1177/193229680800200429
  220. Dassau E, Renard E, Place J, et al. Intraperitoneal insulin delivery provides superior glycaemic regulation to subcutaneous insulin delivery in model predictive control-based fully-automated artificial pancreas in patients with type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes, obesity & metabolism*. Dec 2017;19(12):1698-1705. doi:10.1111/dom.12999
  221. Galderisi A, Cohen N, Calhoun P, et al. Effect of Afrezza on Glucose Dynamics During HCL Treatment. *Diabetes Care*. Sep 2020;43(9):2146-2152. doi:10.2337/dc20-0091
  222. Levitsky L. Reducing Caretaker Burden, Protecting Young Brains and Bodies. editorial. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2119915>. 2022-01-19 2022;doi:NJ202201203860314
  223. Gregory J, Cherrington A, Moore D. The Peripheral Peril: Injected Insulin Induces Insulin Insensitivity in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2020 May 2020;69(5):doi:10.2337/dbi19-0026
  224. Gregory J, Smith T, Slaughter J, et al. Iatrogenic Hyperinsulinemia, Not Hyperglycemia, Drives Insulin Resistance in Type 1 Diabetes as Revealed by Comparison With GCK-MODY (MODY2). *Diabetes*. 2019 Aug 2019;68(8) doi:10.2337/db19-0324
  225. Sherr JL, Patel NS, Michaud CI, et al. Mitigating meal-related glycaemic excursions in an insulin-sparing manner during closed-loop insulin delivery: the beneficial effects of adjunctive pramlintide and liraglutide. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1127-1134.
  226. Tsoukas MA, Majdour D, Yale JF, et al. A fully artificial pancreas versus a hybrid artificial pancreas for type 1 diabetes: a single-centre, open-label, randomised controlled, crossover, non-inferiority trial. *Lancet Digital Health*. Nov 2021;3(11):E723-E732. doi:10.1016/S2589-7500(21)00139-4
  227. Biester T, Muller I, von dem Berge T, et al. Add-on therapy with dapagliflozin under full closed loop control improves time in range in adolescents and young adults with type 1 diabetes: The DAPADream study. *Diabetes, obesity & metabolism*. Feb 2021;23(2):599-608. doi:10.1111/dom.14258
  228. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, et al. Outpatient glycaemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. Jul 24 2014;371(4):313-25. doi:10.1056/NEJMoa1314474
  229. Russell SJ, Hillard MA, Balliro C, et al. Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes: a randomised crossover trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. Mar 2016;4(3):233-43. doi:10.1016/S2213-8587(15)00489-1
  230. Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Legault L, et al. Single- and Dual-Hormone Artificial Pancreas for Overnight Glucose Control in Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. Jan 2016;101(1):214-23. doi:10.1210/jc.2015-3003
  231. Blauw H, van Bon A, Koops R, DeVries J. Performance and safety of an integrated bihormonal artificial pancreas for fully automated glucose control at home. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18(7):671-677.
  232. El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, et al. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *The Lancet*. 2017;389(10067):369-380.
  233. Castle JR, Elander M. Long-Term Safety and Tolerability of Dasiglucagon, a Stable-in-Solution Glucagon Analogue. *Diabetes technology & therapeutics*. Feb 2019;21(2):94-96. doi:10.1089/dia.2018.0363
  234. Castle J, El Youssef J, Wilson, LM, Reddy, R, Resalat, N, Branigan, D, Ramsey, K, Leitschuh, J, Rajhbeharrysingh, U, Senf, B, Sugerman, S, Gabo, V, Jacobs, PJ. . Randomized outpatient trial of single and dual-hormone closed-loop systems that adapt to exercise using wearable sensors. *Diabetes Care*. 2018;
  235. Jacobs PG, El Youssef J, Reddy R, et al. Randomized trial of a dual-hormone artificial pancreas with dosing adjustment during exercise compared with no adjustment and sensor-augmented pump therapy. *Diabetes, obesity & metabolism*. Jun 23 2016;doi:10.1111/dom.12707
  236. DeBoer MD, Chernavsky DR, Topchyan K, Kovatchev BP, Francis GL, Breton MD. Heart rate informed artificial pancreas system enhances glycaemic control during exercise in adolescents with T1D. *Pediatric diabetes*. Nov 2017;18(7):540-546. doi:10.1111/pedi.12454
  237. Patel NS, Van Name MA, Cengiz E, et al. Mitigating Reductions in Glucose During Exercise on Closed-Loop Insulin Delivery: The Ex-Snacks Study. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2016;18(12):794-799. doi:10.1089/dia.2016.0311
  238. Tagougui S, Taleb N, Legault L, et al. A single-blind, randomised, crossover study to reduce hypoglycaemia risk during postprandial exercise with closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: announced (with or without bolus reduction) vs unannounced exercise strategies. *Diabetologia*. Nov 2020;63(11):2282-2291. doi:10.1007/s00125-020-05244-y
  239. Messer LH, Forlenza GP, Wadwa RP, et al. The dawn of automated insulin delivery: A new clinical framework to conceptualize insulin administration. *Pediatric diabetes*. Jun 27 2017;doi:10.1111/pedi.12535
  240. Messer LH, Berget C, Forlenza GP. A Clinical Guide to Advanced Diabetes Devices and Closed-Loop Systems Using the CARES Paradigm. *Diabetes technology & therapeutics*. Aug 2019;21(8):462-469. doi:10.1089/dia.2019.0105
  241. Boughton CK, Hartnell S, Allen JM, Fuchs J, Hovorka R. Training and Support for Hybrid Closed-Loop Therapy. *Journal of diabetes science and technology*. Jan 2022;16(1):218-223. doi:10.1177/1932296820955168
  242. Berget C, Thomas SE, Messer LH, et al. A Clinical Training Program for Hybrid Closed Loop Therapy in a Pediatric Diabetes Clinic. *Journal of diabetes science and technology*. Mar 2020;14(2):290-296. doi:10.1177/1932296819835183
  243. Petrovski G, Al Khalaf F, Campbell J, Fisher H, Umer F, Hussain K. 10-Day structured initiation protocol from multiple daily injection to hybrid closed-loop system in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. Jun 2020;57(6):681-687. doi:10.1007/s00592-019-01472-w
  244. Blair J, McKay A, Ridyard C, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: the SCIPI RCT. *Health Technol Assess*. Aug 2018;22(42):1-112. doi:10.3310/hta22420
  245. Papadakis JL, Anderson LM, Garza K, et al. Psychosocial Aspects of Diabetes Technology Use: The Child and Family Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Mar 2020;49(1):127-141. doi:10.1016/j.ecl.2019.10.004
  246. Lukács A, Mayer K, Sasvári P, Barkai L. Health-related quality of life of adolescents with type 1 diabetes in the context of resilience. *Pediatric diabetes*. Dec 2018;19(8):1481-1486. doi:10.1111/pedi.12769
  247. Rosner B, Roman-Urrestarazu A. Health-related quality of life in paediatric patients with Type 1 diabetes mellitus using insulin infusion systems. A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2019;14(6):e0217655. doi:10.1371/journal.pone.0217655
  248. Mueller-Godeffroy E, Vonthein R, Ludwig-Seibold C, et al. Psychosocial benefits of insulin pump therapy in children with diabetes type 1 and their families: The pumpkin multicenter randomized controlled trial. *Pediatric diabetes*. Dec 2018;19(8):1471-1480. doi:10.1111/pedi.12777
  249. Lawton J, Blackburn M, Rankin D, et al. The impact of using a closed-loop system on food choices and eating practices among people with Type 1 diabetes: a qualitative study involving adults, teenagers and parents. *Diabet Med*. Jun 2019;36(6):753-760. doi:10.1111/dme.13887
  250. Lawson ML, Verbeeten KC, Courtney JM, et al. Timing of CGM initiation in pediatric diabetes: The CGM TIME Trial. *Pediatric diabetes*. Mar

- 2021;22(2):279-287. doi:10.1111/pedi.13144
251. Verbeeten KC, Perez Trejo ME, Tang K, et al. Fear of hypoglycemia in children with type 1 diabetes and their parents: Effect of pump therapy and continuous glucose monitoring with option of low glucose suspend in the CGM TIME trial. *Pediatric diabetes*. Mar 2021;22(2):288-293. doi:10.1111/pedi.13150
  252. Naranjo D, Suttiratana SC, Iturralde E, et al. What End Users and Stakeholders Want From Automated Insulin Delivery Systems. *Diabetes Care*. Nov 2017;40(11):1453-1461. doi:10.2337/dc17-0400
  253. Cobry EC, Hamburger E, Jaser SS. Impact of the Hybrid Closed-Loop System on Sleep and Quality of Life in Youth with Type 1 Diabetes and Their Parents. *Diabetes technology & therapeutics*. Nov 2020;22(11):794-800. doi:10.1089/dia.2020.0057
  254. Lawton J, Blackburn M, Rankin D, et al. Participants' Experiences of, and Views About, Daytime Use of a Day-and-Night Hybrid Closed-Loop System in Real Life Settings: Longitudinal Qualitative Study. *Diabetes technology & therapeutics*. Mar 2019;21(3):119-127. doi:10.1089/dia.2018.0306
  255. Farrington C. Psychosocial impacts of hybrid closed-loop systems in the management of diabetes: a review. *Diabet Med*. Apr 2018;35(4):436-449. doi:10.1111/dme.13567
  256. Forlenza GP, Ekhlaspour L, Breton M, et al. Successful At-Home Use of the Tandem Control-IQ Artificial Pancreas System in Young Children During a Randomized Controlled Trial. *Diabetes technology & therapeutics*. Apr 2019;21(4):159-169. doi:10.1089/dia.2019.0011
  257. Beato-Víborá PI, Gallego-Gamero F, Lázaro-Martín L, Romero-Pérez MDM, Arroyo-Díez FJ. Prospective Analysis of the Impact of Commercialized Hybrid Closed-Loop System on Glycemic Control, Glycemic Variability, and Patient-Related Outcomes in Children and Adults: A Focus on Superiority Over Predictive Low-Glucose Suspend Technology. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2020;22(12):912-919. doi:10.1089/dia.2019.0400
  258. Cobry EC, Kanapka LG, Cengiz E, et al. Health-Related Quality of Life and Treatment Satisfaction in Parents and Children with Type 1 Diabetes Using Closed-Loop Control. *Diabetes technology & therapeutics*. Jun 2021;23(6):401-409. doi:10.1089/dia.2020.0532
  259. Forlenza GP, Messer LH, Berget C, Wadwa RP, Driscoll KA. Biopsychosocial Factors Associated With Satisfaction and Sustained Use of Artificial Pancreas Technology and Its Components: a Call to the Technology Field. *Current diabetes reports*. Sep 26 2018;18(11):114. doi:10.1007/s11892-018-1078-1
  260. Messer LH, Berget C, Vigers T, et al. Real world hybrid closed-loop discontinuation: Predictors and perceptions of youth discontinuing the 670G system in the first 6 months. *Pediatric diabetes*. Mar 2020;21(2):319-327. doi:10.1111/pedi.12971
  261. Messer LH, Berget C, Pyle L, et al. Real-World Use of a New Hybrid Closed Loop Improves Glycemic Control in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2021;23(12):837-843. doi:10.1089/dia.2021.0165
  262. Garza KP, Jedraszko A, Weil LEG, et al. Automated Insulin Delivery Systems: Hopes and Expectations of Family Members. *Diabetes technology & therapeutics*. Mar 2018;20(3):222-228. doi:10.1089/dia.2017.0301
  263. Weissberg-Benchell J, Shapiro JB, Hood K, et al. Assessing patient-reported outcomes for automated insulin delivery systems: the psychometric properties of the INSPIRE measures. *Diabet Med*. May 2019;36(5):644-652. doi:10.1111/dme.13930
  264. Ehrmann D, Kulzer B, Roos T, Haak T, Al-Khatib M, Hermanns N. Risk factors and prevention strategies for diabetic ketoacidosis in people with established type 1 diabetes. *The lancet Diabetes & endocrinology*. May 2020;8(5):436-446. doi:10.1016/s2213-8587(20)30042-5
  265. Messer LH, Berget C, Ernst A, Towers L, Slover RH, Forlenza GP. Initiating hybrid closed loop: A program evaluation of an educator-led Control-IQ follow-up at a large pediatric clinic. *Pediatric diabetes*. Jun 2021;22(4):586-593. doi:10.1111/pedi.13183
  266. Kichler J, Harris M, Weissberg-Benchell J. Contemporary roles of the pediatric psychologist in diabetes care. *Current diabetes reviews*. 2015 2015;11(4)doi:10.2174/1573399811666150421104449
  267. Hilliard ME, De Wit M, Wasserman RM, et al. Screening and support for emotional burdens of youth with type 1 diabetes: Strategies for diabetes care providers. *Pediatric diabetes*. May 2018;19(3):534-543. doi:10.1111/pedi.12575
  268. Shah VN, DuBose SN, Li Z, et al. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Non-Diabetic Participants: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. Apr 25 2019;doi:10.1210/jc.2018-02763
  269. Kariyawasam D, Morin C, Casteels K, et al. Hybrid closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump therapy in children aged 6–12 years: a randomised, controlled, cross-over, non-inferiority trial. 2022;4:accepted article.