Evolución de los sistemas de infusión de insulina: el camino al páncreas artificial

Evolution of insulin infusion systems: The path to the artificial pancreas

RAQUEL N. FARADJI-HAZÁN^{1*}, MA. ELENA SAINZ DE LA MAZA-VIADERO² Y PALOMA ALMEDA-VALDES^{3,4}

¹Endocrinología y Diabetes, Clínica EnDi; ²Educación en Diabetes, Clínica EnDi; ³Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; ⁴Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México

RESUMEN

En conmemoración del descubrimiento de la insulina hace 100 años y los casi 50 años de disponibilidad de las microinfusoras de insulina en el mercado, escribimos esta pequeña reseña histórica de la evolución de la tecnología en diabetes, con énfasis en los sistemas de infusión continua de insulina y el monitoreo continuo de glucosa, en su camino al desarrollo del páncreas artificial. Estos dispositivos han permitido alcanzar metas de control glucémico más cercanas a lo fisiológico, reduciendo eventos de hipoglucemia. Por otra parte, el desarrollo del monitoreo continuo de glucosa nos ha permitido tener mejores métricas para evaluar el control glucémico, así como para hacer ajustes puntuales en la terapia. Mientras no se logre prevenir la diabetes tipo 1 o se logre encontrar la cura de la diabetes, el páncreas artificial representa la opción más viable para llevar un control glucémico adecuado para aquellos que tienen deficiencia absoluta de insulina, aumentando el tiempo en rango objetivo y disminuyendo significativamente el riesgo de hipoglucemia.

Palabras clave: Microinfusora de insulina. Diabetes. Páncreas artificial. Monitoreo continuo de glucosa.

ABSTRACT

In celebration of the discovery of insulin 100 years ago, and the almost 50 years since the first insulin pump was available in the market, we are writing this brief historical review of the evolution of diabetes technology, with emphasis in continuous subcutaneous insulin infusion and continuous glucose monitoring, in the path to the development of the artificial pancreas systems. These devices have helped us reach more physiological glycemic targets, reducing hypoglycemia. The development of the continuous glucose monitoring systems has allowed us to have more glycemic metrics that permit more precise assessment and adjustment of diabetes management. As long as type 1 diabetes prevention remains elusive, and the diabetes cure is not available, the artificial pancreas represents the most viable option to reach adequate glycemic control in those that have absolute insulin deficiency, increasing time in range and decreasing time in hypoglycemia.

Key words: Insulin pumps. Diabetes. Artificial pancreas. Continuous glucose monitoring.

Correspondencia:

*Raquel N. Faradji-Hazán
E-mail: rfaradji@gmail.com

Fecha de recepción: 02-08-2021

Fecha de aceptación: 27-09-2021

DOI: 10.24875/RME.M21000015

Disponible en internet: 05-11-2021

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2021;8:(SUPL. 3):38-46

2462-4144 / © 2021 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La tecnología ha venido a revolucionar el tratamiento, manejo y calidad de vida de las personas que viven con diabetes. Desde el descubrimiento de la insulina hace 100 años^{1,2}, ha habido hitos que nos han permitido llegar al desarrollo exponencial de los sistemas automatizados que existen actualmente y que continúan en investigación: a) la aparición en el mercado de la primera microinfusora con infusión continua subcutánea de insulina (ICSI)³ en 1978; b) la publicación del *Diabetes Control and Complications Trial*⁴ en 1993, donde se demostró que el control glucémico intensivo disminuye la incidencia de complicaciones microvasculares crónicas, pero con un aumento en el riesgo de hipoglucemia; c) la demostración que el monitoreo continuo de glucosa (MCG) disminuye la incidencia de hipoglucemia grave en adultos, sin aumentar la hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c)⁵; d) el desarrollo del primer sistema integrado de ICSI con MCG en 2009⁶, con suspensión de la infusión en hipoglucemia, y e) el desarrollo de múltiples algoritmos para controlar la infusión de insulina con base en el MCG.

Una microinfusora de insulina es un dispositivo portátil que imita la secreción fisiológica del páncreas suministrando microdosis de un análogo de insulina de acción rápida de manera subcutánea (ICSI). Además, pueden acompañarse de MCG⁷, que consiste en un sensor mínimamente invasivo. Una pequeña aguja con un electrodo se coloca debajo de la piel y mide la glucosa en el espacio intersticial con principios químicos semejantes a la medición de glucosa en sangre capilar. Se realizan mediciones cada 10 segundos que se combinan para tener un promedio cada 5 minutos que se muestra en el dispositivo.

HISTORIA

Inicio de las microinfusoras

La primera infusora de insulina surgió en los 60 con el trabajo de Arnold Kadish³, quién diseñó el primer

sistema de circuito cerrado con una infusión intravenosa de insulina controlada por un autoanalizador de glucosa. La infusora tenía el tamaño de una mochila de espalda. Debido a lo poco práctico del tamaño y de la infusión intravenosa, no se siguió desarrollando. En 1974 apareció el Biostator, un sistema de infusión de insulina controlado por un algoritmo de computadora, con base en mediciones de glucosa en sangre venosa, que según la concentración hacía infusión de insulina o de dextrosa, y que se usaba al lado de la cama del paciente. Por su gran tamaño, solo se utilizó en estudios de investigación de corta duración. Hubo otros estudios con infusión intravenosa continua, pero los riesgos de flebitis, trombosis e infecciones asociados a la ruta intravenosa restringieron su uso.

Para lograr algo más práctico, se inició el estudio de microinfusoras de insulina subcutánea, naciendo así la terapia ICSI en el Reino Unido a finales de los 70. Así surgió el prototipo de la infusora Mill Hill, que era portátil, operada con baterías, con un peso de 159 gramos, con una bomba con una microjeringa, que daba dos tasas de infusión: una tasa basal y una tasa prandial ocho veces mayor.

A principios de los 80, muchas compañías farmacéuticas empezaron a invertir en el desarrollo de las microinfusoras de insulina. Una de las primeras bombas de insulina que salieron a la venta fue la Autosyringe (autojeringa), también llamada *the big blue brick* (el gran bloque azul). Otra microinfusora que surgió en 1983 fue la Nordisk Infuser®. La mayoría de estas microinfusoras eran muy grandes, requerían de cargarse con baterías frecuentemente, tenían problemas de oclusión de los tubos o mal funcionamiento de las microinfusoras, no tenían suficientes alarmas de seguridad, y no tenían suficiente flexibilidad en la dosificación basal y de bolos. Esto llevaba a hiperglucemia, cetoacidosis e infecciones, con poca aceptación por parte de los pacientes y médicos. Así mismo, a los pacientes no les gustaba la idea de estar continuamente conectados a un dispositivo tan grande.

En los 90, con los avances tecnológicos, se resolvieron la mayoría de los problemas de mal funcionamiento de microinfusoras y los problemas de oclusión de los tubos. Se comenzaron a producir

microinfusoras más pequeñas y funcionales, con alarmas para oclusión del set de infusión, batería baja o reservorio de insulina bajo³.

Posteriormente, surgieron las microinfusoras en las que se pueden programar varias tasas basales, la relación insulina:carbohidratos, el factor de sensibilidad, la meta objetivo y que cuentan con calculadora de bolo, que toma en cuenta la insulina activa, permitiendo a los pacientes ingresar su glucosa y los carbohidratos a ingerir, para que esta calcule la cantidad de insulina que infundir en el bolo.

Microinfusoras aumentadas por sensor

En 2004 surge el primer sistema de MCG, el Guardian Real Time CGM System de Medtronic[®]⁸. El uso de un sensor con medición automática de glucosa en intervalos de minutos en combinación con la ICSI surge en 2006, con el sistema Paradigma de Medtronic[®], que transformó la ICSI en una nueva forma de tratamiento: la terapia con microinfusora aumentada por sensor⁶. Esta nueva microinfusora únicamente tenía alarma de hipoglucemia, pero demostró beneficios en comparación con la ICSI sola. El inicio de la comunicación entre el sensor y la microinfusora representa un componente indispensable para el desarrollo de un sistema de circuito cerrado.

En 2009, surge el primer sistema que ofrece la posibilidad de controlar el tratamiento mediante el uso del sensor, el sistema Paradigma[®] VEO. Este sistema emite una alerta si hay un evento de hipoglucemia y si el paciente no responde a esta alerta, la bomba suspende la infusión durante 120 minutos, función conocida como suspensión en límite bajo. Después de este periodo de tiempo automáticamente reinicia la infusión en caso de que el paciente no lo haya hecho manualmente. Esta tecnología representa el primer sistema en el cual el sensor interviene directamente en el tratamiento, un paso más hacia la automatización de la infusión de insulina.

En 2013 se introducen las microinfusoras con suspensión antes del límite bajo (*threshold suspend/Smart Guard*[®]), previniendo los eventos de hipoglucemia con el uso del sensor Enlite[®] con la microinfusora MiniMed 640G[®] de Medtronic[®], llamada 530G[®] en EE.UU.).

Diversos metaanálisis han demostrado que las microinfusoras aumentadas por sensor logran una mayor disminución en las concentraciones de HbA1c que la terapia con múltiples inyecciones diarias de insulina (MID) con automonitoreo capilar de glucosa en personas que viven con diabetes tipo 1^{9,10}.

Sistemas de circuito cerrado híbrido

Los sistemas de circuito cerrado híbrido (*hybrid closed loop*) se caracterizan por la coexistencia de una infusión automatizada de insulina combinada con bolos manuales antes de los alimentos o para corrección¹¹. El sistema de circuito cerrado híbrido Medtronic 670G[®] utiliza el sensor Guardian Sensor 3[®]. Esta microinfusora tiene un algoritmo basal, que lleva a la glucosa a la meta de 120 mg/dl, y durante el ejercicio, se puede subir la meta a 150 mg/dl. El factor de corrección es calculado por la microinfusora. La relación insulina:carbohidratos y la insulina activa son decididas por el usuario y su equipo médico. Este sistema ha permitido en adultos, lograr las metas establecidas por el Consenso Internacional de Tiempo en Rango del 2019¹² de menos del 4% en tiempo por debajo de 70 mg/dl y más del 70% en tiempo en rango entre 70 y 180 mg/dl.

El sistema de circuito cerrado híbrido avanzado (*advanced hybrid closed loop*) 780G de Medtronic[®], que ya está disponible en EE.UU., Europa y algunos países de Latinoamérica, también tiene un algoritmo de basal que permite elegir la meta en 100, 110 o 120 mg/dl, y cuenta con la función de autocorrección. Este sistema utiliza el algoritmo para páncreas artificial desarrollado por DreaMed Diabetes, de coautoría de los doctores Thomas Dane, Tadej Battelino y Moshe Phillip, basado en la «lógica difusa de los médicos» (*Fuzzy Logic, MD*)¹³.

Actualmente existe un sinnúmero de compañías que están desarrollando sistemas de circuito cerrado. La mayoría usando el monitor continuo de glucosa Dexcom G6[®], que es sumamente preciso. Ejemplos son la microinfusora Tandem T-Slim[®] con Control IQ[®] (Tandem Inc., EE.UU.), la CAM-APS FX¹⁴ (Cambridge, Reino Unido), que funciona con una aplicación en los teléfonos Android y que solo está en desarrollo en Europa, la Omnipod Horizon[®], que es una

microinfusora desechable sin tubo y Diabeloop®. Recientemente se publicaron los resultados de los estudios pivotaes en niños y adultos con el sistema Omnipod Horizon®, que puede llevar a metas de 110 a 150 mg/dl, en incrementos de 10 mg/dl. La mayoría de los adultos lograron un excelente control de la glucosa durante la noche, con tiempos en rango alrededor del 70% en adultos y del 65% en niños¹⁵. Todos estos sistemas aún requieren que el usuario anuncie los alimentos para calcular el bolo de alimentación.

Sistemas de páncreas artificial de código abierto. Open APS (*artificial pancreas systems*) DIY (*do it yourself*)

Además de los productos comercialmente disponibles, los pacientes con diabetes también están utilizando sistemas artificiales contruidos en forma casera llamados *DIY Artificial Pancreas Systems*¹¹. La motivación inicial fue poder vigilar y estar pendiente de los datos del MCG de sus seres queridos a distancia. Crearon la tecnología de código abierto para acceder a los datos del MCG y compartirlos; así surgió la *Nightscout Foundation*¹⁶, dedicada a esta y otras tareas afines.

Posteriormente, la comunidad de pacientes con diabetes fue desarrollando distintos algoritmos matemáticos para que considerando los datos del MCG, sean calculadas las dosis de insulina basal y de los bolos. Además los algoritmos hacen ajustes de estos, con base en predicciones de glucosa. Estos algoritmos están disponibles en una plataforma abierta en línea, para que los usuarios interesados los descarguen y contruyan su propia aplicación en su computadora y teléfono inteligente, con sus propios parámetros. Desde la aplicación del celular se controla a la microinfusora. Para poder utilizar esta tecnología en las microinfusoras, estas deben permitir acceso libre a los códigos.

Estos sistemas se conocen como DIY (*do it yourself*, hágalo usted mismo) - *Artificial Pancreas Systems* (DIYAPS). Hay tres sistemas disponibles: OpenAPS (2015), AndroidAPS (2017, que corre el mismo algoritmo que el OpenAPS pero en el teléfono Android) y Loop (2016, que corre con el iPhone y el RileyLink,

u otro transmisor, que es el que permite la comunicación entre la microinfusora y el teléfono, ya que traduce las señales de radiofrecuencia a bluetooth y viceversa). Existen estudios retrospectivos que han demostrado que con el uso de DIYAPS hay reducción en la HbA1c e incremento en tiempo en rango, sin aumentar el tiempo en hipoglucemia¹⁷. Actualmente en el mundo existen más de 4,700 personas con diabetes tipo 1 usando este tipo de sistemas.

Las personas que utilizan estos algoritmos, los deben de contruir ellos mismos, y asumen la responsabilidad de usarlos, sin garantías. Este movimiento ha impulsado a la industria farmacéutica a abrir sus dispositivos para que puedan ser utilizados con estos algoritmos, y están corriendo estudios para ser aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA). En un futuro deberán llevarse a cabo esfuerzos por parte de los médicos para dar soporte científico a dichos algoritmos y que puedan ser fuente segura de tratamiento. Sería ideal que los diversos dispositivos para medir glucosa intersticial y las microinfusoras pudieran interconectarse entre sí, independientemente de la marca, permitiendo al paciente decidir entre sus mejores opciones y personalizar la tecnología que se acople más a sus necesidades. Gracias a la labor de abogacía de los pacientes y de la comunidad científica que se dedica a la tecnología en diabetes, esto ya está empezando a ocurrir⁷.

FUTURO

Sistema bihormonal

El sistema bihormonal, desarrollado por BetaBionics®, es uno de los sistemas más prometedores. La microinfusora, llamada iLet, puede ser usada con una sola hormona (insulina) o con un sistema bihormonal (insulina y glucagón). Lo que ha detenido su desarrollo ha sido la falta de un glucagón estable a temperatura ambiente por más de 24 horas, sin embargo, recientemente se desarrolló un análogo del glucagón, el dasiglucagón, que es estable por 7 días¹⁸. Actualmente están corriendo los estudios pivotaes unihormonales y bihormonales con este sistema¹⁹. La gran ventaja del sistema bihormonal

es que el usuario no necesita anunciar el ejercicio, ni la alimentación.

Plumas inteligentes

Recientemente aparecieron en el mercado plumas inteligentes que están enlazadas con aplicaciones en los teléfonos inteligentes que ayudan a calcular las dosis de bolos de insulina y permiten llevar un registro preciso de la aplicación de las dosis de insulina. Adicionalmente, tienen alarmas para recordar a los usuarios la aplicación. Esto no sustituye la educación que todo paciente con diabetes debe recibir, sin embargo, facilita los cálculos y ayuda a llevar a cabo las actividades que se requieren en la vida cotidiana del paciente que vive con diabetes.

Ejemplos de estas plumas inteligentes son: Smart Pen de Medtronic, InPen[®] ²⁰, y Bigfoot Unity[®] ²¹. Estas integran una aplicación con calculadora de bolo, unas tapas para plumas de insulina, el medidor de glucosa y el MCG. Además generan el reporte de registros de glucosa que se puede compartir con el equipo médico.

HISTORIA EN MÉXICO

En México, las microinfusoras inicialmente llegaron por proveedores independientes. Es alrededor del año 2000 cuando Disetronic[®] hace presencia en México con la microinfusora HTRONplus[®], por medio de los distribuidores Bacher-Zoppi, que tenían un sistema integral para el inicio de la terapia, con un equipo de educadores especialistas en diabetes y un médico que la supervisaba. En el 2004, Faradji, et al.²² publicaron los resultados de 36 pacientes tratados con esta microinfusora en México. Al comparar el grado de control metabólico, evaluado mediante la HbA1c, previo y posterior a la terapia con ICSI, se encontró que hubo una mejoría importante. Tres meses antes del inicio de la terapia se encontró una HbA1c media del 9.1% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 8.1-10.1), sin diferencias con lo encontrado en el momento mismo del inicio de la terapia, que fue una HbA1c media del 9.0% (IC 95%: 8.4-9.6). Tres meses

después del inicio de la terapia, el control metabólico mejoró, encontrando una HbA1c media del 7.7% (IC 95%: 7.3-8.0) y se mantuvo a los seis meses con una HbA1c media del 7.5% (IC 95%: 7.1-7.9).

Desafortunadamente, cuando Roche[®] compra Disetronic[®], y la distribución deja de estar a cargo de Bacher-Zoppi, el uso de esta microinfusora cae en desuso.

En 2006 llega oficialmente Medtronic[®] a México²³. Esta compañía es la que ha dominado el mercado desde su llegada. El sistema con suspensión en baja llegó a México en el 2009, el de suspensión antes de baja en el 2017 y el sistema cerrado híbrido en el 2020. La mayoría de los usuarios iniciados en este último sistema lo lograron por medio de telemedicina, durante la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019.

El sistema Omnipod[®] estuvo en venta por unos años, pero desafortunadamente no prosperó por el costo tan alto de los *Pods* en comparación con el costo en EE.UU.

Desde el 2019, se cuenta en México con la microinfusora Accu-Check Performa COMBO[®] de Roche[®] ²⁴. Esta microinfusora está conectada a un glucómetro que tiene calculadora de bolo. Desafortunadamente, no tiene MCG.

Análisis del Registro Nacional de Diabetes tipo 1 en México (RENACED-DT1) muestran que el 24% de los pacientes que usan microinfusora logran tener una HbA1c < 7% frente al 15% de los que se encuentran en terapia con MID²⁵. En un análisis posterior se evaluó el control glucémico mediante la HbA1c en cuatro grupos de tratamiento con análogos de insulina²⁶: MCG en combinación con MID (n = 64), MCG en combinación con ICSI (n = 47), automonitoreo de glucosa en sangre capilar (AMGC) en combinación con MID (n = 474) y AMGC en combinación con ICSI (n = 18). Los grupos con AMGC + ICSI (7.3% [IC 95%: 6.8-8.2], p < 0.01), MCG + MID (7.7% [IC 95%: 7.0-8.5], p < 0.001) y MCG + ICSI (7.8% [IC 95%: 6.8-8.4], p < 0.001) tuvieron menor HbA1c en comparación con el grupo con AMGC + MID (8.8% [IC 95%: 7.4-10.5]), sin existir diferencias en la HbA1c entre los grupos con MCG + MID y el grupo de MCG + ICSI. Estos resultados evidencian un efecto benéfico del uso de la tecnología, tanto

Tabla 1. Hacia la automatización de la regulación de glucosa: evolución histórico-tecnológica

Década	Monitoreo	Insulina y otros fármacos	Herramientas de administración
1920	En orina en el hospital	Descubrimiento de la insulina	Jeringas de vidrio
1930		Insulinas de origen animal	
1940	1945 - Clinitest (orina en tubos de ensayo y una tableta)	Insulina NPH/lenta con zinc	
1950	1957 - Clinistix (orina en un papel que cambia de color)		Jeringas desechables Colin Murdoch 1956
1960	1965 - Dextrostix (sangre en un papel que cambia de color)		Primera infusora de insulina Arnold Kadish
1970	HbA1c Primer medidor de glucosa reflectometría Ames	Insulina humana ADN recombinante R regular NPH ADN recombinante	Jeringas desechables comerciales
1980	Dextrometer: Glucochek 1987 - OneTouch, Medisense BioEnzima		Blue brick Autosyringe/Nordik Infuser® Primera pluma de insulina
1990	Medidores cada vez más pequeños y precisos Medisense- Accucheck 1997 - Glucometer Bayer descarga datos en computadora 1999 - Glucowatch	Análogos de insulina de acción rápida	Evolución de plumas de insulina
2000	2004 - Medtronic Guardian Real Time 2006 - Dexcom STS 2008 - Freestyle Navigator	Análogos de insulina de acción prolongada de 1.ª generación	Microinfusora aumentada por sensor
2010	2012 - Dexcom G4 2013 - #WeAreNoWaiting Movement Nightscout 2014 - Freestyle Libre 2015 - Dexcom G5 con seguimiento al celular del usuario 2018 - Eversense implantable	Análogos de insulina de acción prolongada de 2.ª generación Degludec/Glargina U300 Insulina de acción ultra rápida Fiasp	2015 - Microinfusora 640G 2015 - DIY-OpenAPS/LOOP/AndroidAPS 2017 - 670G, iLET 2019 - FDA aprueba ACE TSLIM interoperables
2020	Sistemas interoperables integrándose con sistemas de aplicación de insulina	Insulinas de acción ultra rápida - URLI DasiGlucagon	2020 - TSLIM control IQ AP 2020 - DIY LOOP Autobolus Branch/con algoritmo ajustado para FIASP 2020 - Desarrollo de algoritmos que operan con sistemas de infusión y sistemas de monitoreo CamAPS® FX/Tidepool Loop/Diabeloop

HbA1c: hemoglobina glucosilada; FDA: Food and Drug Administration.
Adaptada de Hirsch, 2018⁸ y Kesavadev, et al., 2020²⁸.

del MCG como de la ICSI, en el control glucémico de pacientes que viven con diabetes tipo 1 en México. Estos resultados son similares a los reportados en el estudio COMISAIR²⁷, en el cual se encontró que el MCG es superior al automonitoreo de glucosa capilar en reducción de HbA1c e hipoglucemia independientemente del método de administración de insulina. Favor de ver la tabla 1 y la figura 1 para observar la evolución histórica de los métodos de medición, los tipos de insulina y los dispositivos

de aplicación, en camino de la automatización de la regulación de la glucosa.

CONCLUSIONES

Sin duda los avances en la tecnología que se están viendo actualmente nos están llevando a tener sistemas integrados que permiten tener un control

Figura 1. Hacia la automatización de la regulación de glucosa: evolución histórico-tecnológica²⁸⁻³⁴.

glucémico nocturno adecuado, y que cada vez más están logrando el control prandial, para aumentar el tiempo en rango y disminuir el tiempo en hipoglucemia. Estos sistemas por sí mismos no son suficientes. La capacitación y entrenamiento de los usuarios son indispensables para lograr las metas terapéuticas. Es sumamente importante que los usuarios conozcan las bases de la terapia, y sepan cómo revertir a un esquema de inyecciones basal-bolo, en caso de mal funcionamiento de su microinfusora o de los sistemas integrados, que sean capaces de realizar AMGC y los cálculos para la inyección de insulina, en caso necesario.

Idealmente, estos sistemas deberían llegar a todas aquellas personas que viven con diabetes y requieren insulina. Existen ya en el mundo sistemas de plumas inteligentes integrados con calculadora de bolo. Si estos sistemas llegaran a nuestro país, con la educación y preparación necesaria de los usuarios nos podrían ayudar a mejorar el control metabólico de nuestros pacientes, y serían una opción más accesible.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. 1922. *CMAJ*. 1991;145(10):1281-6.
2. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem*. 2002;48(12):2270-88.
3. Alsaleh FM, Smith FJ, Keady S, Taylor KMG. Insulin pumps: from inception to the present and toward the future. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):127-38.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
5. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 2;359(14):1464-76.
6. Schönauer M, Thomas A. Sensor-augmented pump therapy - on the way to artificial pancreas. *Av Diabetol*. 2010;26(3):143-6.
7. Faradji-Hazán RN, Sainz de la Maza-Viadero ME, Antillón-Ferreira CA, de la Garza-Hernández NE, Flores-Caloca O, García-Galván G, et al. Guía práctica para el manejo de microinfusoras de insulina. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*. 2019;6:59-91.
8. Hirsch IB. Introduction: History of Glucose Monitoring. En: Role of continuous glucose monitoring in diabetes treatment. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2018.
9. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(5):336-47.
10. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol*. 2019;56(9):973-80.
11. Leelarathna L, Choudhary P, Wilmoth EG, Lumb A, Street T, Kar P, et al. Hybrid closed-loop therapy: Where are we in 2021? *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):655-60.
12. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-603.
13. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, Criego A, Laffel L, Schatz D, 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*. 2021;397:208-19.
14. CamAPS[®] FX. [Internet]. CamDiab [citado: 29 julio 2021]. Disponible en: <http://www.camdiab.com>
15. Brown SA, Forlenza GP, Bode BW, Pinsker JE, Levy CJ, Criego AB, 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*. 2021;44(7):1630-40.
16. #We are not waiting [Internet]. The Nightscout Foundation [citado: 29 julio 2021]. Disponible en: <https://www.nightscoutfoundation.org/>
17. Kesavadev J, Srinivasan S, Saboo B, Krishna BM, Krishnan G. The do-it-yourself artificial pancreas: A comprehensive review. *Diabetes Ther*. 2020;11(6):1217-35.
18. Hövelmann U, Bysted BV, Mouritzen U, Macchi F, Lamers D, Kronshage B, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of dasiglucagon, a novel soluble and stable glucagon analog. *Diabetes Care*. 2018;41:531-7.
19. Castellanos LE, Balliro CA, Sherwood JS, Jafri R, Hillard MA, Greaves E, et al. Performance of the Insulin-Only iLet Bionic Pancreas and the Bihormonal iLet Using Dasiglucagon in adults with type 1 diabetes in a home-use setting. *Diabetes Care*. 2021;44(6):e118-e120.

20. Meet the InPen™ system - an insulin pen, but smarter [Internet]. Medtronic; 2021 [citado: 28 julio 2021]. Disponible en: <https://www.medtronicdiabetes.com/products/inpen-smart-insulin-pen-system>
21. Bigfoot Unity™ Demonstration Site [Internet]. Big Foot Biomedical [citado: 28 julio 2021]. Disponible en: <https://www.bigfootbiomedical.com/bigfoot-unity-demonstration-site>
22. Faradji RN, María EF, Mario H, Lucía S, Irma ZS, Carlos MR. Mejoría en el control metabólico en pacientes con diabetes que inician la terapia de infusión subcutánea continua de insulina (Csii) a través de la micro-infusora H-Tron Plus V100 de Disetronic®. *Diabet Hoy Med Sal.* 2004;5(2).
23. Medtronic. Medical Technology, Services & Solutions Global Leader [sede web]. Medtronic México [citado: 28 julio 2021]. Disponible en: <https://www.medtronic.com/mx-es/index.html>
24. Accu-Check® Performa Combo [Internet]. Accu-Check® [citado: 28 julio 2021]. Disponible en: <https://www.accu-check.com.mx/bomba-de-insulina/performa-combo>
25. Faradji-Hazán RN, Valenzuela-Lara M, Díaz-Barriga Menchaca AP, Almeida-Valdés P, Antonio-Villa NE, Vidrio-Velázquez M, et al. Type 1 Diabetes Care in Mexico: An Analysis of the RENACED-DT1 National Registry. *Rev Invest Clin.* 2021;73(4):222-30.
26. Faradji R, Garcia-Tuomola A, Antonio-Villa NE, Castillo-Galindo C, Vidrio-Velázquez M, Valadez-Capetillo M, et al. Is the difference really only on continuous glucose monitoring? *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(S1):A126.
27. Šoupal J, Petruželková L, Grunberger G, Hásková A, Flekač M, Matoulek M, et al. Glycemic outcomes in adults with T1D are impacted more by continuous glucose monitoring than by insulin delivery method: 3 years of follow-up from the COMISAIR Study. *Diabetes Care.* 2020;43(1):37-43.
28. Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. Evolution of insulin delivery devices: From syringes, pens, and pumps to DIY artificial pancreas. *Diabetes Ther.* 2020;11(6):1251-69.
29. B-D insulin syringe, Dr. Busher's automatic injector [Internet]. EE.UU.: National Museum of American History [citado: 28 julio 2021]. Disponible en: https://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah_730844
30. Lilly Urine Sugar Test Kit, Sheftel, Test Kit No. 6 [Internet]. EE.UU.: National Museum of American History [citado: 28 julio 2021]. Disponible en: https://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah_1425391
31. B-D Disposable Insulin Needle Unit, No. D1-80 S [Internet]. EE.UU.: National Museum of American History [citado: 28 julio 2021]. Disponible en: https://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah_335452
32. LifeScan OneTouch Basic [Internet]. EE.UU.: National Museum of American History [citado: 28 julio 2021]. Disponible en: https://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah_1465235
33. Humulin N, NPH [Internet]. EE.UU.: National Museum of American History [citado: 28 julio 2021]. Disponible en: https://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah_1421741
34. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci.* 2012;69(2):83-93.