

Artículo original

Análisis de los resultados de la terapia subcutánea continua de insulina como alternativa al tratamiento intensivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Analysis of the results of continuous subcutaneous insulin therapy as an alternative to intensive treatment in type 1 diabetic patients

C.M. Causso Lariena, M.J. Goñi Iriarte, M. García Mouríz, M. Toni García, P. Munárriz, F.J. Basterra-Gortari
Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra. Pamplona

Resumen

Objetivo: Verificar la efectividad del tratamiento y determinar las características clínicas de los pacientes que han podido influir en el control metabólico posterior. **Materiales y métodos:** Se estudió a 37 pacientes (21 varones y 16 mujeres), con una media de edad de $36,2 \pm 9,4$ años. El tiempo de evolución de la diabetes previa a la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) fue de $16,2 \pm 7,4$ años. Las complicaciones angiopáticas fueron la retinopatía (50%), la nefropatía (19%) y la neuropatía (11,4%). Los motivos de indicación de ISCI fueron los siguientes: mal control (33,3%), petición propia (27,8%), hipoglucemias (22,2%), variabilidad glucémica (13,9%) y otros (2,7%). **Resultados:** Se observó un descenso de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) a los 12 meses de $-0,71 \pm 0,58\%$ ($p < 0,001$), que se mantuvo a los 36 meses en valores de $-0,9 \pm 0,54\%$ ($p < 0,001$). Los requerimientos de insulina basal disminuyeron y posteriormente se mantuvieron estables (inicio: $0,29 \pm 0,08$ U/kg/día; 36 meses: $0,32 \pm 0,14$ U/kg/día). Se apreció una ganancia de peso en los pacientes de $2,7 \pm 4,8$ kg a los 3 años con ISCI. Los participantes con una mayor HbA_{1c} basal y un tiempo más largo de evolución de la diabetes presentaron un descenso superior de la HbA_{1c} con ISCI. **Conclusiones:** Se constató una mejora mantenida del control glucémico y un descenso de las necesidades de insulina basal. El mayor descenso de la HbA_{1c} se obtuvo en los pacientes con una mayor evolución de la diabetes y un peor control, que eran factores pronóstico de una mejor respuesta a esta terapia.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1 bomba de insulina, dosis múltiples de insulina, hemoglobina glucosilada.

Abstract

Aim: To verify the efficacy of CSII treatment and determine patient's clinical features that could have influenced the posterior metabolic control. **Methods:** 37 patients; 21 males and 16 females, mean age of 36.2 ± 9.4 years. Mean duration of diabetes prior to CSII of 16.2 ± 7.4 years and previous year mean A_{1c} of $8.1 \pm 0.9\%$. Diabetic complications: 50% retinopathy, 19% nephropathy, and 11.4% neuropathy. Indications for CSII: poor metabolic control (33.3%), patient request (27.8%), frequent hypoglycaemia (22.2%), glycaemic variability (13.9%) and other (2.8%). **Results:** Starting A_{1c} was lowered significantly in the first year of CSII $-0.71 \pm 0.58\%$ ($p < 0.001$) and stable $-0.9 \pm 0.54\%$ ($p < 0.001$) after 36 months. Basal insulin requirements decreased and subsequently remained stable (start: 0.29 ± 0.08 U/kg/d; after 36 months: 0.32 ± 0.14 U/kg/d; $p < 0.001$). The greatest reduction in A_{1c} was found in patients with higher baseline A_{1c} and longer duration of diabetes. **Conclusions:** CSII resulted in a steady improvement in glycaemic control and reduction in insulin requirements. it could be considered a predictor factor of treatment effect.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, insulin pump, multiple daily insulin injections, glycosylated haemoglobin.

Fecha de recepción: 26 de marzo de 2009
Fecha de aceptación: 28 de mayo de 2009

Correspondencia:

C.M. Causso Lariena. Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra. Irúnlarrea, 3. 31008 Pamplona. Correo electrónico: caussolariena@yahoo.com.mx

Lista de acrónimos citados en el texto:

ISCI: infusión subcutánea continua de insulina; MDI: múltiples dosis de insulina.

Introducción

La infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) fue introducida por primera vez en los años setenta como opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Hoy en día, la ISCI constituye un eficaz tratamiento alternativo al de múltiples dosis de insulina (MDI)

en pacientes seleccionados con DM1. En España, la implantación de ISCI se estima en el 0,79% de las personas con DM1 según datos obtenidos por el Grupo de Trabajo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes (SED)¹. Pickup et al. hicieron una revisión de los estudios que comparaban el empleo de regímenes terapéuticos de MDI basados en análogos de insulina de acción larga y rápida frente a la ISCI, y concluyeron que los análogos de insulina de larga duración aún no han reemplazado el tratamiento con ISCI en pacientes con DM1 y que la ISCI actualmente constituye la mejor opción terapéutica para algunos de estos pacientes². Zietlger et al. realizaron un estudio paralelo de 2 años de seguimiento, en el que comparaban el tratamiento con ISCI en que se empleaba insulina regular frente a MDI con insulina regular/NPH, sin observar diferencias estadísticamente significativas en el control glucémico entre ambos grupos, con una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 8,7 frente al 8,4%, respectivamente³.

Hemos realizado este estudio con el fin de analizar los resultados del tratamiento con ISCI en nuestro medio, y así verificar la efectividad de esta modalidad terapéutica durante el seguimiento y determinar las características clínicas de los pacientes que han podido influir en el control metabólico posterior. Actualmente no están bien establecidas las características de los pacientes que condicionarían una mejor respuesta al tratamiento con ISCI. Por tanto, este estudio tiene como objetivo determinar las características clínicas de los pacientes que pueden influir en el control metabólico posterior.

Material y métodos

Para la realización de este estudio, hemos incluido a todos los pacientes (47 diabéticos tipo 1) que han seguido tratamiento con ISCI en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Navarra desde 2005 a 2008. Los criterios de exclusión fueron haber iniciado el tratamiento en otro centro (n= 4) y una duración del tratamiento con ISCI inferior a 6 meses (n= 6). Finalmente, se analizaron los datos de 37 pacientes.

Los pacientes fueron seleccionados para recibir tratamiento con ISCI siguiendo los criterios de indicación recomendados por la SED⁴. Considerando la importancia del cumplimiento terapéutico y la educación terapéutica como estrategia eficaz para su obtención⁵, los pacientes candidatos completaron un programa de educación dia-

betológica impartido por el equipo de enfermeras educadoras del Servicio de Endocrinología del Hospital de Navarra. Dicho programa se realizó de forma individual con una duración aproximada de 5-6 sesiones. Los pacientes recibieron clases diarias de 1 hora de duración sobre los conocimientos relacionados con el control de la diabetes: alimentación (dieta por raciones, dieta de cetosis), complicaciones agudas (hiperglucemia, hipoglucemias, cetonemia), modificación del tratamiento, ejercicio físico, viajes y situaciones especiales (desconexión de corta duración, prolongada, de fin de semana). Asimismo, adquirieron conocimientos relacionados con el manejo y la terminología de la ISCI: programación del reloj, programación y modificación de la infusión basal, parada y reinicio de la bomba, reconocimiento de las alarmas y actuación ante ellas, preparación y colocación del cartucho y el catéter, y mantenimiento de la ISCI. Posteriormente, se entregó a los pacientes la bomba y se realizó un periodo de simulación de 2 días. Una vez finalizado todo este proceso, se colocó a los pacientes el infusor y se realizó el primer cambio de catéter de manera presencial en la consulta de enfermería. Los primeros 2 días la ingesta se redujo a las 3 comidas principales, y los pacientes recibieron una tasa basal única para poder realizar los ajustes necesarios.

En nuestros pacientes el cálculo de la dosis total se determinó restando un 20% al total de dosis acumuladas con MDI. El 50% del total obtenido determina la dosis basal, y el 50% restante los bolos. La adjudicación de la bomba de insulina se hizo en concepto de cesión. Asimismo, en el Servicio se administraba a los pacientes el material fungible, los catéteres, el reservorio y las tiras de cuerpos cetónicos.

Finalmente, se incluyeron en el estudio 37 pacientes, 21 varones y 16 mujeres, que llevaban un tiempo medio de tratamiento con ISCI de $31,7 \pm 19,3$ meses. Como características basales, los pacientes presentaban una media de edad de $36,2 \pm 9,4$ años y un índice de masa corporal (IMC) inicial de $24,9 \pm 3,6$. El 27,3% eran fumadores. En el momento del inicio de la ISCI, llevaban un tiempo de evolución medio de su diabetes de $16,2 \pm 7,4$ años, y el 56,8% presentaba, al menos, una complicación: retinopatía (50%), nefropatía (19%) y neuropatía (11,4%). El grado de control metabólico del año previo se estimó mediante el cálculo del valor medio de la HbA_{1c}, que era de $8,1 \pm 0,9\%$. El motivo de indicación principal de la ISCI fue el mal control metabólico (33%) y el resto de indicaciones

Tabla 1. Características basales de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tratados con ISCI

Características basales	Total
Número de pacientes	37 (21 varones;16 mujeres)
Edad (años)	36,2 ± 9,4
Fumadores (%)	27,3
IMC (kg/m ²)	24,9 ± 3,6
Tiempo evolución de la diabetes (años)	16,2 ± 7,4
Tiempo de seguimiento (años)	31,7 ± 19,3
HbA _{1c} durante el año pre-ISCI (%)	8,1 ± 0,9
Dosis basal de insulina (U/kg/día)	0,29 ± 0,8
Motivo de indicación de la ISCI	Mal control metabólico (33%), petición propia (27,8%), hipoglucemias frecuentes (22,2%), amplia variabilidad glucémica (13,9%), otros (2,7%)
Complicaciones	Retinopatía (50%), nefropatía (19%), neuropatía (11,4%)

Datos expresados como media ± desviación estándar, salvo que se especifique lo contrario. IMC: índice de masa corporal; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina.

fueron las siguientes: petición propia (27,8%), hipoglucemias frecuentes (22,2%), amplia variabilidad glucémica (13,9%) y otros (2,7%). Podían darse combinaciones de varias indicaciones (tabla 1). El análisis evolutivo del control glucémico (HbA_{1c}), el peso y los requerimientos de insulina se realizó comparando los valores medios al inicio y a los 12, 24 y 36 meses de tratamiento.

En el estudio de los cambios en las variables cuantitativas se empleó el test de la t de Student para muestras emparejadas. Se calcularon los coeficientes de correlación. Se empleó la regresión múltiple (*stepwise*) para determinar las posibles variables asociadas a la mejora de la HbA_{1c} (sexo, edad, media de HbA_{1c} del año previo, tiempo de evolución e IMC). Se calcularon los intervalos de confianza (IC) del 95%. Se consideró *a priori* como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se observó un descenso significativo de la media de la HbA_{1c} basal de $-0,71 \pm 0,58\%$ ($p < 0,001$) a los 12 meses de tratamiento. Esta mejora del control glucémico se

Tabla 2. Cambios evolutivos respecto a los valores basales de HbA_{1c} y requerimientos de insulina basal

Cambios evolutivos respecto a los valores basales	12 meses ISCI	24 meses ISCI	36 meses ISCI
Cambio de HbA _{1c} (%)	-0,71	-0,90	-0,90
Cambio de los requerimientos de insulina basal (U/kg/día)	-0,13	-0,10	-0,11
Ganancia de peso (kg)	1,7	2,8	3,1

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina.

mantuvo, y se observaron disminuciones en la HbA_{1c} de $-0,9 \pm 0,72\%$ ($p < 0,001$) a los 24 meses respecto a la hemoglobina basal y de $-0,9 \pm 0,54\%$ ($p < 0,001$) a los 36 meses.

Desde el inicio de la ISCI, los requerimientos de la insulina basal se mantuvieron estables durante el seguimiento: al inicio eran de $0,29 \pm 0,08$ U/kg/día, a los 12 meses de $0,32 \pm 0,11$ U/kg/día, a los 24 meses de $0,33 \pm 0,13$ U/kg/día y a los 36 de $0,32 \pm 0,14$ U/kg/día (tabla 2). Estos requerimientos fueron significativamente inferiores a los observados al inicio de la terapia ($0,44$ frente a $0,29$ U/kg/día; $p < 0,001$). La dosis de insulina administrada en forma de bolo no se pudo valorar debido a que muchos pacientes no la registraban de manera exhaustiva.

En relación con el peso a los 3 años de tratamiento, los pacientes aumentaron $2,7 \pm 4,8$ kg. La mayor ganancia de peso ($1,6$ kg; IC del 95%: $0,45-2,75$; $p = 0,008$) se produjo a los 6 meses y no se correlacionó con el cambio en la HbA_{1c} (coeficiente de Pearson $< 0,27$; $p = 0,14$).

Los participantes con peor control glucémico al inicio de la ISCI, es decir, con mayor HbA_{1c} basal y un tiempo de evolución de la diabetes más largo, presentaron un mayor descenso de la HbA_{1c} con esta modalidad de tratamiento. Así, por cada incremento de un 1% en la HbA_{1c} media del año previo se observó una reducción del 0,3% (IC del 95%: $0,04-0,58$) al iniciar el tratamiento con ISCI. Asimismo, por cada año más de evolución de la diabetes antes del inicio del tratamiento se observó un descenso en la HbA_{1c} del 0,04% (IC del 95%: $0,01-0,08$).

En ningún caso se interrumpió ni se abandonó el tratamiento con ISCI. Cinco pacientes presentaron cetoacidosis debidas, en parte, a un fallo del catéter y a la no administración de un bolo corrector en situación de cetosis,

por lo que requirieron un ingreso de corta duración en la planta de hospitalización de endocrinología, con buena evolución. Un paciente presentó dos o más episodios de hipoglucemia grave. Hubo complicaciones técnicas en un 27,8% de los pacientes, ocasionadas en su mayoría por un fallo del catéter.

Discusión

En nuestros pacientes el tratamiento con ISCI mejora el control glucémico y mantiene la mejora conseguida durante el seguimiento. La disminución media de la HbA_{1c} respecto a la basal es de -0,71% a los 12 meses de tratamiento. El metaanálisis realizado por Jeitler et al. incluyó 12 estudios que comparaban el efecto de la ISCI con las MDI en adultos con DM1. Seis de estos estudios utilizaron la HbA_{1c} como método de medida, en los que se obtuvo una diferencia media en la HbA_{1c} de -0,4% (IC del 95%: -0,65 a -0,20) a favor de los pacientes tratados con ISCI⁶. Retnakaran et al. compararon la eficacia de la ISCI y las MDI, comprobando la efectividad de los análogos de insulina rápida en ambos tratamientos, y observaron que la ISCI se asociaba a un mejor control glucémico respecto a las MDI; el efecto terapéutico se estimó comparando el porcentaje de reducción en la HbA_{1c} obtenido con ISCI e MDI, que fue del 0,35% (IC del 95%: -0,10 a 0,80; p= 0,08)⁷.

En los pacientes de nuestra serie, los requerimientos de insulina basal disminuyeron desde el inicio del tratamiento y se mantuvieron estables durante todo el seguimiento, de forma similar a lo observado en varios estudios realizados en pacientes tratados con ISCI. En un estudio llevado a cabo por Hoogma et al. se observó una disminución significativa de la dosis total de insulina al final del estudio: 0,53 UI/kg/día en el grupo tratado con ISCI frente a 0,71 UI/kg/día en el grupo tratado con MDI⁸. Hanaire-Broutin et al. obtuvieron resultados similares, con una dosis final total de insulina de 38,5 UI/kg/día con ISCI frente a 47,3 UI/kg/día con MDI⁹. Sin embargo, al no disponer de la insulina utilizada en los bolos no podemos valorar el cambio de la dosis total de insulina en nuestra serie.

Observamos una ganancia de peso de $2,7 \pm 4,8$ kg a los 3 años de tratamiento con ISCI. El aumento fue de 1,6 kg (IC del 95%: 0,45-2,75; p= 0,008) a los 6 meses y no se obtuvo una correlación significativa con el cambio de HbA_{1c} (coeficiente de Pearson: p= 0,14). Ziegler et al. observaron una ganancia de peso significativa, con un IMC

mayor al final del estudio en el grupo tratado con ISCI (24,2 frente a 22,5 con MDI)³. En otro estudio que comparaba ambas modalidades terapéuticas se observó una ganancia no significativa determinada mediante el peso final (98,1 kg con ISCI frente a 97,6 kg con MDI)¹⁰.

Un hallazgo que consideramos importante en nuestro estudio fue la obtención de una mejor respuesta al tratamiento con ISCI en los individuos con un peor control glucémico al inicio del tratamiento y un mayor tiempo de evolución de la diabetes. Este hallazgo se ha descrito también en otros estudios, y se ha considerado a este subgrupo de pacientes (los de peor control glucémico en terapia convencional) como grupo candidato para recibir tratamiento con ISCI. El beneficio del paso a la ISCI se incrementa cuanto mayor es la HbA_{1c} basal¹¹.

Un modelo derivado del metaanálisis realizado por Retnakaran et al. predice que en un paciente con una HbA_{1c} basal del 10%, la ISCI reduciría la HbA_{1c} un 0,65% adicional comparado con las MDI en un paciente con una HbA_{1c} basal del 6,5%⁷. No se encontró relación entre el motivo de la indicación y la evolución posterior.

Cinco de nuestros pacientes presentaron cetoacidosis debidas, en parte, a un fallo del catéter y a la no administración de bolo corrector en situación de cetosis. De hecho, Hoogma et al. observaron un menor número de episodios adversos en un grupo de pacientes tratados con MDI respecto a un grupo tratado con ISCI⁸. Ziegler et al. observaron que la aparición de cetoacidosis por cada 100 pacientes-año fue mayor en el grupo de ISCI, pero esta diferencia no fue significativa³. Los resultados disponibles para la realización del metaanálisis de Jeitler et al. indicaron que no hubo diferencias en los episodios adversos entre los grupos tratados con ISCI y MDI⁶.

La hipoglucemia es la mayor barrera para mejorar y lograr un estricto control glucémico. En nuestra serie, un 2,7% de los pacientes tuvo más de dos episodios de hipoglucemia, y ninguna fue grave (pérdida de conciencia, necesidad de ayuda por parte de una tercera persona, administración de glucagón, convulsiones, admisión en urgencias, etc.). Recientemente, Pickup y Sutton han demostrado en un metaanálisis de ensayos aleatorizados que la tasa de hipoglucemias graves fue menor durante la ISCI al compararla con la de MDI, con un razón de tasas de 2,89 (IC del 95%: 1,45-5,76; p < 0,001). La reducción fue mayor en los pacientes con una mayor

tasa inicial de hipoglucemias graves con MDI y en los pacientes con una mayor duración de la diabetes¹². No hubo diferencias según el análogo de insulina rápida empleado.

Hubo complicaciones técnicas en un 27,8% de los pacientes, ocasionadas en su mayoría por un fallo del catéter sin relación con las distintas características de éste. Algunas publicaciones recientes determinan que ciertos episodios se producen con poca frecuencia, como la disfunción de la bomba, la infección del catéter, la irritación o la incomodidad local^{13,14}, aunque en otros estudios se hallaron resultados dispares^{8,15}.

Dado que nuestro estudio es observacional, no es posible establecer una relación causa-efecto en las asociaciones encontradas. Tampoco hemos medido los parámetros de calidad de vida.

Conclusiones

En nuestra experiencia con esta modalidad de terapia intensiva, se observó una mejora mantenida del control glucémico en la evolución y un descenso de las necesidades de insulina basales desde el inicio del tratamiento con ISCI y durante el seguimiento.

El mayor descenso de la HbA_{1c} se asoció a un mayor tiempo de evolución de la diabetes y un peor control glucémico inicial.

Se observó una ganancia de peso tras el inicio de tratamiento con ISCI. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

C.M. Causso, M.J. Goñi, M. García, M. Toni, P. Munárriz y F.J. Basterra-Gortari declaran que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

Bibliografía

- Vázquez F, Grupo de Trabajo Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes. Situación actual del tratamiento con sistemas de infusión subcutánea de insulina (ISCI) en España. *Av Diabetol.* 2007;23:288-5.
- Pickup JC, Renard E. Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31:140S-5S.
- Ziegler D, Dannehl K, Koschinsky T, Toeller M, Gries FA. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and intensified conventional therapy in the treatment of type 1 diabetes: a two-year randomized study. *Diabetes Nutr Metab.* 1990;3:203-13.
- Grupo de Trabajo de Nuevas Tecnologías de la SED. Guía rápida ISCI. Barcelona: Ediciones Mayo, 2007; 12.
- Jansà M, Vidal M. Importancia del cumplimiento terapéutico en la diabetes mellitus. *Av Diabetol.* 2009;25:55-61.
- Jeitler K, Horvath K, Berhold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2008;51:941-51.
- Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *Diabetes Care.* 2004;27:2590-6.
- Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, et al; on behalf of the 5-Nations Study Group. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diab Med.* 2006;23:141-7.
- Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessieres-Lacombe S, Tauber JP. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. The Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1232-5.
- Raskin P, Bode BW, Marks JB, Hirsch IB, Weinstein RL, McGill JB, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes: a randomized, parallel-group, 24-week study. *Diabetes Care.* 2003;26:2598-603.
- Pickup JC, Kidd J, Burmiston S, Yemane N. Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability. *Diabet Metab Res Rev.* 2006;22:232-7.
- 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.* 2008;25:765-74.
- Guilhem I, Leguerrier AM, Lecordier F, Poirier JY, Maugeudre D. Technical risks with subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab.* 2006;32:279-84.
- Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:661-7.
- Schottenfeld-Naor Y, Galatzer A, Karp M, Josefsberg Z, Laron Z. Comparison of metabolic and psychological parameters during continuous subcutaneous insulin infusion and intensified conventional insulin treatment in type I diabetic patients. *Isr J Med Sci.* 1985;21:822-8.