



Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



EDITORIAL

Beneficios del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina en la diabetes tipo 1. ¿Queda algún lugar para la duda?



Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. Is there any doubt?

María Asunción Martínez-Brocca

Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/Consejo Superior de Investigaciones Científicas/Universidad de Sevilla, Sevilla, España

Es conocido el impacto favorable que la terapia intensiva tiene sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1)¹. No obstante, aun con un grado de control adecuado según las guías de práctica clínica actuales ($HbA_{1c} \leq 6,9\%$), la mortalidad cardiovascular en DM1 duplica la encontrada en población general, tras ajustar por variables socioeconómicas y clínicas². Tanto las estrategias de tratamiento disponibles como la HbA_{1c} son elementos imperfectos en conseguir y reflejar, respectivamente, un control metabólico óptimo entendido como una normalización de los niveles de glucemia, de su variabilidad y de los eventos de hiper e hipoglucemia.

Recientemente Steineck et al. abordan en *British Medical Journal* la interesante cuestión del impacto en mortalidad cardiovascular de la terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) o bombas de insulina en DM1. Para ello, analizan las tasas de mortalidad cardiovascular y por todas las causas sobre 18.168 pacientes con DM1 incluidos en el Registro Sueco de Diabetes y seguidos durante una media de 6,8 años. La comparación entre la cohorte en terapia ISCI ($n=2.441$) frente a la tratada con múltiples dosis de insulina (MDI) ($n=15.727$) demuestra una disminución clínicamente relevante del riesgo de

mortalidad por enfermedad cardiovascular, por enfermedad coronaria y por todas las causas favorable a ISCI³. Estos resultados, largamente esperados, permiten afirmar que existe una asociación entre la terapia ISCI y una menor mortalidad cardiovascular en pacientes con DM1.

Este trabajo tiene un gran impacto clínico, aunque con limitaciones reconocidas. Los resultados observados no pueden atribuirse a la terapia en sí, al manejo clínico sobre los pacientes usuarios de ISCI o a la educación diabetológica recibida. Y aunque por su diseño de tipo observacional no puede establecerse una relación causa-efecto, este potente resultado en salud es plausible desde el punto de vista fisiopatológico. Así, en DM1, la frecuencia de hipoglucemia grave se ha demostrado 4 veces menor bajo ISCI que bajo MDI, con un beneficio superior en aquellos pacientes con mayor tasa previa de episodios⁴. La hipoglucemia grave se reconoce como un factor de riesgo de eventos cardiovasculares, especialmente en pacientes de alto riesgo^{5,6} y, recientemente, de menor supervivencia tras un evento cardiovascular en DM1⁷. Además, diferentes metaanálisis demuestran que en DM1 la ISCI reduce de forma significativa la HbA_{1c} frente a MDI, con una diferencia media de HbA_{1c} de entre $-0,3$ a $-0,6\%$ ^{4,8-11}; es importante resaltar que este efecto es mayor en presencia de HbA_{1c} más elevada, lo que la convierte en especialmente efectiva en aquellos pacientes en situación de peor control crónico, y por ello con mayor riesgo de complicaciones secundarias⁴. Si otros efectos favorables de

Correo electrónico:

masuncion.martinez.sspa@juntadeandalucia.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.11.006>

1575-0922/© 2015 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

ISCI, como la reducción de la variabilidad glucémica, pueden colaborar a una menor mortalidad cardiovascular es una cuestión aún por responder.

En la edad pediátrica ISCI puede ser especialmente efectiva, al permitir la adaptación a los bajos requerimientos de insulina y a las ingestas y actividad física variables, características de este grupo de edad. Así, los datos obtenidos de registros europeos y de EE. UU. asocian la terapia ISCI a un mejor grado de control metabólico en esta población^{12,13}.

Además de los beneficios clínicos, la terapia ISCI se ha demostrado coste-efectiva en estudios de evaluación económica desarrollados en diferentes países de nuestro entorno, y también en nuestro sistema sanitario¹⁴. Y son estas evidencias las que justifican su inclusión en las guías de práctica clínica como la elaborada por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), habitualmente restrictivo por considerar no solo criterios de eficacia, sino también de coste-efectividad¹⁵. A pesar de estas sólidas evidencias, el uso de ISCI en nuestro país es sorprendentemente bajo, y no ha mejorado sustancialmente en los últimos años, una preocupación expuesta previamente por expertos nacionales^{16,17}. Así, en España, el porcentaje de pacientes con DM1 en tratamiento con ISCI se sitúa entre el 3-4%¹⁸, muy alejado del 15-20% de porcentaje de uso en los países nórdicos y centroeuropeos. Se reconoce además una preocupante variabilidad entre las diferentes comunidades autónomas y entre centros hospitalarios de las mismas, tanto en población pediátrica como adulta, lo que traduce un grave problema de accesibilidad y una desigualdad de oportunidades en nuestro sistema sanitario. La recesión económica de los últimos años puede haber colaborado a una ralentización del desarrollo de los programas de implantación de ISCI, una situación a la que los proveedores de esta tecnología deben también adaptarse, pero no puede ser esgrimida como la causa principal o única de este *gap* tecnológico, lamentablemente clásico en la atención al paciente con diabetes en España. Organizativamente son necesarios equipos de trabajo no especialmente complejos¹⁷, pero sí adecuadamente formados, altamente motivados y sobre todo estables. Institucionalmente la existencia de programas ISCI con resultados evaluables debería ser reconocida como un criterio de calidad en la atención al paciente con DM1. Y, sobre todo, son nuestras propias barreras, las de los profesionales, las que debemos vencer para resolver esta preocupante inercia terapéutica, que aleja a un porcentaje importante de nuestros pacientes de una terapia efectiva y eficiente. La infravaloración de los beneficios clínicos de la terapia, tanto en términos de reducción de HbA_{1c} como de otros parámetros de control metabólico y calidad de vida (*beyond HbA_{1c}*), y el cuestionamiento de su eficiencia están aún presentes entre una parte de los profesionales que atienden o tienen responsabilidad sobre la asistencia a pacientes con DM1. Y esto supone un impacto en la línea de flotación para la expansión de ISCI, ya que afecta al elemento más crítico, el convencimiento profesional basado en el mejor conocimiento científico, auténtico motor de la organización. Por otro lado, la motivación del paciente es reconocida como un elemento limitante y efectivamente lo es. No obstante, se trata de una característica intrínseca (del paciente) con la que habitualmente designamos (nosotros) de forma categórica y con frecuencia, sin posibilidad de cambio. Con un adecuado entrenamiento ISCI mejora la

flexibilidad en el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes, y es además su opción preferida¹¹. Por estos motivos, trabajar en un modelo real de decisiones compartidas con expectativas realistas¹⁹ podría en muchos casos superar nuestro propio escepticismo y favorecer la motivación e implicación del paciente que la terapia requiere cuando está clínicamente indicada.

El beneficio clínico de esta «nueva-vieja» tecnología en DM1 está ya sobradamente demostrado y la disminución de mortalidad asociada a la misma la refrenda. Seguir cuestionando su efectividad o su eficiencia como un motivo para frenar su desarrollo no es un argumento sólido desde el punto de vista científico y limita además la incorporación de otras tecnologías avanzadas a las que igualmente nuestros pacientes corren el riesgo de llegar tarde y marginalmente. La evidencia científica con la que contamos en la actualidad debería ser definitiva para una valoración sin fisuras por parte de los profesionales y una acción institucional decidida. Centrémonos, por tanto, en identificar y resolver las barreras que limitan la expansión de ISCI en DM1 en nuestro entorno.

Conflicto de intereses

M.A. Martínez-Brocca ha participado como investigadora en proyectos de investigación financiados total o parcialmente por Medtronic y Roche, y ha recibido honorarios por ponencias y participación en grupos de trabajo financiados por Medtronic.

Bibliografía

1. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.
2. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1972-82.
3. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, Rawshani A, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: Observational study. *BMJ*. 2015;350:h3234.
4. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycemic control in type 1 diabetes: Meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008;25:765-74.
5. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363:1410-8.
6. Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, Díaz R, et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J*. 2013;34:3137-44.
7. Lung TW, Petrie D, Herman WH, Palmer AJ, Svensson AM, Eliasson B, et al. Severe hypoglycemia and mortality after cardiovascular events for type 1 diabetic patients in Sweden. *Diabetes Care*. 2014;37:2974-81.
8. Pickup JC, Mattock MB, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared to intensive insulin injection therapy in type 1 diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002;324:705-8.
9. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26:1079-87.

10. Jeitler K, Horvath K, Berghold A. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008;51:941–51.
11. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD005103.
12. Blackman SM, Raghinaru D, Adi S, Simmons JH, Ebner-Lyon L, Chase HP, et al. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Pediatr Diabetes*. 2014;15:564–72.
13. Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN, Miller KM, Heidtmann B, DiMeglio LA, et al. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia*. 2014;57:1578–85.
14. Conget Donlo I, Serrano Contreras D, Rodríguez Barrios JM, Levy Mizrahi I, Castell Abat C, Roze S. Cost-utility analysis of insulin pumps compared to multiple daily doses of insulin in patients with type 1 diabetes mellitus in Spain. *Rev Esp Salud Publica*. 2006;80:679–95.
15. National Institute for Health and Care Excellence [portal en Internet]; ©2008 [publicado 23 Jul 2008; actualizado Dic 2014; consultado 1 Oct 2015]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA151>.
16. Conget I, Giménez M, Ampudia-Blasco FJ. Posibles causas de la infrautilización de la infusión continua de insulina en España. *Av Diabetol*. 2013;29:1–3.
17. Botella M, Álvarez J. Sobre el zorro y las uvas II. Posibles causas de la infrautilización de la infusión continua de insulina en España. *Av Diabetol*. 2013;29:112–3.
18. Renard E. Insulin pump use in Europe. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12 Suppl 1:S29–32.
19. Joshi M, Choudhari P. Multiple daily injections or insulin pump therapy: Choosing the best options for your patient-An evidence-based approach. *Curr Diab Rep*. 2015;8:1, <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-015-0644-z>.