



ORIGINAL

Evaluación de la utilización de las prestaciones específicas de los sistemas de infusión subcutánea de insulina y su relación con el control metabólico en pacientes con diabetes tipo 1



Carmen Quirós*, Ioana Patrascioiu, Marga Giménez, Irene Vinagre, Mercè Vidal, Margarita Jansà e Ignacio Conget

Unidad de Diabetes, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic i Universitari de Barcelona, Institut d'investigacions biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

Recibido el 8 de octubre de 2013; aceptado el 3 de enero de 2014
Disponible en Internet el 16 de febrero de 2014

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 1;
Infusión subcutánea de insulina;
Control glucémico

Resumen

Antecedentes y objetivo: Los pacientes con diabetes tipo 1 (DT1) en tratamiento con infusión subcutánea de insulina (ISCI) tienen a su alcance diversas prestaciones específicas para estos dispositivos. El objetivo del estudio fue valorar la relación entre la utilización real de las mismas y el grado de control glucémico en pacientes habituados a este tipo de terapia.

Pacientes y métodos: Incluimos 44 pacientes con DT1 en tratamiento con ISCI con o sin monitorización continua de glucosa (MCG). Recogimos retrospectivamente los datos de 14 días consecutivos mediante la plataforma CareLink Personal/Pro® y la determinación de HbA1c realizada en ese periodo. Posteriormente, analizamos las diferencias en el uso de las prestaciones del dispositivo en función del grado de control glucémico y las diferencias entre los grupos con o sin MCG.

Resultados: La HbA1c media del grupo fue de $7,5 \pm 0,8\%$. El número de bolus/día administrados fue de $5,1 \pm 1,8$, siendo el 75,4% de ellos en forma de bolus ayuda (BA). Los pacientes con mejor control ($HbA1c < 7,5\%$) se administraban más bolus/día ($5,3 \pm 1,6$ vs. $4,3 \pm 1,6$; $p = 0,056$) que aquellos con peor control. Existía una tendencia a una mayor utilización de BA en los pacientes con mejor control ($82,8 \pm 21,4\%$ vs. $69,9 \pm 29,1\%$; $p = 0,106$). Sin alcanzar la significación estadística, los pacientes portadores de MCG ($n = 8$) tenían una HbA1c inferior a aquellos sin esta prestación ($7,6 \pm 0,8$ vs. $7,1 \pm 0,7$; $p = 0,067$).

Conclusiones: El mayor uso del BA en los pacientes con DT1 en tratamiento con terapia ISCI tiende a asociarse con un mejor grado de control metabólico. En la práctica clínica habitual la utilización de MCG combinada con ISCI podría asociarse a un mejor control glucémico.

© 2013 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cmquiros@clinic.ub.es (C. Quirós).

KEYWORDS

Type 1 diabetes mellitus;
Insulin infusion systems;
Glycemic control

Assessment of use of specific features of subcutaneous insulin infusion systems and their relationship to metabolic control in patients with type 1 diabetes**Abstract**

Background and objective: Patients with type 1 diabetes (T1DM) treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) have available several specific features of these devices. The aim of this study was to evaluate the relationship between real use of them and the degree of glycemic control in patients using this therapy.

Patients and methods: Forty-four T1DM patients on CSII therapy with or without real-time continuous glucose monitoring (CGM) were included. Data from 14 consecutive days were retrospectively collected using the therapy management software CareLink Personal/Pro® and HbA1c measurement performed at that period. The relationship between the frequency of use of specific features of insulin pumps (non-sensor augmented or sensor-augmented) and glycemic control was analyzed.

Results: Mean HbA1c in the group was $7.5 \pm .8\%$. Mean daily number of boluses administered was 5.1 ± 1.8 , with 75.4% of them being bolus wizards (BW). Daily number of boluses was significantly greater in patients with HbA1c $< 7.5\%$ than in those with HbA1c $> 7.5\%$ (5.3 ± 1.6 vs. 4.3 ± 1.6 , $P = .056$). There was a trend to greater use of BW in patients with better control ($82.8 \pm 21.4\%$ vs. $69.9 \pm 29.1\%$, $P = .106$). HbA1c was lower in patients using CGM ($n = 8$) as compared to those not using sensor-augmented pumps ($7.6 \pm .8$ vs $7.1 \pm .7$, $P = .067$), but the difference was not statistically significant.

Conclusions: More frequent use of BW appears to be associated to better metabolic control in patients with T1DM using pump therapy. In standard clinical practice, augmentation of insulin pump with CGM may be associated to improved glycemic control.

© 2013 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Se han publicado múltiples estudios que intentan establecer diferencias entre la terapia intensiva con infusión subcutánea de insulina (ISCI) y la terapia intensiva convencional con múltiples dosis de insulina (MDI) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DT1). Aunque estudios previos no aleatorizados no objetivaban diferencias en cuanto al grado de control glucémico entre ambos tipos de terapia¹, posteriores estudios² y metaanálisis^{3,4} sí han demostrado un beneficio sobre el grado de control glucémico de la terapia ISCI en pacientes correctamente seleccionados.

El éxito de este tipo de terapia está asociado a la necesidad de ajuste de las dosis de insulina de acuerdo con la monitorización frecuente de la glucemia capilar. Un ajuste preciso de dosis requiere cálculos basados en múltiples aspectos: a) valor de la glucemia objetivo; b) valor de la glucemia actual; c) cantidad de hidratos de carbono (CH) que contiene la comida; d) ratio insulina-CH (RIC [cantidad de insulina necesaria para cubrir una ración de 10 g de CH]); e) factor de sensibilidad a la insulina del paciente (FSI [reducción de la glucemia en mg/dl obtenida al administrar una unidad de insulina como bolus]; y f) insulina activa restante (dependerá del tipo de insulina que se administra en el infusor; actualmente con la utilización de análogos suele fijarse en 3-4 h y posteriormente ir ajustando según las necesidades del paciente).

En los últimos años se han desarrollado múltiples herramientas para optimizar la utilización de la terapia ISCI, entre ellos el sistema de bolus ayuda que consiste en la estimación de la cantidad de insulina necesaria para la comida y/o como corrección basada en la glucemia capilar del paciente,

la ingesta estimada de CH y los parámetros individuales que hayamos programado previamente en el sistema ISCI (objetivos glucémicos, RIC, FSI y tiempo de insulina activa). Sin embargo, la relación entre el uso real de estas prestaciones en la práctica diaria y el grado de control metabólico ha sido poco estudiada de forma objetiva.

Por esta razón, el objetivo del estudio fue investigar la relación entre el uso real de estas prestaciones de los perfusores de insulina subcutánea en la práctica clínica habitual y el grado de control de pacientes con DT1.

Pacientes y métodos

Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 44 pacientes con DT1 en seguimiento en la Unidad de Diabetes del Hospital Clínic i Universitari de Barcelona. Todos los pacientes llevaban en tratamiento con ISCI al menos 12 meses, previamente al inicio del estudio, y utilizaban alguno de los siguientes sistemas: 712, 715, 722 y 754 de Medtronic-Minimed (Northridge, EE. UU.). Se incluyeron tanto pacientes portadores de sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG) como individuos sin esta prestación. Los datos de los dispositivos eran descargados periódicamente por el paciente desde su domicilio, o por el personal sanitario en las visitas sucesivas mediante las plataformas CareLink Personal/Pro®, respectivamente.

Se recogieron retrospectivamente datos de 14 días consecutivos de cada uno de los pacientes, incluyendo el número de determinaciones de glucemia capilar/día, los valores de dichas glucemias, así como de las glucemias recogidas por el sensor (en los pacientes portadores del mismo), datos

relacionados con las cantidades de insulina/día administradas, porcentajes de estas en forma de bolus o en forma de insulina basal, porcentaje de bolus administrados mediante el sistema de bolus ayuda, porcentajes de estos bolus corregidos por el paciente y tiempo de desconexión de la bomba. Asimismo, se recogió una determinación de hemoglobina glucosilada, determinada con HPLC a través del analizador Tosoh's G8 Automated HPLC Analyzer-Tosch Bioscience Inc. (San Francisco, EE. UU.), calibrado a valores estándar DCCT (valores de referencia 4-6%) de cada paciente durante el periodo del estudio. Para el análisis de los datos se dividió la cohorte en 2 grupos dependiendo de si la HbA1c fue $\leq 7,5\%$ (grupo de buen control [BC]) o $> 7,5\%$ (grupo de mal control [MC]). Posteriormente, también se hizo la comparación entre los portadores de MCG y los no portadores.

El estudio fue aprobado por el comité correspondiente dentro del centro, y se realizó siguiendo las normas de buena práctica clínica.

Los datos se muestran como media y desviación estándar, o en proporciones. La comparación entre medias se realizó mediante una «t» de Student para datos no apareados para las variables con distribución normal, y mediante U Mann-Whitney para las variables no normales. Se comprobó la relación entre los valores de glucemia capilar y la HbA1c objetivada mediante un test de correlación. Una $p \leq 0,05$ se consideró como estadísticamente significativa. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc. Chicago, EE. UU.).

Resultados

La edad media de los pacientes fue de $40,9 \pm 10,9$ años, siendo mujeres un 72,7% ($n = 33$) de los mismos. El tiempo medio de duración de la diabetes de este grupo de pacientes fue de $21,4 \pm 9,8$ años. Las indicaciones por las cuales se inició terapia con ISCI fueron las siguientes: deficiente control glucémico (44%), hipoglucemias de repetición y/o graves (25%), deficiente control glucémico e hipoglucemias concomitantemente (25%), intolerancia a la administración de insulina subcutánea (4,5%) y control pregestacional (2,3%) (aunque en el momento del estudio las pacientes que habían iniciado terapia por ese motivo no estaban en el periodo de control pregestacional ni gestacional). La duración previa del tratamiento con ISCI antes del inicio del estudio fue de $76,8 \pm 52,5$ meses.

La HbA1c media del grupo fue de $7,5 \pm 0,8\%$. El número de glucemias capilares/día realizado por los pacientes fue $4,4 \pm 2,6$. La glucemia media (160 ± 29 mg/dl) se correlacionó de manera significativa con la HbA1c del grupo ($r = 0,71$; $p < 0,000$). El número de bolus/día administrados fue de $5,1 \pm 1,8$, siendo el 75,4% de ellos en forma de bolus ayuda (BA) y el 24,6% en forma de bolus manual. Un $17,1 \pm 18,6\%$ de los BA estimados por el dispositivo fueron corregidos por el paciente. La dosis media de insulina diaria fue de $36,8 \pm 11,9$ UI/d. Los pacientes portadores de sensor utilizaron el mismo durante un 76,8% del tiempo del estudio (tabla 1).

En el análisis comparativo entre los pacientes según su HbA1c se objetivó que en el grupo de pacientes con BC ($n = 28$) se administraban más bolus/día ($5,3 \pm 1,6$ vs. $4,3 \pm 1,6$; $p = 0,056$) que en aquellos con MC ($n = 16$). Aunque

Tabla 1 Datos de la cohorte total

Número de glucemias capilares/día	$4,4 \pm 2,6$
Número de bolus/día	$5,1 \pm 1,8$
Porcentaje de bolus manuales	24,6
Porcentaje de bolus ayuda	74,4
Porcentaje de bolus ayuda corregidos por el paciente	$17,6 \pm 18,5$
Glucemia capilar media (mg/dl)	$160 \pm 28,7$
Porcentaje de lecturas > 180 mg/dl	$34,4 \pm 13,7$
Porcentaje de lecturas < 70 mg/dl	$5,1 \pm 7,0$
Unidades insulina/día	$36,8 \pm 11,9$
Porcentaje basal	49,7
Porcentaje bolus	50,3
Tiempo de suspensión de ISCI (min en los 14 días)	$224,8 \pm 497,8$

ISCI: infusión subcutánea continua de insulina.

no de manera estadísticamente significativa, se evidenció una tendencia a una mayor utilización de BA en los pacientes con mejor control ($82,8 \pm 21,4\%$ vs. $69,9 \pm 29,1\%$; $p = 0,10$). No se observaron diferencias en otros parámetros como la dosis total de insulina, ratio insulina/CH, el porcentaje de insulina administrado como bolus o basal o el porcentaje de BA corregidos por el paciente (tabla 2).

Se observó que los pacientes portadores de sensor llevaban más tiempo en tratamiento con ISCI que aquellos que no lo portaban ($112,3 \pm 52,8$ vs. $69,9 \pm 50,3$; $p = 0,005$). De igual forma, observamos que los pacientes portadores de MCG tenían una HbA1c 0,5% inferior a aquellos sin esta prestación ($7,6 \pm 0,8$ vs. $7,1 \pm 0,7$), aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p = 0,06$). En cuanto a las diferencias en la utilización del ISCI entre los pacientes portadores y no portadores de MCG, únicamente se observaron diferencias significativas en la cantidad de determinaciones de glucemia capilar/día de los pacientes, siendo superior en los portadores de MCG ($6,13 \pm 2,6$ vs. $4,1 \pm 2,5$; $p = 0,04$) (tabla 3).

Discusión

Este estudio retrospectivo realizado con los datos recogidos de la práctica clínica habitual de pacientes con DT1 portadores de sistemas ISCI, que ofrecen la utilización del BA, nos permite valorar si existe una relación entre la utilización real de ciertas prestaciones incluidas en los nuevos infusores de insulina y el grado de control metabólico.

Un estudio previamente publicado por Cukierman-Yaffe et al.⁵ mostró que entre los parámetros asociados a un mejor grado de control metabólico en pacientes con DT1 portadores de ISCI se encontraba tanto la realización de un mayor número de glucemias capilares/día como un mayor uso del BA. Los datos de nuestro estudio muestran, por una parte, la gran aceptación del sistema de BA por los pacientes que son portadores de infusores que incorporan dicha prestación, puesto que la gran mayoría (75%) de los bolus administrados por los pacientes durante el periodo observado se realizaban haciendo uso del mismo; estos datos son similares a los publicados recientemente por Lepore et al.⁶.

Tabla 2 Comparación entre los pacientes con buen y mal control metabólico

	HbA1c $\leq$ 7,5% (n = 28)	HbA1c $>$ 7,5% (n = 16)	p
N.º glucemias capilares/día	4,9 $\pm$ 2,6	3,5 $\pm$ 2,5	0,093
Bolus totales/día	5,3 $\pm$ 1,6	4,3 $\pm$ 1,6	0,056
Porcentaje de bolus ayuda	82,8 $\pm$ 21,4	69,9 $\pm$ 29,1	0,106
Porcentaje de bolus corregidos	15,3 $\pm$ 17,4	21,1 $\pm$ 20,2	0,336
Unidades insulina/día	37,0 $\pm$ 36,3	36,3 $\pm$ 10,0	0,853
Porcentaje de insulina en bolus	52,1 $\pm$ 13,5	47,1 $\pm$ 12,4	0,227
Tiempo de suspensión de ISCI (min en los 14 días)	269,1 $\pm$ 582,6	147,3 $\pm$ 298,9	0,441

ISCI: infusión subcutánea continua de insulina.

Tabla 3 Comparación entre los pacientes portadores y no portadores de monitorización continua de glucosa

	MCG (n = 8)	No MCG (n = 36)	p
Tiempo evolución DT1 (años)	44,3 $\pm$ 13,5	40,2 $\pm$ 10,4	0,348
Tiempo tratamiento ISCI (meses)	112,3 $\pm$ 52,8	69,9 $\pm$ 50,3	0,050
N.º glucemias capilares/día	4,9 $\pm$ 2,6	3,5 $\pm$ 2,5	0,093
HbA1c (%)	7,1 $\pm$ 0,7	7,6 $\pm$ 0,8	0,067
Bolus totales/día	5,3 $\pm$ 1,6	4,3 $\pm$ 1,6	0,056
Porcentaje de bolus ayuda	82,8 $\pm$ 21,4	69,9 $\pm$ 29,1	0,106
Porcentaje de bolus corregidos	15,3 $\pm$ 17,4	21,1 $\pm$ 20,2	0,336
Unidades insulina/día	37,0 $\pm$ 36,3	36,3 $\pm$ 10,0	0,853
Porcentaje de insulina en bolus	52,1 $\pm$ 13,5	47,1 $\pm$ 12,4	0,227
Tiempo de suspensión de ISCI (min en los 14 días)	269,1 $\pm$ 582,6	147,3 $\pm$ 298,9	0,441

DT1: diabetes tipo 1; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina; MCG: monitorización continua de glucosa.

Por otra parte, y teniendo en cuenta que los datos de glucemia capilar descargados directamente de los glucómetros de los pacientes a través de las plataformas CareLink Pro/Personal correlacionan perfectamente con los datos de HbA1c objetivados durante el periodo, también observamos que en el presente estudio los pacientes con un mejor control metabólico eran aquellos que hacían un mayor uso del BA. Asimismo, también de acuerdo con el estudio previamente citado, en el presente estudio se asoció el mejor control glucémico con la realización de un número superior de determinaciones de glucemia capilar/día.

Varios estudios han valorado previamente, tanto en población adulta^{7,8} como en pediátrica⁹, la influencia concreta sobre la glucemia posprandial de la utilización del BA, demostrando que disminuye la glucemia posprandial, la variabilidad glucémica y la necesidad de bolus correctores posprandiales. En este estudio no hemos podido analizar dichos datos, pero cabe esperar que la mejora en el grado de control glucémico sea debida principalmente a esta mejoría posprandial.

Otro de los hallazgos del estudio ha sido la observación de que los pacientes portadores de MCG junto con la terapia ISCI presentan un mejor control glucémico que aquellos que no son portadores del mismo. La HbA1c observada en los pacientes con MCG fue medio punto porcentual inferior a aquellos que no son portadores de MCG. Aunque esta diferencia no ha sido estadísticamente significativa, probablemente debido al escaso número de pacientes con MCG en el estudio (n = 8), está en consonancia con los datos recientemente publicados por un estudio multicéntrico destinado a tal efecto¹⁰.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio observacional retrospectivo, por lo que no se pueden desprender relaciones de causalidad, y únicamente se pueden establecer asociaciones. En segundo lugar, el estudio es unicéntrico, razón por la cual la extrapolación de los datos a otros centros podría ser controvertida. Además, el número de pacientes es limitado (n = 44), y el tiempo de observación también lo es (14 días). Finalmente, disponer de los datos del impacto del BA sobre la frecuencia de hipoglucemias leves nos hubiera permitido una mejor interpretación de los datos (no se produjeron hipoglucemias graves durante el tiempo de estudio). Sin embargo, el hecho de que los datos sean descargados directamente del dispositivo, y que se hayan recogido durante la práctica clínica habitual, nos permite tener una visión directa del grado de utilización de estas nuevas herramientas que nos ofrecen los dispositivos ISCI y la repercusión real que pueden tener en la vida diaria de los pacientes con DT1.

Como conclusión, este estudio nos muestra que el mayor uso del BA en los pacientes con DT1 en tratamiento con terapia ISCI tiende a asociarse con un mejor grado de control metabólico y que, en la práctica clínica habitual, la utilización de MCG combinada con ISCI podría asociarse a un mejor control glucémico, tal y como se ha observado en ensayos controlados previamente publicados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bode BW, Steed DR, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1996;19:324–7.
2. 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*. 2004;27:1554–8.
3. 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. *Diabetic Med*. 2008;25:765–74.
4. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;20:CD005103.
5. Cukierman-Yaffe T, Konvalina N, Cohen O. Key elements for successful intensive insulin pump therapy in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92:69–73.
6. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Scaranna C, Corsi A, Trevisan R. Bolus calculator improves long-term metabolic control and reduces glucose variability in pump-treated patients with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovas*. 2012;22:e15–6.
7. Gross TM, Kayne D, King A, Rother C, Juth S. A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2003;5:365–9.
8. Klupa T, Benbenek-Klupa T, Malecki M, Szalecki M, Sieradzki J. Clinical usefulness of a bolus calculator in maintaining normoglycaemia in active professional patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *J Int Med Res*. 2008;36:1112–6.
9. Shashaj B, Busetto E, Sulli N. Benefits of a bolus calculator in pre-and postprandial glycemic control and meal flexibility of paediatric patients using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Diabetic Med*. 2008;25:1036–42.
10. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: A randomized controlled trial. *Diabetologia*. 2012;55:3155–62.