



## ORIGINAL

# Comparación del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina frente a la terapia con múltiples dosis de insulina con calculador de bolus en pacientes con diabetes tipo 1



L. Pérez-García\*, M.J. Goñi-Iriarte y M. García-Mouriz

Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 29 de diciembre de 2014; aceptado el 3 de junio de 2015

Disponible en Internet el 30 de julio de 2015

### PALABRAS CLAVE

Infusión subcutánea continua insulina;  
Múltiples dosis de Insulina;  
Calculador de bolus;  
Hipoglucemia;  
Calidad de vida

### Resumen

**Objetivos:** Comparar el control glucémico, la calidad de vida, así como el miedo y percepción de las hipoglucemias en el grupo de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) frente a la terapia con múltiples dosis de insulina (MDI) con calculador de bolus.

**Material y métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo con seguimiento durante los 12 primeros meses desde que el grupo ISCI (n=30) comienza a utilizar el «bolus ayuda» y el grupo MDI-calculador (n=30), comienza a utilizar el calculador de bolus (Accu-Chek® Aviva Expert). Variable de desenlace primaria: HbA<sub>1c</sub> (3, 6 y 12 meses). Cuestionarios empleados: EsDQOL (calidad de vida), FH-15 (miedo a las hipoglucemias), Clarke (percepción de las hipoglucemias). Análisis estadístico: T de Student y pruebas no paramétricas.

**Resultados:** El descenso medio de HbA<sub>1c</sub> a lo largo del estudio fue significativamente mayor en el grupo ISCI ( $-0,56 \pm 0,84\%$ ) que en el grupo MDI ( $0,097 \pm 0,94\%$ ),  $p=0,028$ . La dosis media de insulina basal fue significativamente mayor en el grupo MDI (al inicio, 6 y 12 meses). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en los cuestionarios EsDQOL, FH-15 y Clarke. La calidad de vida percibida por los pacientes, valorada mediante el cuestionario EsDQOL, en el grupo ISCI fue significativamente mejor al final del estudio que al inicio de la utilización de la bomba de insulina.

**Conclusiones:** El descenso medio de HbA<sub>1c</sub> fue significativamente mayor en el grupo ISCI. Se objetivó una mejor calidad de vida en el grupo ISCI al final del estudio que al inicio.

© 2014 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [leyre.perezgarcia2@osakidetza.net](mailto:leyre.perezgarcia2@osakidetza.net) (L. Pérez-García).

**KEYWORDS**

Continuous subcutaneous insulin infusion;  
Multiple daily injections;  
Bolus calculator;  
Hypoglycemia;  
Quality of life

## Comparison of treatment with continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections with bolus calculator in patients with type 1 diabetes

**Abstract**

**Objectives:** A study of the glycemic control, quality of life, and fear and perception of hypoglycemia by comparing continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) group with multiple daily injections (MDI) with bolus calculator group.

**Material and methods:** This is a retrospective cohort study with following up during the first 12 months that CSII group (n=30) begins the use of "bolus wizard" and the MDI-calculator (n=30) group begins the use of the bolus calculator (Accu-Chek® Aviva Expert). Primary outcome: HbA<sub>1c</sub> (3, 6 and 12 months). Questionnaires used: EsDQOL (quality of life), FH-15 (fear of hypoglycemia), and Clarke (perception of hypoglycemia). Statistical analysis: T Student and nonparametric tests.

**Results:** The average reduction in HbA<sub>1c</sub> during the study was significantly higher in CSII group ( $-0.56 \pm 0.84\%$ ) compared with the MDI group ( $0.097 \pm 0.94\%$ ),  $P = .028$ . The average basal insulin dose was significantly higher in the MDI group (at baseline, 6 and 12 months). No significant differences were found between the 2 treatment groups after analyzing the EsDQOL, FH-15 and Clarke questionnaires. In the CSII group, perceived quality of life assessed by the EsDQOL questionnaire was found to be better at the end of the study than at the beginning of using the insulin pump.

**Conclusions:** The average reduction in HbA<sub>1c</sub> was significantly higher in the CSII group. In the CSII group, perceived quality of life was better at the end of the study than at the beginning.

© 2014 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La diabetes tipo 1 (DM1) representa entre el 5-10% de todos los casos de diabetes. Tras la publicación de los resultados del estudio Diabetes Control and Complications Trial<sup>1</sup> tomó fuerza la importancia de optimizar el control glucémico mediante una sustitución insulínica lo más fisiológica y flexible posible, como la terapia bolus-basal. Dentro de la terapia bolus-basal distinguimos 2 posibilidades: la terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) y la terapia con múltiples dosis de insulina (MDI).

Los principales factores limitantes para lograr un control glucémico óptimo en el tratamiento intensivo de la DM1 son: el miedo a la hipoglucemia y la falta de eficacia al autoajustar la dosis de insulina.

El cálculo manual de los bolus de insulina es complejo y costoso en tiempo. La utilización de calculadores de bolus automáticos ha demostrado ser eficaz para ayudar a los usuarios de bombas de insulina a calcular los requerimientos de insulina prandial y alcanzar un control glucémico óptimo<sup>2</sup>.

Hasta el 64% de los pacientes con DM1 realizan de forma incorrecta el cálculo de insulina prandial<sup>3</sup> por infraestimación del contenido en hidratos de carbono ingeridos<sup>4</sup>. Incluso en pacientes con buen control metabólico se observan amplias excursiones glucémicas posprandiales derivadas de un inadecuado ajuste de la dosis de insulina<sup>5</sup>.

En nuestro país existen en la actualidad 2 calculadoras de bolus comercializadas. El dispositivo Accu-Chek® Aviva Expert, de Roche, y el FreeStyle InsulinX®, comercializado por Abbott<sup>6</sup>. En un estudio prospectivo<sup>7</sup> se observó que la reducción más importante de HbA<sub>1c</sub> se produjo en el grupo

que utilizó la calculadora de bolus ( $-0,8\%$ ), sin diferencias significativas entre los grupos. En una encuesta remitida a 1.412 pacientes con DM1 del Reino Unido acerca de su experiencia en el uso de una calculadora de bolus<sup>8</sup>, el 52% consideraban que su utilización había reducido el miedo a experimentar hipoglucemias y el 89,3% consideraban que el cálculo de la dosis era más sencillo comparado con el cálculo manual.

En el Diabetes Control and Complications Trial se demostró que el control glucémico intensivo triplicaba el riesgo de sufrir una hipoglucemia grave<sup>1</sup>. La falta de reconocimiento de la hipoglucemia ocurre en el 20% de los pacientes con DM1, asociándose a un riesgo 6 veces mayor de sufrir una hipoglucemia grave<sup>9</sup>.

En ensayos clínicos aleatorizados que comparan el tratamiento con ISCI o MDI en DM1 se ha objetivado una mejoría en la HbA<sub>1c</sub> y potencial para reducir la incidencia de hipoglucemias graves en el grupo tratado con ISCI<sup>10-13</sup>.

El cuestionario de Clarke et al.<sup>14</sup>, validado en lengua castellana, aporta información sobre la percepción ante las hipoglucemias y datos sobre el dintel de glucemia a partir del que aparece sintomatología. Está formado por 8 preguntas y clasifica las posibles respuestas como «R» o «A». Cuatro o más respuestas «R» indican una percepción disminuida de las hipoglucemias.

Recientemente, un grupo español<sup>15</sup> ha desarrollado un instrumento denominado FH-15 para medir el miedo a la hipoglucemia que consta de 15 ítems evaluados mediante una escala de 5 puntos de Likert. El punto de corte para la escala FH-15 se ha establecido en 28 puntos.

El DQOL o Diabetes Quality of Life, elaborado por el grupo Diabetes Control and Complications Trial, ha sido adaptado

al castellano, denominándose la versión española EsDQOL<sup>16</sup>. Este cuestionario consta de 43 preguntas. La puntuación total de cada sujeto es la suma de las puntuaciones dadas a cada pregunta del cuestionario. Cuanto menor es la puntuación obtenida, menor impacto ejerce la diabetes en la calidad de vida del paciente.

El principal objetivo del estudio fue determinar si en nuestro medio existen diferencias entre el grupo de pacientes con DM1 tratado con MDI con calculador de bolus y el grupo tratado con ISCI en los siguientes aspectos:

- Control glucémico: medido mediante la HbA<sub>1c</sub>.
- Calidad de vida: medida mediante la escala EsDQOL.
- Hipoglucemia: medida mediante el test de Clarke, el test FH-15 y la cuantificación de los episodios de hipoglucemia grave que han requerido asistencia sanitaria.

## Material y métodos

### Tipo de diseño

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo para comparar el control glucémico, la calidad de vida y los episodios de hipoglucemia entre los grupos: MDI-calculador (grupo tratado con MDI que emplea glucómetro calculador de bolus) e ISCI.

### Población de estudio

Compuesta por pacientes con DM1 en seguimiento en el Servicio de Endocrinología del Complejo Hospitalario de Navarra. Se seleccionaron 30 pacientes en terapia con MDI que empleaban un glucómetro calculador de bolus (Accu-Chek® Aviva Expert) y 30 pacientes en tratamiento con ISCI (Medtronic Paradigm® Veo™). Los pacientes en el brazo de tratamiento MDI-calculador habían utilizado el calculador de bolus durante al menos un año (límite de inicio en la utilización del calculador de bolus: enero 2013). Los pacientes en el brazo ISCI habían comenzado a utilizar el «bolus ayuda» en los primeros 12 meses desde el inicio de la terapia ISCI. La asignación al grupo MDI-calculador o al grupo ISCI se realizó por muestreo no probabilístico consecutivo. Los datos se recogieron mediante entrevista clínica, exploración física, encuestas validadas para población española y pruebas de laboratorio.

### VARIABLES DE ESTUDIO

#### Variable de desenlace primaria

HbA<sub>1c</sub> al inicio, a los 3, 6 y 12 meses de que el grupo ISCI comenzase a usar el «bolus ayuda» y el grupo MDI comenzase a usar el glucómetro calculador de bolus.

#### VARIABLES DE DESENLACE SECUNDARIAS

Proporción de pacientes que alcanzan un valor de HbA<sub>1c</sub> < 7% a los 3, 6 y 12 meses.

*Calidad de vida:* en ambos grupos de tratamiento se realizó el test EsDQOL al mismo tiempo, es decir, completados 12 meses desde que el grupo MDI comenzase a utilizar el calculador de bolus. Además, el grupo ISCI contaba con un

test EsDQOL realizado previamente al inicio de la terapia ISCI, por lo que exclusivamente en este grupo se comparó el test EsDQOL realizado antes del inicio de la terapia ISCI y el realizado al mismo tiempo que al grupo MDI-calculador. Registro de *episodios de hipoglucemia grave y episodios de cetoacidosis diabética* que precisaron asistencia sanitaria en ambos grupos de tratamiento, desde el 1/01/2013 hasta el 1/01/2014.

*Test de Clarke y FH-15:* se realizó en ambos grupos en el mismo momento, es decir, completados 12 meses desde que el grupo MDI comenzase a utilizar el calculador de bolus.

Peso y unidades de insulina basal/kg de peso: se analizó al inicio, a los 6 y a los 12 meses.

## Gestión y análisis de los datos

Los datos se introdujeron en el programa estadístico SPSS® 18.0. Para la comparación de medias de HbA<sub>1c</sub>, peso y dosis diaria de insulina basal, primero se evaluó si estos parámetros seguían una distribución normal en la muestra (prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov). En los casos que cumplían dicho requisito se utilizaron pruebas paramétricas, concretamente la T de Student para muestras independientes. En los casos en que la distribución no era normal se emplearon pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) para comparar las medias de HbA<sub>1c</sub>, peso y dosis diaria de insulina basal en ambos grupos de tratamiento, empleando un nivel de confianza del 95% para nuestro análisis. Así mismo, se calcularon los estadísticos descriptivos (media, desviación estándar, intervalo de confianza al 95% [IC 95%]) para los valores observados de HbA<sub>1c</sub>, dosis diaria de insulina basal, peso, etc., en el grupo ISCI y en el grupo MDI. Para comparar el porcentaje de pacientes que alcanzaban un valor de HbA<sub>1c</sub> menor de 7% en cada grupo de tratamiento a los 3, 6 y 12 meses se empleó la Chi-cuadrado de Pearson.

Las puntuaciones de los cuestionarios (EsDQOL, Clarke, FH-15) se analizaron globalmente, obteniendo un único valor para cada paciente y cada cuestionario; posteriormente, se realizó una comparación entre grupos de tratamiento para cada cuestionario mediante pruebas no paramétricas. Además, en el grupo ISCI se comparó el EsDQOL al inicio de la terapia ISCI con el EsDQOL realizada en el mismo momento que en el grupo MDI mediante pruebas no paramétricas (Wilcoxon).

## Resultados

El 36,7% (22 pacientes) de la muestra son varones y el 63,3% (38 pacientes) son mujeres. La media del tiempo de evolución de la diabetes del grupo ISCI fue 16,30 años (IC 95%: 12,91-19,69), y la del grupo MDI, de 18,13 años (IC 95%: 15,38-20,88).

### Evolución de la HbA<sub>1c</sub>

El descenso medio de HbA<sub>1c</sub> a lo largo del estudio (analizado mediante la U de Mann-Whitney) resultó ser significativamente mayor en el grupo ISCI (-0,56 ± 0,84%) que en el grupo MDI (0,097 ± 0,94%), p = 0,028.

**Tabla 1** Resumen de la dosis de insulina basal

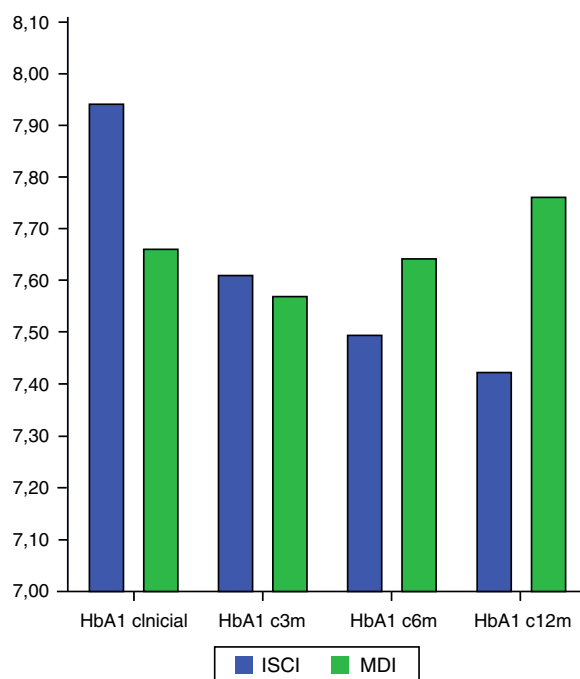
	ISCI	MDI	p
DIB inicial (UI/kg/día)	0,25 ± 0,08	0,37 ± 0,12	0,000
DIB 3 meses (UI/kg/día)	0,26 ± 0,0009	0,36 ± 0,13	0,001
DIB 6 meses (UI/kg/día)	0,27 ± 0,10	0,38 ± 0,13	0,001

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

En el grupo ISCI se produjo una variación significativa de la HbA<sub>1c</sub> a lo largo del estudio (T de Student para muestras relacionadas:  $p=0,001$ ; Wilcoxon:  $p=0,003$ ), no objetivándose dicha diferencia en el grupo MDI (T de Student para muestras relacionadas:  $p=0,576$ ; Wilcoxon:  $p=0,811$ ) (fig. 1).

No se observó una correlación estadísticamente significativa entre la HbA<sub>1c</sub> al inicio del estudio y el tiempo de evolución de la diabetes (Rh0 de Spearman =  $-0,155$ ,  $p=0,240$ ), y tampoco entre la HbA<sub>1c</sub> al final del estudio y el tiempo de evolución de la diabetes (Rh0 de Spearman =  $-0,085$ ,  $p=0,519$ ).

Analizando el porcentaje de pacientes que consiguieron una HbA<sub>1c</sub> < 7% en cada grupo, encontramos que a los 3 meses alcanzaban el objetivo un 21,4% (6 pacientes) en el grupo ISCI y un 24,1% (7 pacientes) en el grupo MDI ( $p=0,807$ ). A los 6 meses lo consiguieron un 34,5% (10 pacientes) en el grupo ISCI y un 20,7% (6 pacientes) en el grupo MDI ( $p=0,240$ ). Finalmente, a los 12 meses un 33,3% (10 pacientes) en el grupo ISCI y un 26,7% (8 pacientes) en el grupo MDI ( $p=0,573$ ) alcanzaban el objetivo de control glucémico.



**Figura 1** Evolución de la HbA<sub>1c</sub>. ISCI: infusión subcutánea continua de insulina; MDI: múltiples dosis de insulina; 3m: 3 meses; 6m: 6 meses; 12m: 12 meses.

## Evolución del peso

Si analizamos separadamente cada grupo, observamos cómo en el ISCI las variaciones que se produjeron en el peso a lo largo del seguimiento fueron estadísticamente significativas (T de Student para muestras relacionadas:  $p=0,016$ , Wilcoxon:  $p=0,014$ ), mientras que no resultó así en el grupo MDI (T de Student para muestras relacionadas:  $p=0,834$ ; Wilcoxon:  $p=0,188$ ). El aumento de peso a lo largo del estudio (analizado mediante la U de Mann-Whitney) en el grupo ISCI fue de  $2,11 \pm 4,53$  kg, y en el grupo MDI, de  $0,16 \pm 4,22$  kg ( $p=0,209$ ).

## Evolución de la dosis media de insulina basal

La dosis media de insulina basal (UI/kg/día) fue significativamente mayor en el grupo MDI (al inicio, 6 y 12 meses) (tabla 1). No se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la dosis de insulina basal a los 12 meses y el peso a los 12 meses (Rh0 de Spearman =  $0,139$ ,  $p=0,299$ ).

## Episodios de hipoglucemia grave y episodios de cetoacidosis diabética

En el grupo ISCI, 2 pacientes (6,7%) presentaron un episodio de cetoacidosis diabética, y en el grupo MDI, tan solo un paciente (3,3%).

Por otro lado, en el grupo ISCI no se produjo ninguna hipoglucemia grave, mientras que en el grupo MDI un paciente (3,3%) presentó un episodio de hipoglucemia grave a lo largo del seguimiento.

## Cuestionarios EsDQOL, FH-15 y Clarke

Globalmente, el 76,7% de los pacientes respondieron a los cuestionarios (86,7% en el grupo ISCI y 66,7% en el grupo MDI). Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 2.

### EsDQOL

Al comparar la puntuación en el cuestionario EsDQOL del grupo ISCI al comienzo de la utilización de la bomba de insulina con la puntuación obtenida en el cuestionario realizado en el mismo momento que al grupo MDI obtuvimos que la media es significativamente menor al final del estudio que al inicio de la utilización de la bomba de insulina,  $86,25 \pm 20,34$  frente a  $100,50 \pm 18,5$  (Wilcoxon,  $p=0,010$ ).

Sin embargo, las diferencias de puntuación del EsDQOL encontradas entre ambos grupos de tratamiento no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,540$ ). Al comparar el EsDQOL por sexos mediante pruebas no paramétricas (U de

**Tabla 2** Resumen de los cuestionarios EsDQOL, FH-15 y Clarke

	ISCI inicio	ISCI final	MDI final	p
EsDQOL	100,5 + 18,58	86,25 ± 20,34	89 ± 12,97	0,540
FH-15		26,88 ± 7,17	28,04 ± 7,87	0,492
Clarke		1,69 ± 1,62	1,30 ± 1,52	0,409

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

Negrita: La puntuación en el cuestionario EsDQOL del grupo ISCI al comienzo de la utilización de la bomba de insulina es significativamente mayor (Wilcoxon,  $p = 0,010$ ) que la puntuación obtenida en el cuestionario realizado en el mismo momento que al grupo MDI.

Mann-Whitney) obtuvimos que la media en los varones fue de  $78,63 \pm 19,91$ , y la media en mujeres, de  $86,25 \pm 20,34$  ( $p = 0,244$ ).

### FH-15

En el cuestionario FH-15, el grupo ISCI obtuvo una puntuación media menor (menor miedo a las hipoglucemias) que el grupo MDI:  $26,88 \pm 7,17$  y  $28,04 \pm 7,87$ , respectivamente ( $p = 0,492$ ).

En este cuestionario se considera que un valor igual o mayor a 28 puntos permite clasificar a los pacientes con miedo a la hipoglucemia. Tanto en el grupo ISCI como en el grupo MDI, 9 pacientes (30%) se pueden clasificar como pacientes con miedo a la hipoglucemia por presentar una puntuación igual o mayor a 28 puntos.

Existe una correlación débil-moderada entre el tiempo de evolución de la diabetes y el cuestionario FH-15 ( $Rh0 = 0,464$ ,  $p = 0,001$ ), de modo que un mayor tiempo de evolución de la diabetes se correlaciona con una mayor puntuación en el test de miedo a las hipoglucemias FH-15.

### Clarke

En el cuestionario de Clarke para la detección de hipoglucemias inadvertidas, es el grupo MDI el que obtiene una puntuación menor:  $1,30 \pm 1,52$  frente a  $1,69 \pm 1,62$  ( $p = 0,409$ ).

El punto de corte para el cuestionario de Clarke es 4, por lo que 4 o más respuestas «R» indican una percepción disminuida de las hipoglucemias. En el grupo ISCI, 6 pacientes (20%) obtuvieron una puntuación en la escala de Clarke mayor o igual a 4, de modo que el 20% de los pacientes en el grupo ISCI presentaba una percepción disminuida de las hipoglucemias. Sin embargo, en el grupo MDI tan solo 2 pacientes (6,7%) mostraron una percepción disminuida de las hipoglucemias.

Existe una correlación débil, no estadísticamente significativa ( $Rh0 = 0,191$ ,  $p = 0,209$ ), entre el tiempo de evolución de la diabetes y la puntuación del test de Clarke.

### Discusión

En nuestro estudio de cohortes retrospectivo se demuestra que el tratamiento con ISCI, en comparación con MDI con calculador de bolus, consigue un mejor control glucémico, medido como descenso de  $HbA_{1c}$  al cabo de un año de tratamiento. De hecho, a lo largo del estudio se

produjo un descenso medio de  $HbA_{1c}$  del 0,56% en el grupo ISCI ( $p = 0,028$ ).

Este hallazgo es consistente con una revisión de la Cochrane<sup>17</sup> que comparaba la terapia ISCI frente a la MDI y en la que se incluyeron 23 ensayos clínicos controlados aleatorizados, participando en total 976 pacientes con DM1. La diferencia de medias de  $HbA_{1c}$  en esta revisión fue de  $-0,3\%$  (IC 95%:  $-0,1$  a  $-0,4$ ) a favor de la terapia ISCI.

Los resultados de nuestro estudio coinciden también con los de otro metaanálisis<sup>18</sup> en el que se incluyeron 11 ensayos clínicos controlados aleatorizados que comparaban el tratamiento con ISCI y la terapia MDI en DM1. En este metaanálisis, la terapia ISCI se asoció con una mejoría significativa de la  $HbA_{1c}$  en comparación con la terapia MDI, siendo la diferencia media estandarizada de  $-0,3\%$  (IC 95%  $-0,4$  a  $-0,1$ ,  $p < 0,001$ ). Resultados similares se han obtenido en otros ensayos clínicos controlados aleatorizados que comparan el tratamiento con ISCI o MDI en DM1, objetivándose una mejoría en la  $HbA_{1c}$  en el grupo tratado con ISCI<sup>10-13,19</sup>.

Con referencia al peso, se produjo una variación significativa de este en el grupo ISCI a lo largo de nuestro estudio. Estas diferencias observadas en el peso en nuestra muestra no se correlacionaron con las diferencias de dosis de insulina basal de cada grupo de tratamiento, ya que no se observó una correlación estadísticamente significativa entre el peso y la dosis de insulina basal al final del estudio.

Al analizar la dosis media de insulina basal en ambos grupos de tratamiento obtuvimos que los requerimientos de insulina basal fueron significativamente menores en el grupo ISCI al inicio, a los 6 y a los 12 meses de tratamiento. Estos hallazgos son similares a los obtenidos en la revisión de la Cochrane<sup>17</sup>, en la que la diferencia de medias del requerimiento diario de insulina fue de  $-7$  UI (IC 95%:  $-11$  a  $-3$ ) a favor de la ISCI comparada con la MDI ( $p = 0,0003$ ).

En cuanto a los episodios de hipoglucemia grave (que han requerido asistencia sanitaria), en el grupo ISCI no se produjeron en ningún paciente, y en el grupo MDI, en un paciente (3,3%). En la revisión de la Cochrane<sup>17</sup>, los 15 estudios que informaron acerca de episodios de hipoglucemia grave utilizaron escalas diferentes; sin embargo, los datos indican que la terapia ISCI puede ser mejor que la MDI para reducir la incidencia de eventos hipoglucémicos graves. Además, también concuerda con los resultados obtenidos en otro metaanálisis<sup>20</sup>, cuyo objetivo era comparar los episodios de hipoglucemia grave en el grupo MDI frente al grupo ISCI y en el que se incluyeron 22 estudios, comparándose un total de 1.414 pacientes con DM1 durante una media de duración de la terapia ISCI de 6-48 meses. En este metaanálisis

se objetivó una reducción de los episodios de hipoglucemia grave significativamente mayor en la terapia ISCI comparada con la MDI. Además, la reducción de los episodios de hipoglucemia grave fue mayor en aquellos sujetos con una frecuencia de hipoglucemias mayor al inicio del estudio, y la edad media resultó ser un claro predictor del efecto del tratamiento ( $p=0,019$ ), con los sujetos de mayor edad presentando una mayor reducción de los episodios de hipoglucemia grave.

Si comparamos los episodios de cetoacidosis diabética, objetivamos una mayor predisposición a los mismos en el grupo ISCI (6,7 frente a 3,3% en el grupo MDI), probablemente por el menor depósito subcutáneo de insulina en este tipo de terapia.

Al analizar la calidad de vida mediante el cuestionario EsDQOL, en el grupo ISCI se observó una mejor calidad de vida al final del estudio que al iniciar la utilización de la bomba de insulina (Wilcoxon,  $p=0,010$ ). Sin embargo, en nuestro estudio no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento, aunque el grupo ISCI tuvo una tendencia a obtener menor puntuación, reflejando una mejor calidad de vida. En la revisión de la Cochrane<sup>17</sup> la calidad de vida se midió con instrumentos diferentes en 15 estudios, pero los datos indican que en su mayoría los participantes estaban más satisfechos con la terapia ISCI. Si analizamos la calidad de vida por sexos en nuestro estudio, fueron los varones los que obtuvieron una menor puntuación ( $p=0,244$ ). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otros estudios<sup>21,22</sup>, en los que las mujeres se hallan más preocupadas por la diabetes que los varones.

En el test de Clarke, el 20% de los pacientes en el grupo ISCI y tan solo el 6,7% en el grupo MDI presentaron una percepción disminuida de las hipoglucemias. Este resultado ratifica el hecho de que una de las principales indicaciones de la terapia ISCI son las hipoglucemias graves, nocturnas o inadvertidas recurrentes<sup>23</sup>.

La principal limitación de este trabajo es que se trata de un estudio de cohortes retrospectivo. Idealmente, el mejor diseño para nuestro estudio hubiese sido un ensayo clínico aleatorizado, incluso cruzado. No obstante, nos ha permitido extraer unas conclusiones preliminares para el diseño de futuros estudios que comparen estos 2 tipos de terapias avanzadas en el tratamiento del paciente con DM1. Otra de las limitaciones del estudio consiste en que al no haber analizado el cuestionario EsDQOL en los sujetos del grupo MDI antes del inicio del calculador de bolus los resultados obtenidos en cuanto a la mejoría de la calidad de vida en ambos grupos de tratamiento son poco comparables.

Idealmente, los mejores grupos de comparación para nuestro estudio hubiesen sido pacientes que iniciasen la terapia ISCI y el «bolus ayuda» al mismo tiempo frente a pacientes del grupo MDI-calculador. No obstante, por problemas logísticos se incluyeron en el grupo ISCI los pacientes que habían comenzado a utilizar el «bolus ayuda» en los primeros 12 meses desde el inicio de la terapia ISCI para intentar que variables como el peso o la HbA<sub>1c</sub> se afectasen en la menor medida posible y poder así obtener 2 grupos de tratamiento más comparables. Sin embargo, este hecho ha podido limitar los resultados obtenidos en nuestro estudio. Por otro lado, se ha de tener en cuenta que las 2 poblaciones nunca serán del todo comparables como consecuencia del

sesgo de selección que suponen las indicaciones claramente establecidas para la terapia ISCI.

La principal aplicación práctica de este estudio es obtener datos comparativos acerca de los principales tipos de terapia intensiva para la DM1 disponibles en la actualidad, tras la introducción del calculador de bolus en la práctica clínica.

## Conclusiones

En el grupo ISCI se produce un descenso medio de la HbA<sub>1c</sub> significativamente mayor a lo largo del estudio. Las dosis medias de insulina basal son significativamente mayores en el grupo MDI. En el grupo ISCI se objetiva una mejor calidad de vida al final del estudio que al iniciar la utilización de la bomba de insulina. Además, un mayor tiempo de evolución de la diabetes se correlaciona con una mayor puntuación en el test de miedo a las hipoglucemias. Se precisan nuevos estudios (prospectivos, aleatorizados) para determinar si existen diferencias relevantes entre la terapia ISCI (con sistema de ayuda al bolus) y la terapia MDI con calculador de bolus en términos de control glucémico, calidad de vida y episodios hipoglucémicos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. 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;329:977–86.
2. Cavan DA, Ziegler R, Cranston I, Barnard K, Ryder J, Vogel C, et al. Automated bolus advisor control and usability study (ABACUS): Does use of an insulin bolus advisor improve glycaemic control in patients failing multiple daily insulin injection (MDI) therapy? [NCT01460446]. *BMC Fam Pract.* 2012;13:102.
3. Ahola AJ, Mäkimattila S, Saraheimo M, Mikkilä V, Forsblom C, Freese R, et al. Many patients with type 1 diabetes estimate their prandial insulin need inappropriately. *J Diabetes.* 2010;2:194–202.
4. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Leroux C, Strychar I, Ekoé JM, et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;99:19–23.
5. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WW. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: Lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:1858–62.
6. Chico A. Calculadoras de bolus: mucho más que un glucómetro en el manejo de los pacientes con diabetes. *Av Diabetol.* 2013;29:120–5.
7. Schmidt S, Meldgaard M, Serifovski N, Storm C, Moller Christensen T, Gade-Rasmussen B, et al. Use of an automated bolus calculator in MDI-treated type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35:984–90.
8. Barnard K, Parkin C, Young A, Ashraf M. Use of an automated bolus calculator reduces fear of hypoglycemia and improves confidence in dosage accuracy in patients with type 1

- diabetes mellitus treated with multiple daily insulin injections. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6:144-9.
9. Little S, Chadwick T, Choudhary P, Brennan C, Stickland J, Barendse S, et al. Comparison of Optimised MDI versus Pumps with or without Sensors in Severe Hypoglycaemia (the Hypo COMPASS trial). *BMC Endocr Disord*. 2012;12:33.
  10. Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Hypoglycemia with intensive insulin therapy: A systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:729-40.
  11. Jeitler K, Horvath K, Berghold 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.
  12. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002;324:705.
  13. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013;369:224-32.
  14. Jansa M, Quirós C, Giménez M, Vidal M, Galindo M, Conget I. Psychometric analysis of the Spanish and Catalan versions of a questionnaire for hypoglycemia awareness. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:440-4 [Spanish].
  15. Anarte Ortiz MT, Caballero FF, Ruiz de Adana MS, Rondán RM, Carreira M, Domínguez-López M, et al. Development of a new fear of hypoglycemia scale: FH-15. *Psychol Assess*. 2011;23:398-405.
  16. Millan M. Quality-of-life questionnaire designed for diabetes mellitus (EsDQOL). *Aten Primaria*. 2002;29:517-21.
  17. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) versus inyecciones múltiples de insulina para la diabetes mellitus tipo 1 (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2010 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2010 Issue 1 Art no. CD005103. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Disponible en: <http://www.update-software.com>
  18. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: A meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2010;47 Suppl 1:77-81.
  19. 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.
  20. 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.
  21. U. K. Prospective Diabetes Study Group. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). *Diabetes Care*. 1999;22:1125-36.
  22. Anderson RM, Fitzgerald JT, Wisdom K, Davis WK, Hiss RG. A comparison of global versus disease-specific quality-of-life measures in patients with NIDDM. *Diabetes Care*. 1997;20:299-305.
  23. Grupo de Trabajo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes. Guía rápida ISCI. Sociedad Española de Diabetes; 2012.