

Bombas de insulina (BI)

Adrián Proietti y Luis Grosembacher

RESUMEN

En la década pasada, el conocimiento sobre la historia natural y fisiopatogenia de la diabetes tipo 1 tuvo un importante crecimiento, particularmente en relación con predicción, heterogeneidad, patología pancreática y su epidemiología. Las mejoras tecnológicas específicamente en el desarrollo de bombas de insulina y sensores continuos de glucosa ayudan a los pacientes con diabetes tipo 1 en el desafío de la administración de insulina a largo plazo. A pesar de grandes inversiones sobre distintos aspectos de la enfermedad (financiación de proyectos, organizativos, educacionales, etc.) no existe hasta el momento la prevención ni la cura para la diabetes tipo 1, y sumado a esto la calidad sobre el manejo de la enfermedad es muy heterogéneo. Como el control glucémico mejora con un tratamiento intensificado (múltiples inyecciones de insulina), el número y frecuencia de eventos hipoglucémicos tienden a incrementarse. La hipoglucemia es generadora de cuadros de estrés, ansiedad y deterioro de la calidad de vida en los pacientes con diabetes. Una de las razones por las cuales existe gran dificultad de alcanzar los objetivos glucémicos en pacientes con diabetes tipo 1 es la variabilidad en la absorción de la insulina inyectada en forma subcutánea, la que conlleva mayor e impredecible variabilidad en la concentración glucémica y todo esto en general se relaciona con valores elevados de hemoglobina glicosilada e hipoglucemia. La terapia con bomba de insulina se inició hace más de 30 años con el objetivo de mejorar el control en pacientes con diabetes tipo 1. El objetivo de esta revisión es actualizar las herramientas tecnológicas en el tratamiento de la diabetes.

Palabras clave: bomba de insulina, sensor continuo de glucosa, diabetes tipo 1, páncreas artificial, basal temporal.

INSULIN PUMPS (IP)

ABSTRACT

Over the past decade, knowledge of the pathogenesis and natural history of type 1 diabetes has grown substantially, particularly with regard to disease prediction and heterogeneity, pancreatic pathology, and epidemiology. Technological improvements in insulin pumps and continuous glucose monitors help patients with type 1 diabetes manage the challenge of lifelong insulin administration. Agents that show promise for averting debilitating disease-associated complications have also been identified. However, despite broad organisational, intellectual, and fiscal investments, no means for preventing or curing type 1 diabetes exists, and, globally, the quality of diabetes management remains uneven. As glycemic control improves with intensified insulin regimens, the frequency of hypoglycemia tends to increase. Hypoglycemia is the cause of considerable stress and anxiety, impaired well-being, and poor quality of life in patients with type diabetes. One reason for continued poor glycemic control in patients with type 1 diabetes is the erratic absorption and action of subcutaneously injected insulin, which lead to unpredictable swings in blood glucose concentrations, and those swings, in themselves, are associated with elevated glycated hemoglobin levels and hypoglycemia. Insulin-pump therapy, or continuous subcutaneous insulin infusion, was introduced more than 30 years ago as a procedure for improving glycemic control in patients with type 1 diabetes. The primary goal is to perform an up date about the new technological tools in diabetes treatment.

Key words: insulin pump, continuous glucose monitoring, type 1 diabetes, artificial pancreas, temporal basal.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2015; 35(2): 57-61

Está bien establecido que existe una estricta relación entre las complicaciones microvasculares de la diabetes (DM) y la duración y gravedad de la hiperglucemia. Como consecuencia, se han realizado numerosos esfuerzos para ayudar a los pacientes a alcanzar niveles de glucemia lo más cercanos a lo normal. El objetivo ideal en el manejo actual de los pacientes con DM1 es el reemplazo fisiológico con insulina; un ejemplo de ello es el uso de múltiples inyecciones de insulina (MI). En la actualidad, imaginar un orden de importancia decreciente en relación con los diferentes objetivos glucémicos ubicaría en primer lugar la

variabilidad glucémica; en segundo lugar (o bien compartiendo el primero), reducir el tiempo en estado y número de hipoglucemias; en tercer lugar, reducir el tiempo en estado de hiperglucemia y, una vez alcanzados estos tres puntos, entonces sí obtener una verdadera hemoglobina glicosilada (A1c) como objetivo “real”, y que todos los pacientes logren ser persistentes en el tiempo para así conseguir la mayor homeostasis de la glucemia con distintos patrones de insulino-secreción, la necesaria para cada uno de nuestros pacientes en forma individualizada.

Muchas organizaciones han propuesto diferentes objetivos glucémicos, como la Asociación Americana de Diabetes que recomienda una meta general para $A1c \leq 7\%$ y que esta pueda ser más flexible en el caso de características según el subgrupo de pacientes. Sin embargo, a nivel poblacional estos objetivos son muy difíciles de alcanzar. Está claro

Recibido 9/08/15

Aceptado 16/09/15

Sección Diabetes y Metabolismo, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires
Correspondencia: adrian.proietti@hospitalitaliano.org.ar

que el control glucémico mejora con un tratamiento intensificado pero, en paralelo con esta mejoría, se incrementa el nivel de hipoglucemia. La hipoglucemia es una causa de estrés y ansiedad, pérdida de bienestar y pobre calidad de vida en pacientes con DM 1 (el 35-40% de estos presenta regularmente un episodio con tales características). Aproximadamente un 25% de los pacientes pierde la percepción de los síntomas vinculados al síndrome hipoglucémico y tiene un riesgo de hipoglucemia grave que se incrementa 6 veces más. De hecho, la hipoglucemia es la gran barrera para adquirir un buen control glucémico en los pacientes con DM. Una razón para continuar con un mal control metabólico en pacientes con DM1 es la absorción y la acción errática de la insulina en el tejido subcutáneo (TSc), que conducen a una mayor variabilidad glucémica; finalmente es el TSc el que determina que la insulina sea más o menos predecible en su cinética de acción.

Otra razón para continuar con un pobre control glucémico es la escasa flexibilidad que ofrecen los análogos de insulina de acción lenta. Como ejemplo práctico se puede mencionar que, ante la necesidad de realizar un cambio de requerimiento mientras se desarrolla la acción de la insulina durante una actividad física de moderada intensidad, la insulina no permite la adaptación de su concentración y esto genera mayor consumo de glucosa, exponiendo al paciente a un estado de sobreinsulinización lamentablemente protegido con una ingesta no reglada. A esto se le suma la multiplicidad de ingestas, las cuales requieren incrementar el número de inyecciones y pueden provocar una reducción en la adherencia por parte de los pacientes.

El tratamiento con BI (bomba de insulina de infusión continua en TSc) comenzó hace más de 30 años, con el propósito de mejorar el control glucémico en pacientes con DM1 a fin de simular un patrón de insulinización lo más

cercano al producido en una persona sin DM (esto sería más fisiológico).

Una BI con insulina análogo de acción rápida permite un patrón de insulinización basal 24 horas por día a través de una fina cánula aplicada en el TSc, con la posibilidad de colocar bolos en los períodos de ingesta, esto último realizado por los mismos pacientes. Las BI actuales pueden modificar su infusión predeterminada frente a un requerimiento diferente inmediato llamado “basal temporal” pudiendo de esta manera adaptarse mejor a una condición fisiológica de cambio en el requerimiento de insulina. En relación con los bolos, presenta un modelo matemático que le permite sugerir con precisión la carga de insulina que se va a administrar teniendo en cuenta los siguientes elementos: el contenido de carbohidratos (Ch) de la ingesta, la glucemia preingesta, la sensibilidad (factor de corrección; es lo que se estima de reducción de glucemia con 1 unidad de insulina [análogo rápido] desde un estado de hiperglucemia). A esto se suma la actividad de la insulina, que tiene como objetivo evitar la multiplicidad de bolos durante el accionar de un bolo previo y previene la superposición de bolos. En caso de intentar dar un nuevo bolo, este sistema pone en pantalla un freno refiriendo la cantidad que aún se encuentra en actividad del bolo previo. Por último, hay que mencionar el objetivo glucémico, el cual será el parámetro de referencia que utilizará la BI para sus cálculos matemáticos y para determinar –a partir del valor glucémico– desde dónde y hacia dónde infundirá insulina.

La BI presenta programa computarizado con la posibilidad de realizar una bajada de datos a través de un software que permite el análisis retrospectivo de los datos sobre un período de tiempo seleccionado tanto por el médico tratante como por su paciente. El tratamiento con BI puede mejorar el control glucémico en pacientes con DM1 debido a que

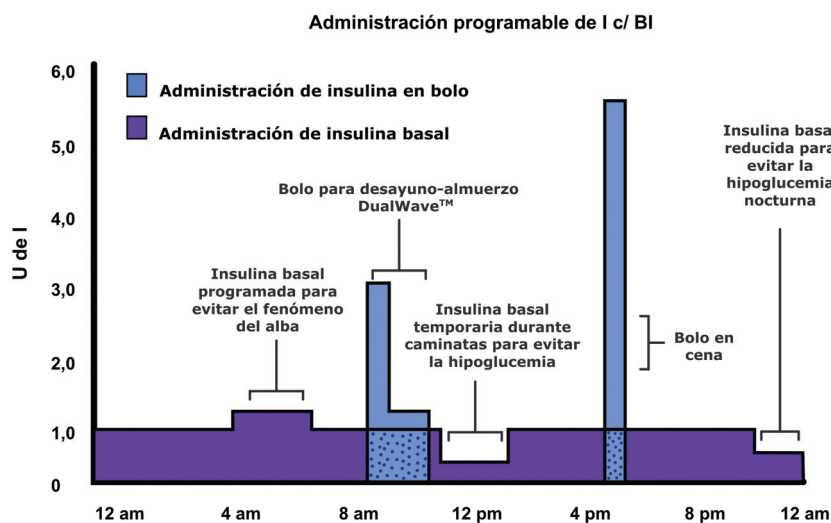


Figura 1. Estructura de distribución de insulina basal. Tipos de bolos. Se observan basales respetando fenómenos de insulinosensibilidad (violeta); en azul, tipos de bolos.

reduce la variabilidad glucémica diaria *versus* el observado con MI. Este efecto estaría relacionado con el depósito fraccionado de insulina en TSc siendo el coeficiente de variación para la absorción aproximadamente de $\pm 3\%$, comparado con un $\pm 50\%$ para grandes dosis de insulina NPH inyectada. La reducción de la variabilidad glucémica permite que los pacientes mejoren su A1c sin incrementar el riesgo de hipoglucemia agregando tal como fue demostrado por experiencias previas el impacto positivo en la reducción de marcadores de estrés oxidativo. Diferentes metanálisis de estudios aleatorizados de control glucémico con MI *versus* BI han mostrado que los niveles de A1c son significativamente menores a partir de la terapia con BI aproximadamente en alrededor de 0,3-0,6%, junto con una disminución del 10 al 20% del volumen de insulina utilizada previamente. Por ejemplo, la reducción esperada en la A1c es del 2% cuando la A1c basal es del 10% y del 0% cuando la A1c es del 7%. Sumado a esto último, en muchos estudios el tratamiento con BI fue preferido sobre la MI en relación con aspectos de satisfacción, calidad de vida y percepción de salud general y salud mental.

La mayoría de los pacientes con DM1 puede alcanzar un control aceptable con MI cuando esta se aplica rigurosamente. De esta forma, lo mejor es reservar el uso de BI para quienes tengan una indicación con gran evidencia resumida en los siguientes puntos:

INDICACIONES SUGERIDAS PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO CON BI EN UN PACIENTE CON DM1

- 1) A1c elevada a pesar de los mejores intentos con MI (con BI es costo-efectiva cuando la A1c basal es $\geq 8,5\%$).
- 2) Hipoglucemias sintomáticas frecuentes a pesar de los mayores intentos con el tratamiento con MI.
- 3) En niños, niveles de A1c elevados e hipoglucemias sintomáticas bajo tratamiento con MI sumado cuando el juicio médico determina que deja de ser práctico el uso de MI en esta población.
- 4) Durante el primer trimestre del embarazo o bien antes de la concepción cuando el objetivo de A1c ($< 6,1\%$) no puede ser alcanzado debido a una mayor frecuencia de hipoglucemias.

MI: múltiples inyecciones de insulina involucran un esquema con análogo basal más análogo rápido, frecuente automonitorización capilar, educación en conteo de carbohidratos y buena frecuencia de contacto con el equipo multidisciplinario.

En adultos, las indicaciones incluyen generalmente pobre control glucémico o hipoglucemias sintomáticas a pesar de los esfuerzos que se realizan con la intensificación de las MI, aunque también existen indicaciones específicas dependiendo de las sociedades médicas que utilizan diferentes puntos de corte en relación con la A1c $> 8,5\%$ o

$> 7,5$ como son el grupo NICE y la Sociedad Francesa de Diabetes, respectivamente.

El tratamiento con BI debería ser iniciado por un equipo especializado que incluya un médico endocrinólogo (jerarquizado en diabetes), enfermera especialista en diabetes y un licenciado en nutrición entrenado en procedimientos relacionados con la BI. El inicio por médicos de atención primaria no está recomendado. En relación con el paciente es importante que este se encuentre motivado para el uso de la BI, pues debería realizar la automonitorización capilar de glucosa de 4 a 6 veces por día, aplicar conteo de Ch y trabajar activamente con los técnicos educadores sobre el uso optimizado de la BI. Por el contrario, no se recomienda su colocación en el caso de un paciente sin un completo entrenamiento, la ausencia de equipo especializado o la existencia de trastornos psiquiátricos de importancia en el paciente. A nivel comercial, la BI presenta reservorios de aproximadamente 300 U y 200 U (versión adulto y pediátrico, respectivamente), una batería con una duración de varias semanas y un control electrónico como sistema operador. Suele tener una pantalla en donde se pueden ir observando las conductas adoptadas con el sistema electrónico. La mayoría de las BI poseen una cánula plástica flexible (catéter de infusión) de 60 a 110 cm de largo, cuyo extremo distal posee una cánula de teflón o bien una aguja de metal, las cuales se insertan en el Tcs. Esto último puede ser realizado en forma manual o bien con un dispositivo de forma automatizada. En el mercado internacional encontramos BI parche (*patch pump*) sin catéteres, y un modelo de pantalla táctil (*Slim® Tandem*) con posibilidades de ingresar en nuestro país en un tiempo prudencial.

La insulina de elección para estos dispositivos es la insulina monomérica, análogos rápidos como son la insulina aspártica, lispro o glulisina. No existe evidencia sobre el uso de estas en una BI con beneficio adicional de una sobre la otra, por lo cual las tres son de gran utilidad para estos casos.

El cálculo de la estructura de insulina basal se realiza de diferentes maneras; algunos centros proponen reducir un 20% de lo utilizado con las MI del esquema previo; sin embargo, la forma más fisiológica sería calculando 0,2-0,3 U/kg y distribuyéndola según los diferentes períodos de insulinosensibilidad: 1) la mayor sensibilidad se registra en la primera mitad de la noche (0-4 a.m.), 2) el fenómeno del amanecer constituye el período de menor insulinosensibilidad (4-8 a.m.) y 3) el resto del día muestra una sensibilidad intermedia entre los períodos previamente citados. La dosis total de insulina total representa el 40 al 50% de la dosis total de insulina diaria; según algunos trabajos actuales, en los pacientes con DM1 delgados y con un estilo de vida dinámico, el volumen total de insulina basal debería oscilar entre un 30 y un 40% del total diario. El primer objetivo es ordenar el período nocturno, evitando al máximo el riesgo de hipoglucemias e intentando alcanzar la normoglucemia matinal.

Por su parte, los bolos presentan la posibilidad de realizar un cálculo más preciso sumado al fraccionamiento de la dosis, esto quiere decir que –cuando con una lapicera aplicamos unidad por unidad– en el caso de la BI esta permite administrar bolos fraccionados dependiendo del modelo a partir de 0,1 U, dato extremadamente importante ya que, en las escalas de corrección rígidas que sugieren 1 U cada 50 mg% por encima de 100 mg%, la indicación con un valor de 121 mg% es la misma que teniendo un valor de 149 mg%: por ejemplo en una BI sería un bolo de 0,2 U en el primer caso o bien 0,9 U en el segundo; todo esto parece ser ideal a la hora de la búsqueda de un tratamiento con objetivos fisiológicos. Además se agrega la posibilidad de contar con diferentes tipos de bolos: *bolo estándar* en el que se infunde toda la insulina calculada en un mismo tiempo; el *bolo dual*, que combina el bolo estándar y el cuadrado con distribución porcentual de cada uno, y finalmente el *bolo cuadrado* definido así ya que permite la distribución del bolo en un tiempo más prolongado generalmente recomendado en ingestas mixtas con contenido elevado de grasas. Existen fórmulas matemáticas tanto para el cálculo de la relación de Ch e insulina, como para la sensibilidad: en el primer caso, la regla de 500 o 450/dosis total de insulina (DTI) y, en el segundo, la regla de 1800 o 1700/DTI; es prudente en un paciente adulto de entre 60 y 70 kg de peso un comienzo estandarizado con una *ratio* de Ch/I= 15 g/U, con una sensibilidad del 50%.

Los sitios más comunes para la colocación de los catéteres de infusión son la pared abdominal anterior, los glúteos, la región superoexterna de los miembros superiores y las caderas. Deberían ser evitadas las áreas con lipodistrofias, hematomas o cicatrices. El recambio de set de infusión debería realizarse cada 48 a 72 horas debido a un incremento en el riesgo de obstrucción. Su prolongación en el tiempo se asocia a deterioro de la infusión de insulina junto con infecciones en el sitio de inyección.

Una vez entrenados y ya siendo usuarios de BI, estos pacientes –en relación con sus controles– no deberían ser diferentes de aquellos pacientes con MI. En caso de una intercurencia que motive la internación del paciente se

sugiere mantener el uso de la BI siempre y cuando exista un equipo médico entrenado para su uso y se asegure la permeabilidad del set de infusión. En caso contrario se encuentra indicado el cambio a un tratamiento convencional retirando el infusor del Tcs.

El costo aproximado de una BI oscila entre los 5000 y 7000 dólares según la marca; a esto se suman aproximadamente 2500 dólares anuales para los insumos, como son los sets de infusión, reservorios y baterías. Diversos estudios de costo-efectividad sugieren que se incrementa esta relación en los pacientes que portan BI. Sin embargo hay un 20% de los usuarios de BI que persisten con las características que motivaron la prescripción, como pueden ser hipoglucemias sintomáticas frecuentes y el mayor tiempo en hiperglucemia. Estos se verían beneficiados con el uso de sensor continuo de glucosa y el sistema automático de suspensión de la infusión de insulina frente a una hipoglucemia. Este último mide la glucosa intersticial, la cual es semejante a la plasmática pero puede reflejar un retraso respecto de esta que va desde 0 a los 15 minutos dependiendo de la velocidad de cambio glucémico, entre otros factores. El sensor se coloca en el TSc y se recambia cada 6 días, y produce en sus capas una reacción electroquímica que almacena la información o bien la emite por radiofrecuencia a un dispositivo con la posibilidad de observar el valor glucémico en tiempo real.(Fig. 2)

En el caso de que una BI se interrumpa o se bloquee, existe un mayor riesgo de desarrollo a cetoadicidosis en la DM frente a las MI.

En la Argentina, la prevalencia de uso de BI es de aproximadamente el 0,3-0,5%. Existen dos marcas en nuestro país hasta el momento, ROCHE y Medtronic Company, cada una de ellas con sus modelos: la primera con Spirit Combo® que incluye un control remoto para la toma de decisiones sin necesidad de acceder al infusor para adoptar una conducta como la aplicación de un bolo. El segundo, con los Sistemas Paradigma 715 y 754 (Veo)®, respectivamente; este último posee adicionalmente un sistema de monitorización continua de glucosa intersticial con respuesta automática de suspensión de la infusión de insulina por umbral de hipoglucemia.

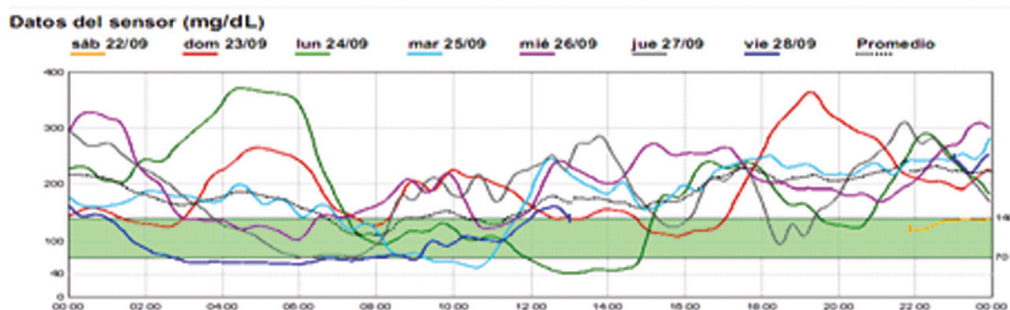


Figura 2. Gráfico representativo de sensor continuo de glucosa. Cada día con un color, imagen integral de glucosa durante las 24 horas. El rango de glucemia se representa en el margen izquierdo, el rango horario en plano horizontal y la marca de color verde como rango de normoglucemia.

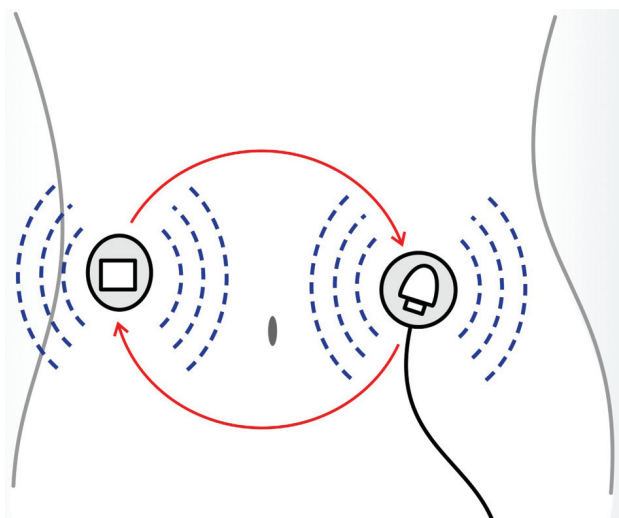


Figura 3. Dispositivo lado izquierdo BI, derecho sensor continuo de glucosa. Imagen ilustrativa de sistema integrado

Se encuentran en desarrollo los sistemas integrados (*closed-loop*) que permiten unir funcionalmente una BI, una monitorización de glucosa continuo (MGC) y un dispositivo con algoritmo matemático que permita implementar una acción automática para la infusión de insulina por parte de la bomba, en otras palabras, el mayor acercamiento a un páncreas artificial (Fig. 3).

Actualmente a la venta en el mercado internacional, además de lo mencionado en párrafos previos, existe una BI con MGC con suspensión de la infusión de insulina por hipoglucemia que suma a este mecanismo una suspensión predictiva que, a través de un algoritmo matemático, estima

si en los siguientes 30 minutos, encontrándose en un valor de 70 mg% por encima de un objetivo límite de glucemia inferior, suspende la infusión de insulina y se anticipa de esta manera a un evento de hipoglucemia. Este sí es el primer paso dado hacia un futuro próximo de lo que podemos definir como páncreas artificial. Hasta el momento todos los sistemas integrados han podido lograr objetivos parciales preferencialmente nocturnos, en los cuales parte de dichos protocolos no presentaban ningún tipo de ingesta durante ese período, lo cual claramente facilita el control glucémico de los pacientes. No obstante, fueron presentadas algunas experiencias sobre pacientes con hábito ambulatorio –“Páncreas Biónico”– en el cual existe una estructura con bomba bihormonal que infunde insulina y glucagón. Esa experiencia involucró a 20 pacientes adultos y 32 adolescentes con DM1; el tratamiento mejoró los niveles glucémicos con menor frecuencia de episodios de hipoglucemia en todos los grupos etarios *versus* el grupo control en el que se aplicó el sistema no automatizado.

El gran desafío y el ideal de estos dispositivos es alcanzar su mayor optimización para poder ponerse al frente de una experiencia de vida real, con ingestas múltiples, estímulos emocionales tanto negativos como positivos y actividad física variable. Una vez alcanzados y controlados esos aspectos, este será el punto de inflexión a partir del cual, finalmente, se obtendrá el verdadero control glucémico.

Como concepto final y personal, parecerían existir dos caminos a la hora de “insulinizar” a nuestros pacientes: por un lado, las MI y, por el otro, la BI. Sin embargo, debemos tener claro que no estamos frente a dos caminos, que existe uno solo independientemente de la herramienta con la que contemos, y es el de insulinizar en una forma lo más cercana a la fisiológica.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med.* 2013;369(3):224-32.
- Bernasko J. Insulin pump therapy for pregnancy: a primer. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(6):552-7.
- Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;99(1):19-23.
- Ferrannini E. Physiology of glucose homeostasis and insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(1):25-39.
- Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, et al. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):2968-79.
- Phillip M, Danne T, Shalitin S, et al. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(3):215-28.
- Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1616-24.
- Riveline JP, Schaepelynck P, Chaillous L, et al. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens: a 1-year multicenter study. *Diabetes Care.* 2012;35(5):965-71.
- Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2014;371(4):313-25.
- Tridgell DM, Tridgell AH, Hirsch IB. Inpatient management of adults and children with type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(3):595-608.