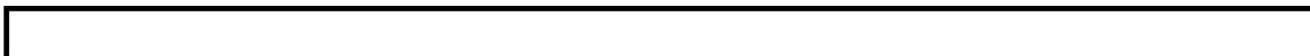




**EFFECTIVIDAD DE LAS  
BOMBAS DE INFUSIÓN DE INSULINA**

*Impacto sobre la calidad de vida de determinados pacientes*



Informe de Evaluación de  
Tecnologías Sanitarias N° 27  
Madrid, Diciembre de 2000



Ministerio de Sanidad y Consumo

Instituto  
de Salud  
Carlos III

**A|e** Agencia de Evaluación  
**I|S** de Tecnologías Sanitarias

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)  
Instituto de Salud Carlos III  
Ministerio de Sanidad y Consumo**

Sinesio Delgado, 6 - Pabellón 4  
28029 MADRID (ESPAÑA)  
Tels.: 91 387 78 40 - 91 387 78 00  
Fax: 91 387 78 41

Edita: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo

N.I.P.O.: 354-00-020-1  
I.S.B.N.: 84-95463-03-2  
Depósito Legal: M-19891-2001

Imprime: Rumagraf, S.A. Avda. Pedro Díez, 25. 28019 Madrid

0.T. 26929

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo.

**Dirección AETS:**

*José María Martín Moreno*

**Elaboración y redacción:**

*José María Amate Blanco  
Ana Muñoz Van den Eynde  
Zuleika Saz Parkinson  
José Luis Conde Olasagasti*

**Edición y diseminación:**

*Antonio Hernández Torres  
M.<sup>a</sup> Antonia Ovalle Perandones  
Antonio Perianes (Página WEB)*

**Para citar este informe:**

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)  
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo  
«Efectividad de las Bombas de Infusión de Insulina»  
*Impacto sobre la calidad de vida de determinados pacientes*  
Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Diciembre de 2000

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.



---

# Índice

	Pág.
1. RESUMEN.....	7
2. INAHTA STRUCTURED ABSTRACT .....	9
3. INTRODUCCIÓN .....	11
4. MÉTODO .....	15
5. RESULTADOS .....	17
6. EFECTIVIDAD DE LAS BOMBAS DE INFUSIÓN DE INSULINA .....	19
Bombas externas .....	19
Bombas implantables .....	20
7. USO DE BOMBAS EN POBLACIONES ESPECÍFICAS .....	27
Embarazadas .....	27
Adolescentes .....	28
8. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES .....	31
9. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD .....	33
10. CONSIDERACIONES ECONÓMICAS .....	37
11. POBLACIÓN DIANA .....	39
12. DISCUSIÓN .....	41
13. CONCLUSIONES .....	45
14. BIBLIOGRAFÍA .....	47



---

# I. Resumen

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia de las bombas de infusión de insulina conforme a la evidencia científica disponible, prestando especial atención a su impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.

Para ello se ha investigado la base de datos MEDLINE en WebSPIRS, Versión 4.11, durante el período 1990-2000, utilizando las siguientes palabras clave y criterios de selección:

- *Insulin pump* en cualquier campo. Artículos publicados en inglés o español que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: estudios clínicos que analizaran los factores psicológicos implicados en este tipo de tratamientos, realizados sobre más de cinco pacientes y con un seguimiento mínimo de seis meses. Por el contrario, se han excluido cartas, editoriales o artículos sobre estudios clínicos que, aunque mencionasen las bombas de insulina, no tuvieran por objeto la valoración de estos dispositivos.
- *Intraperitoneal insulin delivery* en cualquier campo. Artículos publicados en inglés o español descriptivos de estudios sobre humanos, excluidos aquellos cuyo objeto no fuera el estudio de esta vía de administración.
- *Quality of life and diabetes*.

El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) demostró que la terapia intensiva, bien por inyecciones múltiples o bien por infusión subcutánea con bomba externa, retrasaba la aparición y demoraba el progreso de las complicaciones diabéticas en comparación con la terapia convencional. Sin embargo, notaron un aumento de tres veces en el riesgo de hipoglucemia severa asociada con la terapia intensiva. Tanto en el *Point Study* como en el estudio EVADIAC como en el *Implantable Insulin Pump Trial Study* (IIPST) se observó un descenso en la tasa de episodios hipoglucémicos utilizando bombas implantables. En un estudio posterior del grupo del IIPST se volvió a confirmar que la tasa de episodios hipoglucémicos se ve significativamente reducida a 4 episodios por cada 100 pacientes-año después de la implantación, comparada con 33 episodios por cada 100 pacientes-año tras un tratamiento de tres meses con terapia intensiva subcutánea, cifra muy similar a la publicada

anteriormente. Sin embargo, en el mismo estudio se comparó la administración intraperitoneal con la administración intravenosa en las bombas implantables y resultó que por la vía intraperitoneal tenían lugar menos episodios hipoglucémicos que por la vía intravenosa (2/100 pacientes-año vs. 13/100 pacientes-año, respectivamente). Del mismo modo la vía intraperitoneal parece disminuir otras complicaciones, como la obstrucción del catéter, y mejorar algunos aspectos bioquímicos.

Los buenos resultados obtenidos sobre el control metabólico por la insulino terapia intensiva son análogos tanto si ésta se efectúa mediante inyecciones múltiples o mediante bombas de infusión, y se tiende a asociarlos con la mayor frecuencia diaria de los autocontroles glucémicos más que con el procedimiento de administración de la insulina.

La literatura ofrece información tanto sobre las bombas externas como sobre las implantables; sin embargo, aunque las expectativas sobre estas últimas resultan alentadoras, quedan múltiples incertidumbres por despejar, como pueda ser la importancia de la administración portal o la propia estabilidad de la insulina utilizada. En cualquier caso, aunque existen bombas de ambos tipos que cuentan con la marca CE, sólo se vienen comercializando en nuestro mercado las bombas externas.

La administración de insulina mediante bombas externas de infusión subcutánea se asocia con una rigurosa selección de los pacientes que hayan demostrado aptitud y disciplina suficientes para seguir esta modalidad de administración. En términos generales, el perfil de los pacientes que puedan ser subsidiarios de esta modalidad de administración es el mismo que el de los sujetos a la insulino terapia intensiva, sin que se cuente con factores más específicos que fundamenten la elección entre ambas modalidades disponibles: II.MM. o ISCI; si bien algunos autores postulan el uso de las bombas en el embarazo o en aquellos otros pacientes en que no se haya conseguido alcanzar un buen control metabólico mediante el régimen de inyecciones múltiples.

Los estudios que valoran el impacto del uso de bombas de infusión de insulina sobre la calidad de vida de los pacientes son escasos y no ofrecen resultados concluyentes. Las escalas utilizadas al efecto se componen de varios dominios y sólo en algunos de ellos, generalmente satisfacción con el tratamiento, se manifiesta ventajosa esta modalidad de administración.

Frecuentemente se confunde la satisfacción con el tratamiento con la *Calidad de vida relacionada con la salud* (CVRS). Son dos conceptos diferentes, como se refleja en el hecho de que los factores que afectan a uno y a otro son diferentes. En el estudio realizado con el *Diabetes-Specific Quality of Life Scale* (DSQOLS) se encontró que la satisfacción con el tratamiento dependía fundamentalmente de la frecuencia de episodios leves de hipoglucemia y de los valores de *hemoglobina glucosilada* (HbA1c), y no del régimen terapéutico. Parece, por tanto, que la satisfacción con el tratamiento se basa fundamentalmente en las comparaciones que realizan los pacientes, y no tiene por qué reflejar que el tratamiento sea apropiado. Las expectativas de los pacientes modifican sus percepciones sobre los beneficios del tratamiento, y estas expectativas varían en función

de la información proporcionada por los médicos y por sus personas cercanas. Más aún, parece que la satisfacción con el tratamiento refleja más la valoración personal dentro de cierto marco de referencia que una descripción de cargas y restricciones en un momento concreto. Otros estudios coinciden en la relación entre satisfacción con el tratamiento y control metabólico y, sin embargo, ausencia de relación con la CVRS.

Puede considerarse que el uso de bombas de infusión de insulina responde a una preferencia del paciente más que a una necesidad terapéutica o una mejoría neta en su calidad de vida, por lo que cualquier decisión de cobertura pública al respecto habría de complementarse con una aportación fundamental por parte del usuario.

La aplicación de esta tecnología requiere de un sistema de asistencia permanente, por lo que si se beneficiase de algún régimen de financiación por el Sistema Nacional de Salud sería oportuno adoptar medidas organizativas tales como su prescripción y adaptación en servicios habilitados al efecto, que atendiesen a suficiente número de pacientes y que mantuviesen un registro normalizado de ámbito nacional.

---

## 2. INAHTA Structured Abstract

**Title:** EFFICACY OF INSULIN INFUSION PUMPS. IMPACT ON THE QUALITY OF LIFE OF CERTAIN PATIENTS

**Author(s):** Muñoz A, Saz Z, Amate JM, Conde JL. **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Spanish Health Technology Assessment Agency). **Contact:** Amate JM. **Technology:** Insulin Infusion pumps. **MeSH keywords:** Diabetes, Infusion Pumps, Insulin Infusion Systems. **Other Keywords:** Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, Coverage, Quality of life, Scales. **Date:** December 2000. **Pages:** 49. **References:** 49. **Price:** Free. **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes. **Summary:** Yes (English). **ISBN:** 84-95463-03-2.

**Purpose of assessment:** The goal of this report is to evaluate the efficacy of insulin infusion pumps considering the scientific evidence available. This report takes into account, not only the results on the efficacy of these pumps compared to other insulin delivery methods, but also the patients best suited to use the pumps and the effect on their quality of life.

**Methods:** MEDLINE was searched from 1990-2000 using the following keywords: - «insulin pump» in any field. English or Spanish articles. Letters, editorials and articles mentioning insulin pump but where this device was not the object of the study were excluded. Inclusion criteria: Clinical studies with longer than 6 months of follow-up, more than 5 patients, studies analysing psychological factors involved in this type of treatments. - «intraperitoneal insulin delivery» in any field. English or Spanish articles. Studies in humans. Articles where this route of administration was not the object of the study were excluded.- «quality of life» AND «diabetes».

**Cost/economic analysis:** No. **Expert opinion:** No.

**Content of report/Results and main findings:** From the «Diabetes Control and Complications Trial Research Group» it appeared that intensive insulin therapy provided better metabolic control of diabetic patients than conventional therapy, but there was a higher

rate of hypoglycemic episodes when the insulin was subcutaneously infused than when conventional therapy was used. It seems that with the use of implantable insulin infusion pumps the rate of these episodes is significantly reduced. In addition, the intraperitoneal route appears to cause even fewer hypoglycemic episodes as well as fewer catheter obstruction problems than the intravenous route. The Free Cholesterol/Lecithin ratio, a cardiovascular risk predictor, is increased after subcutaneous infusion, but becomes reduced after intraperitoneal infusion, possibly indicating a reduced cardiovascular risk. The population best suited to use this therapy presents the following characteristics: hypoglycemia with subclinical symptomatology, extreme insulin sensibility, pregnancy, presence of early complications, hospitalizations or repeated emergency admissions, unstable glycemia with high levels of glycosylated hemoglobin. Pumps are not recommended for children under the age of 13. The evaluation of the studies suggest that patients using implantable pumps should be motivated and capable of performing the frequent glycemic controls required, with sufficient intellectual capability to learn how to use the pump and adjust the insulin dosage, have access to a support system to help him manage his disease, and enough financial stability to cover the cost of treatment.

There are no studies evaluating health related-quality of life using implantable pumps, but those using intensive therapy (via multiple injections or subcutaneous infusion) or conventional therapy seem to show that the benefits associated with intensive therapy (improved feeling of well-being, less glycemic fluctuations and the feeling that the patient is capable of managing his/her disease) outweigh the disadvantages associated with it (increase in care needed and the potential stress of such tight glycemic control). However, we must keep in mind that intensive therapy patients receive more attention from health professionals than other patients.

**Recommendations/Conclusions:** The good results on metabolic control with intensive

insulin therapy, which are the same whether the insulin therapy is administered through multiple injections or infusion pumps, tend to be associated with a greater frequency of daily glycemic self-control more than with the insulin administration procedure itself.

The literature offers information on both external pumps and implantable pumps. However, although the expectations of the latter ones are promising, many uncertainties remain unresolved, such as the importance of portal administration or the stability of the insulin used. In any case, although both types of pumps are marked CE, the only ones on our market are the external ones.

The use of subcutaneous external infusion pumps for insulin administration is associated with a strict selection of patients who have shown sufficient ability and discipline to follow through with this mode of administration. In general terms, the patient profile for those undergoing this method of administration is the same as those undergoing intensive insulin therapy, with no specific factors affecting the choice of MI or CSII. However, some authors suggest using pumps during pregnancy or in those patients

who have not been able to achieve a good metabolic control using multiple injections.

There are few studies evaluating the impact of the use of insulin infusion pumps on the patient's quality of life, and the results are inconclusive. The scales used contain various domains, and only in some of them, which generally have to do with the patient's satisfaction with the treatment, does there seem to be an advantage in this mode of treatment. The use of insulin infusion pumps appears to be related more to a preference on the part of the patient than a therapeutic necessity or an absolute improvement in his or her quality of life. Therefore, the user needs to be willing to make a significant contribution on his part if a decision on public coverage is to be made.

Since the application of this technology requires a permanent assistance system, if the National Health System were to provide some sort of coverage, organizational measures would have to be implemented, such as the adaptation of a special service which would be able to care for a large enough number of patients and be capable of maintaining a National normalized register.

### 3. Introducción

Desde la introducción de la insulina para el tratamiento de la diabetes tipo I se han explorado numerosas innovaciones, tanto en los procedimientos y dispositivos de administración como en los propios programas terapéuticos, con el objetivo de mejorar la «convivencia» diaria con la enfermedad<sup>30</sup>. En la actualidad se puede considerar la existencia de dos regímenes terapéuticos fundamentales: Terapia Convencional (TC) y Terapia Intensiva (TI). La TC implica una o dos inyecciones diarias de insulina de acción rápida e intermedia, mientras que la TI implica tres o más inyecciones diarias o la infusión continua mediante bomba de insulina, de insulina de acción rápida. Esto se combina con controles diarios de los niveles de glucosa en sangre realizados por el paciente y apoyo constante por parte del equipo sanitario.

Las bombas externas para la infusión de insulina se introdujeron en la década de 1970 como alternativa terapéutica a las inyecciones subcutáneas. Constituyen un sistema de bucle abierto que permite realizar una infusión subcutánea continua de insulina. Aunque esta metodología se diseñó inicialmente para tratar pacientes inestables, con control errático de la glucemia, la propuesta de la infusión subcutánea continua se ha ido ampliando a cualquier tipo de pacientes<sup>30</sup>. Desde su introducción, las bombas han evolucionado hacia diseños más pequeños y programables. En los últimos años se han desarrollado dispositivos de implantación subcutánea en el abdomen que, a través de un catéter, liberan insulina en el sistema portal o en la cavidad peritoneal<sup>11</sup>.

Los estudios realizados para valorar los resultados proporcionados por las bombas de infusión de insulina durante los años ochenta y un metaanálisis de 1993, concluyeron que los episodios de cetoacidosis<sup>30</sup> y de hipoglucemia<sup>1</sup> eran más frecuentes en los pacientes que recibían tratamiento con bomba de insulina que en los que recibían terapia convencional.

En 1981-1982 se comenzaron a implantar los primeros prototipos de bombas de insulina con control remoto, incluyendo el sistema Promedos, desarrollado por Siemens, y en

1985 el *Point Study*, el primer estudio colaborativo con una bomba implantable, comenzó su investigación para probar la seguridad y eficacia clínicas del sistema Promedos E1. Las bombas implantables empezaron a considerarse como otra opción viable para la administración de insulina, con las ventajas de la terapia intensiva pero sin los inconvenientes de las inyecciones múltiples o de las bombas externas presentados en el estudio posterior del *Diabetes Control and Complications Trial*. Aunque el número de implantes, según la actualización del Registro Internacional (780 implantes de bombas), se duplicó entre 1992-1995, esta técnica no se practicaba de manera rutinaria debido a las complicaciones relacionadas con este sistema, principalmente la reducción del flujo debido a la precipitación de insulina y a las obstrucciones de los catéteres<sup>3</sup>.

En 1990, la *Agency for Health Care Policy and Research* de los EE.UU. publicó una revisión de los resultados proporcionados por las bombas de insulina, en la que se concluía que tanto la administración de insulina mediante inyecciones múltiples como la infusión continua mediante bombas externas permitían lograr resultados muy similares en el control de la glucemia de los pacientes con diabetes. Sin embargo, a pesar de las mejoras que se habían ido introduciendo hasta entonces en el diseño de los dispositivos, subsistían los riesgos asociados a la infusión continua, en particular los relativos a: cetoacidosis, hipoglucemia, infecciones e irritación cutánea en el punto de infusión<sup>49</sup>.

El mismo informe recogía la opinión de otras organizaciones consultadas. El *American College of Physicians* señalaba que no se había demostrado la superioridad de ninguna de las dos modalidades de administración de insulina —Inyecciones Múltiples (II.MM.) e Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI)—. Análogamente, la *American Medical Association* recomendaba la insulino-terapia intensiva en la embarazada mediante cualquiera de las dos modalidades, pero sin poder afirmar la superioridad de ninguna de ellas<sup>49</sup>.

En 1993 se publicaron los resultados del estudio desarrollado por el *Diabetes Control and*

*Complications Trial Research Group*. Este estudio es un ensayo clínico controlado, multicéntrico y prospectivo, realizado para comparar los efectos de la TI y de la TC sobre la aparición (prevención primaria) y progresión (intervención secundaria) de los efectos adversos provocados por la diabetes a largo plazo<sup>1</sup>. Se evaluaron los resultados obtenidos en una muestra muy amplia de pacientes cuidadosamente seleccionados y muy motivados. En la tabla 1 se incluyen las características de ambos regímenes terapéuticos, tal y como se plantearon en el DCCT. Los programas terapéuticos con TI realizados tras el DCCT se ajustan en gran medida al régimen terapéutico planteado en él.

Los resultados obtenidos en el estudio llevaron al Grupo de Investigación del DCCT a sugerir que la terapia intensiva, que pretende alcanzar un nivel de glucemia lo más próximo posible al intervalo normal en ausencia de diabetes, retrasaba de forma efectiva el inicio y la progresión de la retinopatía, neuropatía y nefropatía diabéticas. En relación con los efectos adversos, la terapia intensiva produjo aumento de peso y tres veces más episodios severos de hipoglucemia. No obstante, considerando que los efectos positivos compensaban notablemente a los adversos, se propuso la terapia intensiva como el tratamiento de elección en ciertos sujetos con diabetes tipo 1<sup>1,2</sup>.

Como puede apreciarse, el DCCT no se orienta a comparar dos formas de administración

del medicamento, sino dos pautas terapéuticas. Sin embargo, es el estudio que incluye el mayor número de pacientes y se ha desarrollado durante un período prolongado de tiempo. En esto radica, fundamentalmente, la importancia que se le ha concedido, pese a haberse diseñado para comparar los resultados proporcionados por la TC y la TI, y no para comparar las II.MM. y la ISCI.

Otros amplios estudios que se han aplicado a la valoración de las bombas implantables para infusión de insulina son: el EVADIAC<sup>16</sup>, el Point Study Group II<sup>3</sup> y el Implantable Insulin Pump Trial Study<sup>18</sup>.

El objetivo del EVADIAC, un estudio multicéntrico francés, era evaluar los tres modelos de bombas implantables disponibles (la bomba Promedos ID3, evaluada ya en el Point Study; la bomba Infusaid Model 1000, evaluada también en el IIPST, y la bomba Minimed) y comparar los resultados metabólicos obtenidos antes y después del implante y, a su vez, algunas diferencias entre las bombas. Desde los primeros implantes de bombas en 1989, todos los centros franceses siguen un protocolo común e informan y mandan sus datos a un registro central (controlado por la sociedad EVADIAC - Evaluación en Diabetes de Implantes Activos). El estudio se basa en los datos procedentes de este registro.

En 1995, el grupo del Point Study publicó un artículo para evaluar la versión actualizada

**Tabla 1**

TERAPIA CONVENCIONAL	TERAPIA INTENSIVA
<b>Objetivos:</b> ausencia de síntomas atribuibles a hiperglucemia o glucosuria; ausencia de cetonuria; mantenimiento de crecimiento normal, desarrollo y peso ideal.	<b>Objetivos:</b> glucemia preprandial entre 70 y 120 mg/dl; glucemia postprandial inferior a 180 mg/dl; hemoglobina glucosilada en intervalo normal, medida mensualmente.
<b>Insulina:</b> 1 ó 2 inyecciones/día de insulina (combinación de acción rápida e intermedia); educación sobre dieta y actividad física.	<b>Insulina:</b> 3 o más inyecciones/día o infusión mediante bomba externa, a elección del paciente, que podía cambiarla en cualquier momento del tratamiento. Cualquiera que fuese el sistema elegido, si no permitía alcanzar los objetivos propuestos, se cambiaba al otro.
<b>Ajuste de dosis:</b> no se solía practicar a diario. Se realizaba un autoanálisis diario de glucosuria o glucemia.	<b>Ajuste de dosis:</b> diario, según: dieta, ejercicio previsto y resultado de un mínimo de cuatro autoanálisis diarios de glucemia.
<b>Examen médico:</b> trimestral.	<b>Examen médico:</b> mensual; en el ínterin, atención telefónica para revisar y ajustar el régimen.

de la bomba implantable de Siemens, la Promedos ID3<sup>3</sup>, con la que se pretendía mejorar la seguridad y el funcionamiento a largo plazo de las bombas implantables. La bomba Promedos ID3 presenta varias características para un funcionamiento a largo plazo potencialmente mejor y más seguro que el de otros modelos<sup>(16,4)</sup>. El reservorio se encuentra bajo presión negativa, lo cual permite un rellenado pasivo, exclusivamente cuando la aguja está insertada correctamente, y previene cualquier fuga de insulina en el caso de que se dañe la cápsula o el septum de la bomba. El sistema viene equipado con un puerto de enjuague que permite resolver uno de los principales inconvenientes de dichas bombas, que es la oclusión de los catéteres, eludiendo los procedimientos quirúrgicos.

En el *Implantable Insulin Pump Trial Study* (IIPST) se ofrecen los resultados de un ensayo clínico sobre las bombas de insulina implantables y programables comparando las dos vías de administración, intravenosa e intraperitoneal. En este estudio la bomba empleada es la Infusaid Model 1000, que presenta varias ventajas frente a otros modelos:

- 1) Dispone de un puerto lateral que permite corregir oclusiones del catéter y la deposición de agregados de insulina, normalizando el flujo mediante un enjuague con una solución alcalina sin necesidad de un procedimiento invasivo (como una inyección con tecnecio o con un colorante o una exploración quirúrgica o laparoscópica) para diagnosticar la causa de los problemas de flujo, mejorando así significativamente la vida de las bombas, puesto que elimina una de las posibles causas de

explantación de la bomba implantable. La utilización de materiales desechables y procedimientos estériles minimiza el riesgo de infecciones en el «bolsillo» en que se aloja la bomba<sup>42</sup>.

- 2) La energía necesaria para impulsar la insulina se obtiene por la expansión de un gas que se licua previamente cuando el reservorio de insulina se llena bajo presión. Esta fuente de energía, además de no experimentar cambios importantes en su funcionamiento, es más duradera que cualquier batería actualmente disponible y comporta un mecanismo con menor probabilidad de fallos técnicos.

El panorama en relación con la utilidad de las bombas de insulina para el tratamiento de la diabetes tipo I es complejo. Por este motivo, el objetivo del presente estudio es revisar los trabajos publicados sobre este tema desde 1990, en inglés y español, tratando de responder a las siguientes cuestiones:

- ¿Cuál es la efectividad de las bombas de insulina? ¿Existen diferencias entre los resultados proporcionados por las bombas externas y las implantables?
- ¿Procede indicar su uso en poblaciones específicas con mayores riesgos de la enfermedad y del tratamiento, como puedan ser los niños y adolescentes y las embarazadas?
- ¿Cuáles son las características de los pacientes que mejor predicen los resultados obtenidos con estos dispositivos?
- ¿Influyen las bombas de insulina en la calidad de vida de los pacientes con diabetes tipo I?



---

## 4. Método

Se realizó una búsqueda de los artículos publicados sobre las bombas de infusión de insulina, utilizando la siguiente estrategia:

- MEDLINE: *insulin pump* en cualquier campo. Años 1990-2000. Artículos en castellano e inglés. Se eliminan: cartas, editoriales y artículos en los que se menciona el término *insulin pump* pero el dispositivo no es el objeto de estudio.
- Se seleccionan los artículos que cumplen los siguientes criterios:
  - Estudios clínicos (series o ensayos) que prolonguen el tratamiento, con el correspondiente seguimiento, más de 6 meses y  $N > 10$ .
  - Trabajos que traten de complicaciones, siempre que  $N \geq 5$ , cualquiera que sea la duración del tratamiento.
  - Estudios que analicen los factores psicológicos implicados en este tipo de tratamientos.
- MEDLINE: *Intraperitoneal insulin delivery* en cualquier campo. Artículos en inglés o español. Estudios en humanos. Se eliminan los trabajos en los que la vía de administración de la insulina no es el objeto del estudio. En este caso, debido al reducido número de artículos obtenido en la búsqueda y a la ausencia de ensayos clínicos o de estudios con un número grande de pacientes, no se aplican las restricciones anteriores.

RESULTADOS: 36 artículos.

- MEDLINE: *Quality of life and diabetes*. Trabajos en los que se puede realizar alguna comparación de la influencia de los distintos tipos de tratamiento evaluados sobre la calidad de vida de los pacientes, o en los que se analizan estrategias o instrumentos de medida de este constructo en relación con estas alternativas terapéuticas.

RESULTADOS: 12 artículos.

El número total de artículos encontrados fue 48. El motivo por el que se realizó la búsqueda

a partir de 1990 fue que, en esa fecha, la Agency for Health Care Policy and Research publicó una revisión de los resultados proporcionados por las bombas de insulina durante los años previos<sup>49</sup>.

De los 48 artículos obtenidos mediante la estrategia de búsqueda mencionada previamente, 26 de ellos evaluaban los resultados proporcionados por las bombas de insulina implantables o evaluaban la vía de administración de insulina. Los 22 restantes iban dirigidos a valorar los resultados proporcionados por las bombas externas en mujeres embarazadas y en niños y adolescentes, o a analizar el impacto que estas bombas tienen sobre los aspectos psicosociales o la calidad de vida, excepto un trabajo en el que se analizaba el impacto psicosocial de la bomba implantable Mini-Med. No obstante, en estos 22 trabajos también se incluía información acerca de los resultados metabólicos proporcionados por las bombas de infusión subcutánea, si bien es cierto que éste no era en todos los casos el objetivo principal del estudio.

---

### Documentos generales

Con carácter general y previo a la revisión bibliográfica antedicha, se han utilizado los siguientes documentos de evaluación:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ISCIII). Comentarios sobre las bombas de infusión de insulina. Informe Interno a demanda, junio de 1999.

Pons J. El tratamiento con bomba externa de infusión continua de insulina en pacientes con diabetes tipo 1. Informe de la Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica (AATM). Enero 2000 [IN01/2000].

Amate JM, López de Andrés A, Muñoz A, Saz Z, and Conde JL. Utility of Insulin Infusion Pumps. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ISCIII). 16<sup>th</sup> Annu Meet Int Soc Technol Assess Health Care. The Hague, 2000.



---

## 5. Resultados

Teniendo en cuenta que el objetivo de este estudio es tratar de responder a las cuatro preguntas formuladas en la sección de Introducción, este capítulo se subdivide en cuatro apartados: efectividad de las bombas; uso de

las bombas en poblaciones específicas; características de los pacientes, y calidad de vida asociada con uso de bombas, para examinar cada cuestión de manera independiente.



## 6. Efectividad de las bombas de infusión de insulina

### Bombas externas

El interés por las bombas de infusión de insulina se renovó a raíz del desarrollo del estudio del DDCT, cuyos resultados demostraron que con la terapia intensiva se alcanzaban unos valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) significativamente menores que con la convencional, obteniéndose el valor más bajo después de seis meses de tratamiento intensivo<sup>1</sup>. Adicionalmente, la glucemia también se veía reducida significativamente, alcanzando un valor de  $155 \pm 30$  mg/dl en el grupo de terapia intensiva, frente a  $231 \pm 55$  mg/dl en el grupo de terapia convencional<sup>1</sup>. En la cohorte de prevención primaria, a partir del quinto año, la incidencia acumulada de retinopatía en el grupo de terapia intensiva era un 50% menor que en el grupo de terapia convencional. La terapia intensiva redujo en un 76% el riesgo medio de retinopatía ajustado en función de las variables medidas en la fase de línea base: edad, sexo, raza y duración de la enfermedad; y la reducción del riesgo aumentaba con el tiempo<sup>1</sup>. Al mismo tiempo, en la cohorte de intervención secundaria, la terapia intensiva redujo el riesgo ajustado de retinopatía proliferativa o retinopatía severa no proliferativa en un 47%<sup>1</sup>. Aunque, inicialmente, hasta los 18 meses se observaba un empeoramiento transitorio de la retinopatía en los pacientes en tratamiento intensivo, especialmente en la cohorte de intervención secundaria, a largo plazo se observaba una reducción del riesgo en la progresión de retinopatía en los pacientes con terapia intensiva comparado con los pacientes con terapia convencional<sup>1</sup>. La terapia intensiva, comparada con la terapia convencional, también era capaz de reducir el riesgo de albuminuria, microalbuminuria y el desarrollo de hipercolesterolemia, en un 59, 39 y 34%, respectivamente<sup>1</sup>. Adicionalmente, la neuropatía clínica a los cinco años se redujo en un 69% en la cohorte de prevención primaria y en un 57% en la cohorte de intervención secundaria con la terapia intensiva<sup>1</sup>.

No obstante, el tratamiento con terapia intensiva presenta un serio inconveniente frente a la terapia convencional. El principal problema

se encuentra en la elevada tasa de incidencia de episodios hipoglucémicos severos que se encontraron durante la realización del DCCT. El riesgo de hipoglucemia severa en los pacientes sometidos a terapia intensiva era tres veces mayor al presentado por los pacientes que recibían el tratamiento convencional, y este riesgo aumentaba al conseguir valores de hemoglobina glucosilada menores<sup>1</sup>. Otra desventaja de la insulino terapia intensiva se encuentra en el aumento del 33% en el riesgo medio ajustado de padecer sobrepeso en los pacientes con esta terapia. Al cabo de cinco años, los pacientes que recibieron tratamiento intensivo presentaban un aumento medio de 4,6 kilos más que los pacientes que recibieron terapia convencional<sup>1</sup>.

Los autores del DCCT concluyeron que, a pesar del riesgo de hipoglucemia severa para pacientes con terapia intensiva, los beneficios obtenidos con dicha terapia (reducción de complicaciones microvasculares y neurológicas) eran mayores que los riesgos, aunque indicaban que para niños menores de trece años y en pacientes con complicaciones diabéticas avanzadas, la relación riesgo-beneficio de la terapia intensiva podría ser menos favorable.

En cualquier caso, debe significarse que, como se ha señalado anteriormente, el DCCT no fue un estudio diseñado para comparar las diferencias en los resultados proporcionados por las bombas de infusión de insulina frente a la administración mediante inyecciones múltiples, sino para comparar la terapia convencional con la terapia intensiva. Baste recordar que los pacientes podían cambiar de una forma de administración a la otra, por propia iniciativa o siempre que no se alcanzasen las cifras de glucemia y hemoglobina glucosilada planteadas en los objetivos (tabla 1).

En la revisión de la literatura publicada realizada para llevar a cabo este informe, sólo se ha encontrado un estudio en el que se comparasen los resultados proporcionados por la terapia convencional, la terapia intensiva mediante inyecciones múltiples y la ISCI<sup>25</sup>. En este trabajo se destaca que los estudios de comparación de la infusión subcutánea continua y las inyecciones múltiples se han llevado a cabo, fundamentalmente, con pacientes alta-

mente motivados. Su objetivo era comparar los resultados proporcionados por los tres tipos de terapia en diabéticos que, por sí mismos, hubieran optado por cambiar de terapia convencional a terapia intensiva. Tras un período inicial de 3 a 9 meses en el que los pacientes continuaron con la terapia convencional, se pasó a tratamiento con bomba de insulina durante 6 meses y, finalmente, a tratamiento con inyecciones múltiples durante otros 6 meses.

De los 52 pacientes reclutados, sólo 38 pacientes, 24 mujeres y 14 hombres, mantuvieron en cada fase del tratamiento el tiempo suficiente para establecer las comparaciones previstas en el estudio. La edad de los pacientes era de  $24,9 \pm 1,1$  años y la duración media de la diabetes de  $9,2 \pm 0,9$  años. Los datos relativos al control de la glucemia proceden de los 18 pacientes de los que se obtuvieron perfiles de glucosa completos durante los tres períodos de tratamiento. Los niveles medios de glucosa durante la ISCI fueron inferiores a los obtenidos con TC. No se encontraron diferencias significativas entre ISCI e II.MM., aunque los perfiles de glucemia fueron más variables con II.MM. que con ISCI.

Los datos sobre excreción de glucosa en la orina mostraron que la tasa mayor se produjo en la terapia convencional ( $185 \pm 27$  mmol 24 h), intermedia II.MM. ( $173 \pm 29$  mmol 24 h) y la menor con ISCI ( $133 \pm 29$  mmol 24 h). La diferencia entre TC y ISCI fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Durante el período inicial con TC disminuyeron los niveles de las dos proteínas glucosiladas: HbA1c y fructosamina, aunque no de forma significativa. Al finalizar el período de tratamiento con ISCI, los niveles de ambas proteínas habían disminuido significativamente respecto a los alcanzados durante el período con TC. El tratamiento mediante II.MM. mejoraba las concentraciones de fructosamina, respecto a las alcanzadas al final de la TC, pero no así las de HbA1c. Finalmente, las administraciones mediante ISCI e II.MM., no mostraban diferencias significativas entre las concentraciones alcanzadas, tanto de HbA1c como de fructosamina.

Sólo uno de los pacientes sufrió un absceso subcutáneo durante el tratamiento con ISCI. Se registró un caso de cetoacidosis que requirió hospitalización durante el tratamiento con ISCI y ninguno durante el tratamiento con inyecciones múltiples. No se apreciaron diferencias significativas en el número de episodios severos de hipoglucemia entre los tres tratamientos. El número de episodios leves se

mantuvo constante durante todos los períodos de tratamiento.

La dosis de insulina fue significativamente menor durante la ISCI que con TC o inyecciones múltiples. Por último, con respecto a las preferencias de tratamiento, de los 52 pacientes que iniciaron el estudio, 23 continuaron con la ISCI (M/H = 12/11; edad media: 27 años); 20 pacientes continuaron con las inyecciones múltiples (M/H = 13/7; edad media: 27 años); 3 continuaron con una combinación de ISCI e inyecciones múltiples (M/H = 2/1; edad: 28 años) y 6 continuaron con la terapia convencional (M/H = 2/4; edad media: 23 años). Sin embargo, sólo fueron 35 los que completaron íntegramente el protocolo del estudio.

Los resultados del control metabólico obtenidos en este estudio son peores que los obtenidos en estudios con pacientes muy seleccionados. Sin embargo los datos, son similares a los de otros trabajos en los que los criterios de inclusión son más amplios. Es posible que las diferencias entre los resultados alcanzados por los pacientes más motivados y los menos motivados residan en la frecuencia de los controles de glucosa en sangre, ya que en los estudios en los que ha participado el primer tipo de pacientes, los controles eran mucho más frecuentes. En este estudio, los controles de glucosa se practicaron con una frecuencia muy inferior a la recomendada.

En el estudio de Gabbe et al.<sup>20</sup>, la duración media del seguimiento fue de 12,4 meses (2-32 meses). El 50% de las pacientes (12) tuvieron alguna dificultad con el dispositivo, pero sólo hubo una infección en el lugar de infusión del catéter y hubo dos hospitalizaciones por episodios de cetoacidosis leves. Hubo ocho mujeres que experimentaron un total de 17 episodios de hipoglucemia severa (definida como hipoglucemia que requiere la ayuda de otra persona, incluyendo el tratamiento con glucagón) antes de empezar el tratamiento con bomba de insulina. Después de iniciado éste, sólo se presentaron dos episodios, ambos en la misma paciente, produciéndose una reducción significativa de esta complicación. El 90% de las pacientes de las que se obtuvo información para el seguimiento continuaron utilizando la bomba de insulina.

---

## Bombas implantables

Los resultados del Point Study indican que de los 31 pacientes que se examinaban, se sospe-

chó la obstrucción del catéter en trece (42%), debido a la reducción del flujo, o a hiperglucemia, o a la activación de la alarma de la bomba; en diez de los casos (77%) se solucionó el problema mediante el enjuague con una solución tampón por el puerto de enjuague. Sin embargo, en tres casos se tuvieron que reemplazar quirúrgicamente los catéteres, por estar uno roto y dos totalmente bloqueados, lo cual representa una tasa de explantación de 25/100 pacientes-año<sup>3</sup>. En este estudio, la tasa de explantación de la propia bomba fue de 8/100 pacientes-año, y cinco pacientes requirieron la explantación de su bomba después de 10, 16, 19, 20 y 24 meses, bien por infecciones en el bolsillo (lugar de colocación) de la bomba (dos casos), bien por fallo de la bomba que se confirmó después de la explantación (un caso), o bien por disminución de la velocidad de funcionamiento de la bomba que no pudo confirmarse después de su explantación (un caso)<sup>3</sup>.

Las complicaciones locales representan la primera causa de explantación (70%) de una bomba implantable, y la segunda causa se debe a reintervenciones quirúrgicas por obstrucciones del catéter (41%)<sup>37</sup>. Renard comparó un grupo de pacientes con complicaciones a un grupo que no presentó complicaciones y observó que la actividad física jugaba un papel importante en la aparición de estas complicaciones, puesto que la mayoría de las personas que experimentaron complicaciones habían realizado un gran esfuerzo físico anteriormente. Se sospechaba que una actividad física correspondiente a un gasto energético de más de 2.000 kcal por semana aumentaba la presión mecánica ejercida por la bomba, principalmente la que ejercían los lados más puntiagudos de la bomba sobre el tejido subcutáneo que la rodea. Renard concluyó que, probablemente, los esfuerzos agudos vigorosos, además de cualquier causa de fragilidad cutánea (como un proceso alérgico o un traumatismo externo), precipitaban las complicaciones y, por tanto, recomendó que los pacientes que recibían una bomba implantable programable evitasen la actividad física intensa hasta que se mejorase la tecnología y los dispositivos tuviesen un menor tamaño y presentasen contornos más suaves<sup>37</sup>, lo cual ha ido ocurriendo a lo largo de los últimos años.

El control glucémico con la bomba Promedos ID3 resultó similar al control obtenido durante el período de preimplantación y los requerimientos de insulina permanecieron sin cambios. Sin embargo, a diferencia de los resultados obtenidos en el estudio del DCCT,

respecto al elevado número de episodios hipoglucémicos severos con la terapia intensiva mediante inyecciones múltiples o mediante bomba externa, con esta bomba implantable no ocurrió ningún caso de hipoglucemia, comparado con los 5 episodios que tuvieron lugar durante los tres meses del período de preimplantación<sup>3</sup>.

El estudio IIPST contaba con 56 pacientes a los que durante los tres meses previos a la implantación de la bomba Infusaid Model 1000 se les sometió a insulino terapia intensiva subcutánea, bien mediante una bomba externa (23 casos) o bien mediante inyecciones múltiples (33 casos), según la elección del paciente o de su médico. A continuación se implantó la bomba y en 38 casos el catéter se posicionó en el peritoneo y en 18 pacientes el catéter se posicionó en la vena cava superior. La complicación más común que se experimentó (86% de las bombas) fue la ralentización en el funcionamiento de la bomba, presumiblemente por precipitación de la insulina; y en todos los casos, excepto en uno, se solucionó mediante el enjuague con la solución alcalina por el puerto lateral<sup>45</sup>.

Sin embargo, se produjeron diferencias entre los catéteres intravenosos y los catéteres intraperitoneales. La ralentización del flujo por la obstrucción del catéter tuvo lugar en el 52% de los catéteres intravenosos, pero sólo en el 21% de los catéteres intraperitoneales; y en todos los casos, excepto en dos, se eliminó la obstrucción mediante el enjuague por el puerto lateral<sup>45</sup>. La tasa global de supervivencia al año, definida como el porcentaje de catéteres en pacientes con un seguimiento de al menos un año que no necesitó una segunda operación quirúrgica, fue del 94% para los catéteres intraperitoneales y del 64% para los catéteres intravenosos<sup>45</sup>.

Los valores medios de HbA1c y glucosa sanguínea descendieron significativamente durante el período de preimplantación de tres meses y continuaron su descenso hasta los seis meses de tratamiento, en el cual los valores se estabilizaron. Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio del DCCT, en cuanto al nadir observado tras seis meses de tratamiento con terapia intensiva. Tanto los niveles de HbA1c, como los valores medios de glucosa sanguínea, como las necesidades de insulina resultaron similares entre los pacientes que recibieron administración intraperitoneal e intravenosa de insulina<sup>45</sup>.

Una gran diferencia en los resultados obtenidos en este estudio, comparado con el DCCT,

se encuentra en la tasa de episodios de hipoglucemia severa. En este estudio únicamente se experimentaron 0,05 episodios por paciente-año tras la implantación de la bomba Infusaid, comparado con 0,47 episodios por paciente-año durante el período de preimplantación y 0,74 episodios por paciente-año identificados durante la terapia intensiva en el DCCT<sup>45</sup>. El hecho de que, empleando la misma definición de hipoglucemia severa que en el DCCT, la frecuencia de episodios hipoglucémicos experimentados con esta bomba implantable se reduzca por diez frente a los de la terapia intensiva convencional es notable; sin embargo, no hay que olvidar que este efecto se expresa en unidades de paciente-año, y que no se conoce realmente la duración del período de seguimiento, por lo que no debe descartarse la posibilidad de que las cifras obtenidas a largo plazo fueran bien diferentes.

Este estudio concluye, por tanto, que el grado de control metabólico obtenido con una bomba implantable es comparable al obtenido con la terapia intensiva subcutánea, aunque presenta menos problemas locales y menos episodios de hipoglucemia. Aplicado el cuestionario DCCT, la única dimensión en la que parecieron apreciarse mejorías fue la de satisfacción por parte de los pacientes.

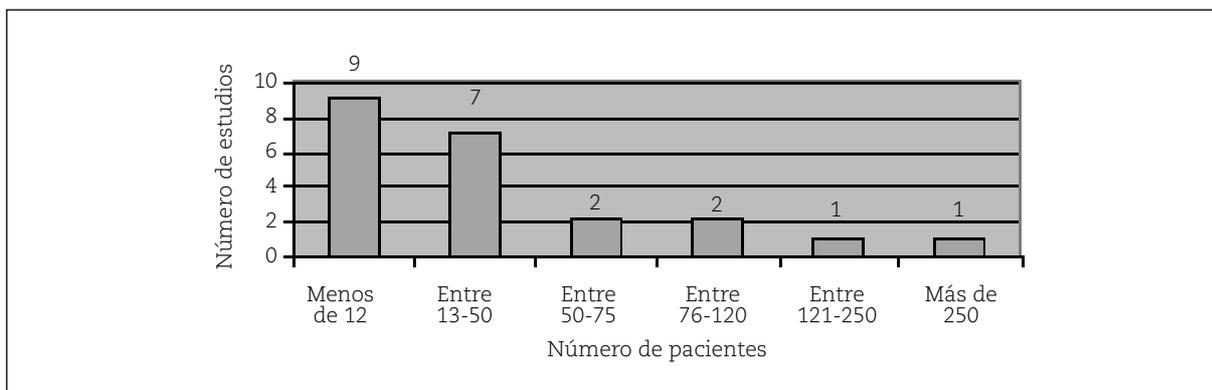
En el estudio EVADIAC, el número total de bombas implantadas fue de 260, de las cuales 205 eran Mínimed, 48 Infusaid y 7 Promedos. Es necesario tener en cuenta esta diferencia tan grande en la implantación de un tipo de bomba sobre otra, puesto que podría dificultar la interpretación de los resultados de este estudio. Al igual que en el anterior estudio, los pacientes se sometieron a un período de preimplantación, con una duración mínima

de tres meses, en el que fueron tratados con terapia intensiva subcutánea. El control glucémico mejoró significativamente con las bombas implantables, comparado con los valores de preimplantación. Los niveles de HbA1c descendieron de una media de 7,4% a un valor mínimo de 6,8% obtenido a los seis meses, al igual que en el DCCT y en el IIPST, y durante el resto del tratamiento se mantuvo significativamente por debajo del valor inicial<sup>16</sup>. Sin embargo, no se observaron diferencias en estos valores entre las tres bombas empleadas.

En cuanto a la tasa de episodios hipoglucémicos severos, se experimentaron 2,5 episodios por cada 100 pacientes-año después de la implantación, comparado con 15,2 episodios por cada 100 pacientes-año en los dos años anteriores a la implantación de la bomba. Estos valores son bastante inferiores a los obtenidos en el IIPST y en el DCCT. Sí se observaron diferencias entre dos de las bombas. En uno de los centros, trece de los quince pacientes recibieron la bomba Infusaid y la tasa de episodios hipoglucémicos alcanzó los 7,3 por cada 100 pacientes-año<sup>16</sup>. Parece ser que los episodios de hipoglucemia severa ocurrieron al enjuagar los catéteres bloqueados con la solución salina por el puerto lateral, y el número de estos episodios, con la bomba Infusaid, fue cinco veces mayor que con la bomba Minimed, que no posee un puerto lateral<sup>16</sup>.

Además de estos cuatro estudios principales, en los últimos diez años se han realizado otra gran variedad de investigaciones que, aunque no muestran resultados idénticos, confirman, en gran medida, los resultados obtenidos en estos estudios. Los principales problemas de la gran mayoría de los estudios realizados son el pequeño tamaño muestral (figura 1) y la corta duración del seguimiento.

**Figura 1**  
**Número de pacientes en cada uno de los 22 estudios analizados**  
**(aquellos estudios en los que se indicaba el número de pacientes)**



El DCCT demostró que la terapia intensiva, bien por inyecciones múltiples o bien por infusión subcutánea con bomba externa, retrasaba la aparición y demoraba el progreso de las complicaciones diabéticas en comparación con la terapia convencional. Sin embargo, notaron un aumento de tres veces en el riesgo de hipoglucemia severa asociada con la terapia intensiva. Tanto en el *Point Study* como en el estudio EVADIAC como en el IIPST se observó un descenso en la tasa de episodios hipoglucémicos después de la implantación de una bomba. En un estudio posterior del grupo del IIPST, Dunn<sup>18</sup> volvió a confirmar que la tasa de episodios hipoglucémicos se ve significativamente reducida a 4 episodios por cada 100 pacientes-año después de la implantación, comparada con 33 episodios por cada 100 pacientes-año tras un tratamiento de tres meses con terapia intensiva subcutánea, cifra muy similar a la publicada en 1992<sup>45</sup>. Sin embargo, en este estudio posterior se comparó la administración intraperitoneal con la administración intravenosa en las bombas implantables y resultó que por la vía intraperitoneal tenían lugar menos episodios hipoglucémicos que por la vía intravenosa (2/100 pacientes-año vs. 13/100 pacientes-año, respectivamente)<sup>18</sup>.

Se ignora la razón por la que en el tratamiento con una bomba implantable se experimentan menos episodios de hipoglucemia severa que en la terapia intensiva subcutánea con I.I.M.M., aunque Nathan y cols. han tratado de elucidar su mecanismo<sup>34</sup>. A tal efecto se seleccionaron aleatoriamente ocho pacientes para que continuasen con su terapia mediante bomba implantable o bien que cambiasen a terapia intensiva subcutánea, en cuyo caso se suspendía el funcionamiento de la bomba implantable al menos durante tres semanas antes del estudio. Estos pacientes que pasaban terapia intensiva subcutánea podían elegir entre la administración mediante inyecciones múltiples (6 pacientes) o mediante bomba externa de insulina (2 pacientes). Los pacientes que aleatoriamente fueron seleccionados para empezar con la terapia subcutánea realizaron las pruebas necesarias y luego se les administró la terapia con bomba implantable durante al menos tres semanas antes de empezar la segunda prueba. Comparados con los sometidos a administración subcutánea, tanto por inyección como por bomba externa, los perfiles de insulina generados por la terapia con bomba implantable se caracterizaron por alcanzar más rápidamente un máximo insulínico después de una comida, y niveles significa-

tivamente más bajos inmediatamente antes de la siguiente comida<sup>34</sup>.

Esta mayor rapidez en eliminar del plasma la insulina administrada con bomba implantable, tanto por vía intraperitoneal como intravenosa, comparada con el tratamiento intensivo subcutáneo, puede ser la razón por la cual se experimenta una menor frecuencia de hipoglucemia severa con la administración mediante bomba implantable. Aunque no existieron diferencias significativas entre el nivel mínimo medio de glucosa en el plasma ni en el área bajo la curva de los perfiles glucémicos entre el tratamiento con bomba implantable y el tratamiento subcutáneo, el aumento glucémico inicial después de una comida y el descenso en el nivel glucémico después de dos horas fue menor con la administración mediante bomba que con la subcutánea<sup>34</sup>.

Además de observarse menos episodios hipoglucémicos severos por la vía intraperitoneal que por la vía intravenosa, también se experimentan menos problemas de obstrucción irreversible de catéteres por esta vía que por la vía intravenosa<sup>18</sup>, dato confirmado por Scavini<sup>44</sup>. Asimismo, la probabilidad de supervivencia de los catéteres intraperitoneales, sin necesidad de cirugía, después de tres años es superior a la supervivencia de los catéteres intravenosos (60% vs. 22%, respectivamente<sup>44</sup>). Estos resultados, que indican una menor morbilidad de los catéteres intraperitoneales en comparación con los intravenosos, pueden explicar la elección predominante de la localización intraperitoneal para la administración de insulina.

En conjunción con la reducción en el número de episodios hipoglucémicos severos, el nivel de HbA1c se ve reducido al mínimo a los seis meses de tratamiento con bomba implantable<sup>18</sup>, como ya se había observado en el DCCT, en el IIPST y en otros estudios; pero la mayor reducción se observa durante los tres meses del período de preimplantación, cuando los pacientes recibían insulino-terapia intensiva subcutánea. Sin embargo, cabe destacar que durante el período de administración con bomba implantable la concentración de hemoglobina glucosilada se mantiene estable, sin que, por otra parte, se aprecien diferencias entre la alcanzada por administración intraperitoneal o intravenosa<sup>18</sup>.

La formulación de la insulina empleada en los sistemas implantables de infusión es uno de los elementos principales a la hora de determinar la factibilidad a largo plazo de esta

técnica. Además de la formación de agregados en las bombas que afectan a sus tasas de flujo, también se aprecia un aumento en la incidencia de obstrucciones de los catéteres que complican aún más la infusión de insulina. Desde 1992 se ha experimentado un aumento en el número de incidencias relacionadas con los catéteres y que determinan reducciones en la liberación de insulina (desde 9,1/100 pacientes-año en 1992, a 29,2/100 pacientes-año en 1993, a 79,1/100 pacientes-año en el primer semestre de 1994 y 58,5/100 pacientes-año en el segundo semestre de 1994<sup>38</sup>). Parece ser que estas anomalías en la liberación de la insulina no se asocian tanto con la tecnología de las bombas en las diferentes épocas en que se implantaban, sino más bien con el procedimiento en la fabricación de la insulina<sup>38</sup>. Entre los factores que parecen ser determinantes en el proceso de agregación constan: la exposición térmica, el estrés mecánico debido a la agitación, los cambios conformacionales en la estructura terciaria de la insulina que conducen a su polimerización, y las interacciones entre aquélla y las superficies hidrofóbicas de la bomba<sup>38</sup>. Por tanto, resulta importante comprobar regularmente la compatibilidad de la bomba de insulina con las preparaciones de insulina fabricada.

La sensibilidad a la insulina, determinada por la tasa de infusión de glucosa, tiende a ser mayor durante la administración intravenosa que durante la infusión intraperitoneal<sup>33</sup>. Sin embargo, el reciclado de los carbonos de glucosa es claramente mayor durante la administración intraperitoneal que durante la administración intravenosa<sup>33</sup>. Es posible que la hipoinsulinemia periférica sea responsable del aumento de los niveles de glucagón durante la infusión intraperitoneal debido a una hipoinsulinización del páncreas. La hipoinsulinemia periférica relativa también puede ser la responsable de la liberación de precursores gluconeogénicos del músculo, lactato y alanina, mientras que el nivel relativamente elevado de glucagón quizá pudiera explicar el aumento en el reciclado de glucosa y el menor grado de inhibición de producción de glucosa hepática durante la administración intraperitoneal<sup>33</sup>. Con todo esto, Monti et al. concluyen que, mientras no se demuestre que menores niveles periféricos de insulina son beneficiosos a la hora de reducir el riesgo de enfermedad arterial, no se obtiene ninguna ventaja clínica con la administración intraperitoneal, en términos de metabolismo hormonal e intermedio<sup>33</sup>.

Respecto a la dosis de insulina administrada en cada modalidad de tratamiento, los resultados son variables. Con el tratamiento intensivo subcutáneo la dosis era un 23% menor que con el tratamiento convencional<sup>8</sup>. A su vez, en el tratamiento con bomba implantable por vía intraperitoneal la dosis de insulina tiende a ser algo mayor que en el tratamiento intensivo subcutáneo, si bien la diferencia es significativa en algunos artículos<sup>10</sup> pero no en otros<sup>9,21,46</sup>. Sin embargo, la concentración de insulina libre en el plasma de pacientes tratados con bomba implantable, pese a que se administre la misma dosis de insulina, tiende a ser menor durante la terapia intraperitoneal<sup>9,10,33</sup>, aunque otros estudios tampoco aprecian diferencias<sup>46</sup>. Dado que la insulina intraperitoneal se dirige principalmente al hígado a través de la circulación portal, se prefiere esta vía de administración frente a la intravenosa para la administración de insulina con sistemas implantables, porque se asume que el gradiente de insulina portal-sistémico es más fisiológico y se puede asociar con algunos beneficios metabólicos<sup>46</sup>.

La Diabetes Mellitus Insulinodependiente está asociada con un aumento de tres a cuatro veces en el riesgo de padecer enfermedad aterosclerótica. Los restos de quilomicrones son potencialmente aterogénicos y la administración intraperitoneal resultó en una disminución de la concentración de tales restos de quilomicrones en el plasma<sup>21</sup>. El efecto de la infusión intraperitoneal de insulina fue mayor sobre las partículas más grandes que sobre las pequeñas, producidas por la lipólisis de las partículas mayores<sup>21</sup>. Puesto que no se vieron afectadas las partículas más pequeñas ni el número total de partículas, se piensa que el efecto de la infusión intraperitoneal es más específico para las partículas producidas en el intestino. Un menor número de partículas intestinales circulantes puede ser el resultado de una menor producción o de una mayor eliminación de dichas partículas. Dado que el número de partículas intestinales no varía entre la administración subcutánea y la administración intraperitoneal, parece ser que es debido a un efecto en la eliminación.

La eliminación de quilomicrones consta de dos pasos: lipólisis por la lipoproteín-lipasa y una disminución de la captación por el tejido, que es mediada por un receptor. Los pacientes normolipémicos con Diabetes Mellitus Insulinodependiente tienen disminuida la eliminación postprandial de partículas con índice de flotación entre 100 S<sub>f</sub> y -400 S<sub>f</sub>, atri-

buida a una reducción en la aceptación por parte del tejido receptor; y, comparada con la infusión subcutánea, la actividad de la lipasa está disminuida durante la terapia intraperitoneal<sup>9, 21</sup>. Por tanto, la explicación más probable<sup>21</sup> consiste en un aumento de la eliminación, mediada por un receptor que se estimule en el hígado por la mayor concentración portal de insulina alcanzada durante la infusión intraperitoneal.

Asimismo, existe algún estudio que muestra una leve reducción en el riesgo de enfermedad cardiovascular mediante la administración intraperitoneal de insulina<sup>10</sup>. La relación entre colesterol libre y lecitina (CL/L) es un índice que expresa el enriquecimiento de las lipoproteínas en colesterol libre frente al fosfolípido lecitina y se considera predictor de riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos con hipercolesterolemia. Aunque las concentraciones plasmáticas de lípidos durante el tratamiento intensivo subcutáneo se encontraban en rangos normales, existen cambios significativos en la composición de las lipoproteínas<sup>10</sup>. Como los pacientes diabéticos insulino dependientes, a pesar de ser normolipémicos, muestran una aceleración en la tasa de desarrollo de aterosclerosis, puede ser que estas alteraciones lipoproteicas sean importantes. La proporción CL/L se ve aumentada después del tratamiento subcutáneo y, aunque los lípidos del plasma no cambiaron después de que los pacientes recibieran la administración intraperitoneal, la razón CL/L descendió y se normalizó a los 6 meses, pudiendo indicar un menor riesgo cardiovascular en pacientes que reciben la insulina por vía intraperitoneal<sup>10</sup>.

Es paradójico que pacientes con Diabetes Mellitus Insulino dependiente, que poseen niveles normales de colesterol, triglicéridos reducidos, niveles de HDL aumentados y no presentan ningún otro factor de riesgo, padezcan un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular. Esto sugirió que tal vez el riesgo no fuese por el cambio en la concentración de lípidos y lipoproteínas, sino por cambios en su calidad. Esta hipótesis empieza a consolidarse teniendo en cuenta que se observan importantes cambios en el contenido de fosfolípidos y colesterol libre en los diabéticos de ambos sexos. El contenido de colesterol libre afecta su capacidad para participar en el transporte inverso de colesterol. Este transporte consta de tres pasos:

1) Salida de colesterol libre de las células del tejido a lipoproteínas aceptoras.

2) Esterificación del colesterol por transferencia de un ácido graso de lecitina a colesterol.

3) Transferencia del éster de colesterilo a una lipoproteína aceptora (ej., lipoproteínas de muy baja densidad y quilomicrones) para su regreso al hígado o para su uso por parte de otros tejidos.

Con la terapia convencional, las concentraciones basales de lípidos y fosfolípidos en el plasma de pacientes con Diabetes Mellitus Insulino dependiente son similares a las de un grupo control no diabético y únicamente parece aumentar la concentración de colesterol libre<sup>8</sup>. Sin embargo, de lipoproteínas, el contenido en los principales fosfolípidos y colesterol libre tiende a predominar en las fracciones de lipoproteínas de muy baja y baja densidad y menos en las de alta densidad, que el grupo de referencia<sup>8</sup>. La administración subcutánea e intensiva parece producir cambios favorables en los lípidos del plasma, incluyendo la disminución de colesterol libre y de triglicéridos. Pero, a pesar de estos cambios, presumiblemente beneficiosos, se han encontrado las mismas alteraciones cualitativas en la composición de lipoproteínas de la superficie lipídica, potencialmente aterogénicas, que se observaban en pacientes menos controlados sujetos tanto a la terapia intensiva subcutánea como a la terapia convencional<sup>8</sup>. Se ha observado que el enriquecimiento de lipoproteínas de muy baja y baja densidad con colesterol libre en pacientes con Diabetes Mellitus Insulino dependiente acelera la transferencia del éster de colesterilo, que es un paso crítico en el transporte inverso del colesterol, es decir, en el transporte del colesterol desde el plasma al hígado, que constituye un paso proaterogénico.

La transferencia de éster de colesterilo parece afectarse por la composición lipídica y la superficie lipoproteica. El enriquecimiento de lipoproteínas con colesterol libre en pacientes con diabetes está asociado con una aceleración de la transferencia de éster de colesterilo. El contenido de colesterol libre de las lipoproteínas no parece estar relacionado con el control glucémico ni la dosis de insulina; y el enriquecimiento permanece aún cuando se normalizan los niveles de hemoglobina glucosilada<sup>10</sup>. Este enriquecimiento también se ha observado en pacientes con Diabetes Mellitus de tipo II e hipercolesterolemia (condiciones que favorecen la aterogénesis). El hecho de que la composición anormal persista en pacientes diabéticos, tanto cuando el control es

subóptimo como después de la terapia intensiva subcutánea, implica que estos cambios pueden deberse a una hiperinsulinemia sistémica asociada con el tratamiento convencional subcutáneo. Los trastornos en la composición de las lipoproteínas en pacientes con diabetes volvieron a su normalidad después de recibir tratamiento intraperitoneal<sup>10</sup>. Parece ser que la ruta más fisiológica obtenida con la administración intraperitoneal corrige un número de anomalías en la composición de lípidos de las lipoproteínas presentes en pacientes tratados con terapia intensiva subcutánea. Asimismo, la ruta intraperitoneal se asocia con una mejora significativa de dos parámetros del transporte inverso de colesterol: la salida de colesterol de las células y la proteína de transferencia del éster de colesterol, lo cual no se observa con la administración subcutánea<sup>46</sup>. La transferencia del éster de colesterol se ve acelerada después de la terapia intensiva subcutánea, pero se normaliza después de la terapia intraperitoneal<sup>9</sup>. La disminución de la transferencia del éster de colesterol puede deberse, o bien a la reducción en el contenido de colesterol libre de las lipoproteínas, que es un regulador principal de dicha transferencia, o bien al aumento en la actividad de una proteína inhibidora de la proteína encargada de la transferencia del éster de colesterol<sup>9</sup>.

En el DCCT, como se ha mencionado anteriormente, se observó un aumento significativo del peso de los pacientes que recibieron terapia intensiva subcutánea. En otro estudio posterior, Dunn<sup>18</sup> no observó un aumento de peso en los pacientes durante el primer año de tratamiento con bomba implantable, pero sí aumentó significativamente al cabo de tres años, aunque la frecuencia de casos de obesidad (con un peso superior al 120% del peso ideal) encontrada con la terapia con bomba implantable (3,8 casos/100 pacientes-año) era significativamente menor que la frecuencia encontrada con la terapia intensiva en el DCCT (12,7 casos/100 pacientes-año<sup>1</sup>). A pesar de estos datos favorables respecto a las bombas implantables y al sobrepeso experimentado por los pacientes, es importante notar que este estudio es uno de los excepcionales que hacen mención al sobrepeso provocado por la insulino terapia intensiva.

El estudio EDIC se realizó con los pacientes que participaron en el estudio del DCCT, que después de terminar los 6,5 años del DCCT recibieron un seguimiento de cuatro años para valorar si persistían los beneficios obtenidos con el tratamiento intensivo mediante bomba externa o inyecciones múltiples. Los valores de HbA1c aumentaron tanto en los pacientes que permanecieron con la terapia intensiva como en los que recibieron terapia convencional. Sin embargo, permaneció más baja la HbA1c en los pacientes de terapia intensiva (7,9% vs. 8,2%, respectivamente)<sup>6</sup>. En cuanto a retinopatía, el 49% de los pacientes de terapia convencional presentó una progresión de la retinopatía, comparado con el 18% de los pacientes con terapia intensiva, lo cual supone una reducción del 75% en la probabilidad de sufrir una progresión<sup>6</sup>. En cuanto a la función renal, la terapia intensiva proporcionó una reducción de 53, 86, 92 y 80% en los riesgos de sufrir: microalbuminuria, albuminuria, excreción urinaria de albúmina menor de 28 ug/min y excreción urinaria de albúmina entre 29 y 208 ug/min, respectivamente<sup>6</sup>. Estos hallazgos sugieren a los autores que la terapia intensiva, que mantiene los niveles de HbA1c cercanos a los normales, tiene un efecto beneficioso en las complicaciones a largo plazo de la diabetes y estos beneficios persisten transcurrido un largo período de tiempo aunque aumenten los niveles de HbA1c, sin que por ello se sugiera que la insulino terapia intensiva se administre únicamente durante un período limitado de tiempo, sino que se realice durante el mayor tiempo posible y, de hecho, como demostró la DCCT, la terapia intensiva es más eficaz si se introduce durante los primeros cinco años de diabetes como prevención primaria que si se introduce como intervención secundaria cuando ya han empezado a desarrollarse las complicaciones<sup>6</sup>. En cualquier caso, procede matizar estas interpretaciones recordando que el estudio EDIC viene a ser una continuación del DCCT por cuanto el 95% de los pacientes del grupo sujeto a TI en el DCCT continuaron recibiendo este tratamiento durante el estudio EDIC, aunque fuera con menor rigor en el cumplimiento de las pautas. Por lo tanto, los hallazgos descritos parecen una consecuencia previsible de la prolongación de la terapia intensiva.

## 7. Uso de bombas en poblaciones específicas

### Embarazadas

Un objetivo importante en el tratamiento del embarazo complicado con Diabetes Mellitus es mantener los niveles de glucosa maternos dentro de los límites fisiológicos normales y así evitar o reducir los riesgos de complicaciones para la madre, las malformaciones fetales o los partos prematuros. Para lograr este objetivo, es habitual utilizar controles frecuentes de los niveles de glucosa en sangre capilar, una dieta prescrita para cubrir las necesidades calóricas de cada paciente e inyecciones múltiples, habitualmente combinando insulina de acción intermedia y de acción rápida. Pero también se ha de tener en cuenta el incremento en los riesgos de hipoglucemia y cetoacidosis<sup>20</sup>. La infusión subcutánea de insulina o terapia con bomba de insulina se ha utilizado como alternativa a las inyecciones múltiples durante los últimos veinte años.

Sin embargo, a pesar de la relevancia del tema, mediante la estrategia de búsqueda empleada en esta revisión sólo se ha encontrado un trabajo en el que se analicen los efectos de la ISCI sobre mujeres embarazadas, publicado en el año 2000<sup>20</sup>. Es un estudio retrospectivo de caso-control, diseñado para evaluar los beneficios, riesgos, resultados perinatales y consecuencias para la madre proporcionados por esta forma de terapia.

Se formaron tres grupos de pacientes. El primero (grupo I) estaba formado por 24 mujeres que iniciaron el tratamiento con bomba de insulina durante el embarazo. Estas pacientes se emparejaron, teniendo en cuenta la edad, edad de comienzo de la enfermedad, duración de la misma y fecha de alta, con otras que recibieron tratamiento con inyecciones múltiples (grupo II). El tercer grupo estaba formado por 12 mujeres que ya utilizaban la bomba de infusión de insulina antes del embarazo (grupo III). Los criterios de selección exigían que las pacientes realizaran controles séricos de glucosa entre 6 y 8 veces al día y que, o bien no hubieran logrado un control aceptable de la glucemia mediante inyecciones múltiples, o bien hubieran solicitado una bomba de insulina.

No se encontraron diferencias significativas en los valores medios de HbA1c entre los tres grupos de tratamiento durante ninguno de los tres trimestres. Los niveles de HbA1c disminuyeron en el segundo y tercer trimestres en todos los grupos. En relación con los episodios de hipoglucemia y cetoacidosis, ocho mujeres del grupo I experimentaron un total de 17 episodios de hipoglucemia severa (definida como hipoglucemia que requiere la ayuda de otra persona, incluyendo el tratamiento con glucagón) antes de empezar el tratamiento con bomba de insulina. Tras iniciar el tratamiento, sólo se presentaron dos episodios, ambos en la misma paciente. Seis mujeres en el grupo II (25%) sufrieron un total de ocho episodios de hipoglucemia, mientras que no hubo ninguno en las mujeres del grupo III. El 50% (12) de las mujeres del grupo I tuvieron problemas relacionados con el funcionamiento del dispositivo y dos tuvieron que ser hospitalizadas por cetoacidosis. En el grupo III, 5 de las 12 mujeres (41,7%) tuvieron problemas con el dispositivo. No se encontraron diferencias entre los grupos en los resultados maternos y perinatales. En general se encontraron malformaciones congénitas en 6 bebés (10%). Tres de los niños pertenecían al grupo I y tres al grupo II. No se produjeron malformaciones en los fetos de las pacientes que empezaron el tratamiento con bomba de insulina antes del embarazo.

La duración media del seguimiento tras el parto en los grupos I y III fue de 12,4 (2-32) y 16,6 meses (2-30), respectivamente. En el grupo I se obtuvo información de 19 mujeres (94,7%), de las que hubo ocho (42%) que continuaron utilizando la bomba de insulina. En el grupo III fueron 9 de 10 (90%).

Estos resultados apoyan la idea de que la terapia con bomba de insulina puede iniciarse durante el embarazo con total seguridad. La disminución de los valores de HbA1c en los tres grupos confirma la mejoría alcanzada en el control de la glucemia mediante la terapia intensiva. Además, los resultados generales obtenidos parecen indicar que los riesgos de que las mujeres sufran episodios severos de cetoacidosis o hipoglucemia durante el embarazo son pequeños. Por otro lado, los datos relativos

al grupo de 12 mujeres que utilizaban la terapia de bomba de insulina antes de la gestación sugieren que el momento ideal para normalizar el control de la glucemia y plantearse el uso de esta forma de terapia es antes del embarazo. Estas mujeres tuvieron la mayor tasa de embarazos planificados, los valores más bajos de HbA1c durante el primer trimestre y no tuvieron que ser hospitalizadas por presentar mal control de la glucemia o por problemas relacionados con el dispositivo.

No hay que olvidar, no obstante, las limitaciones del estudio. En primer lugar, es un estudio retrospectivo; en segundo lugar, las pacientes no fueron asignadas aleatoriamente a los grupos de tratamiento; y en tercer lugar, se trata de un grupo de pacientes cuidadosamente seleccionadas y muy motivadas que realizaban, antes de incorporarse al estudio, entre 6 y 8 controles diarios de los niveles de glucosa en sangre. No se puede, por tanto, considerar que los resultados obtenidos se puedan generalizar a la población general de mujeres diabéticas embarazadas.

## Adolescentes

En teoría, la terapia con bomba de insulina podría ser una alternativa terapéutica ideal para adolescentes con diabetes tipo I, ya que permite ajustes constantes de la dosis de insulina, permitiendo una respuesta rápida ante los cambios constantes en las demandas metabólicas, característicos de este grupo de edad. La ISCI también proporciona gran flexibilidad en la programación de las comidas, complementando el estilo de vida poco consistente de los adolescentes, a la vez que mejora el control metabólico, que podría reducir la posibilidad de desarrollar complicaciones severas a largo plazo<sup>13</sup>.

No obstante, también parecen existir ciertas barreras a la hora de implementar este tipo de terapia en los adolescentes, que incluyen la resistencia de los pacientes jóvenes a realizar, al menos, cuatro controles de glucemia al día y a dedicar más esfuerzo y tiempo al cuidado de la enfermedad, problemas de adhesión al uso de la bomba y miedo a los episodios de hipoglucemia. A estas dificultades hay que añadir la controversia planteada en la literatura acerca de la conveniencia de aplicar esta forma de terapia en adolescentes. Algunos estudios han sugerido que la ISCI proporcionaría mejores resultados en los adultos. Sin embargo, algunos de los trabajos iniciales

sobre bombas de insulina incluyeron adolescentes y los investigadores no manifestaron haber encontrado dificultades específicas en los grupos de adolescentes tratados. Otros autores han descrito mejorías en el control metabólico de los adolescentes que utilizaban ISCI en comparación con los que se administraban la insulina mediante inyecciones múltiples. Estudios previos en los que se analizaron cohortes pequeñas de adolescentes reflejaron la ausencia de deterioro en el funcionamiento psicosocial entre los adolescentes tras seis meses de tratamiento con ISCI<sup>13</sup>.

Los objetivos terapéuticos convencionales en el tratamiento de la diabetes de niños y adolescentes buscan reducir al máximo o eliminar los síntomas de hiper e hipoglucemia, asegurar el adecuado crecimiento y desarrollo y utilizar la educación y el asesoramiento para reducir los efectos negativos sobre los aspectos psicosociales asociados con el afrontamiento de la enfermedad<sup>22</sup>.

Los cambios biológicos y psicosociales que tienen lugar durante la adolescencia pueden influir de forma diferente en los resultados proporcionados por los distintos tipos de tratamiento. Para evaluar esta posibilidad, en el DCCT<sup>2</sup> se compararon los resultados proporcionados por la TI y la TC en una muestra de 195 adolescentes, con edades comprendidas entre 13 y 17 años en el momento de incorporarse al estudio. El seguimiento medio de estos pacientes fue de 7,4 años (4-9). Los resultados obtenidos indicaron que tanto la dirección como la magnitud de los efectos beneficiosos de la terapia intensiva en adolescentes fueron similares a los obtenidos en la cohorte global del DCCT.

Según el DCCT, la terapia intensiva reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética y la microalbuminuria en adolescentes, aunque pocos de ellos logren alcanzar y mantener los niveles de HbA1c en sangre dentro de los límites normales. Los niveles medios de HbA1c en los sujetos adolescentes de este estudio fueron superiores a los que obtuvieron los adultos.

Un obstáculo fundamental a la hora de alcanzar y mantener el control de la glucosa mediante terapia intensiva en el DCCT fue el agudo incremento de los episodios de hipoglucemia. La terapia intensiva produjo tres veces más episodios de hipoglucemia severa que la terapia convencional. Además, estos episodios fueron más frecuentes en los adolescentes que en los adultos, quizá debido a que los adolescentes requieren dosis mayores

de insulina y a las frecuentes irregularidades en la dieta y el ejercicio.

En estudios más recientes, la ISCI se ha descrito como una alternativa terapéutica apropiada para pacientes jóvenes con diabetes tipo I cuidadosamente seleccionados<sup>13,14,22,23,30</sup>. En un estudio publicado en 1999<sup>14</sup> se compararon los resultados obtenidos por un grupo de 75 adolescentes entre 12 y 20 años que recibieron terapia intensiva mediante inyecciones múltiples y mediante bomba de insulina implantable. Los niveles de HbA1c del grupo que utilizó la bomba de insulina fueron más bajos a los 6 y 12 meses de tratamiento. También fue menor la dosis de insulina necesaria para alcanzar estos niveles. Se produjo un incremento importante en el peso de todos los pacientes, pero éste fue notablemente mayor en el grupo de inyecciones múltiples que en el de bomba de insulina. No hubo diferencias significativas en el número de episodios de cetoacidosis entre las dos formas de tratamiento. Por otro lado, se produjeron menos episodios de hipoglucemia en los pacientes tratados con bomba de insulina.

En este estudio también se evaluaron los resultados psicosociales. En los dos grupos se obtuvieron mejorías en la valoración de la autoeficacia, depresión y calidad de vida tras 12 meses de tratamiento. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento, aunque los adolescentes del grupo de ISCI consideraban que podían manejar su enfermedad con menos dificultades que los del grupo de II.MM. Estos resultados coinciden con los obtenidos en los otros trabajos publicados a partir de 1990 en los que se han evaluado la calidad de vida y los resultados psicosociales<sup>2,13,22,23,24,30</sup>.

En un trabajo publicado en 1999<sup>30</sup> se revisan los resultados obtenidos por 83 pacientes pediátricos. La edad media de estos pacientes fue de  $13,6 \pm 3,9$  años y la duración de la enfermedad de  $5,3 \pm 3,2$  años. El 42% de los pacientes inició el tratamiento con ISCI para mejorar el control de la diabetes o resolver algún problema relacionado con el manejo de la enfermedad, y estaba muy motivado; en otro 37%, el control de la enfermedad era malo y la motivación nula; el 6% tenía hipoglucemia severa, y el 15% restante utilizaba la bomba de insulina durante la noche como parte de un protocolo de investigación. Durante los cinco años que duró el seguimiento se produjeron 0,02 episodios de cetoacidosis por paciente-año; se realizaron 0,005 visitas a urgencias por paciente-año, y los episodios de

hipoglucemia severa se redujeron del 20 al 4%. Alrededor del 90% de los pacientes eligieron continuar utilizando la bomba de infusión de insulina.

En una encuesta nacional realizada en Francia en 1995, se estimó que menos del 1% de los pacientes con diabetes tipo I menores de 20 años utilizaban una bomba de insulina en el tratamiento de la enfermedad<sup>39</sup>. En 1996, los datos de MiniMed indicaban que menos del 5% de los pacientes menores de 20 años utilizaban una bomba de insulina para el tratamiento de la diabetes. En 1998, sin embargo, el porcentaje de utilización había ascendido al 15%, lo que parece sugerir que es una alternativa terapéutica que puede mejorar el control metabólico y disminuir el riesgo de hipoglucemia sin afectar de manera negativa a los resultados psicosociales<sup>14</sup>.

Habitualmente, el tratamiento de los jóvenes con diabetes tipo I implica programas educativos. Cuando en estos programas formativos se incluye el adiestramiento en habilidades de afrontamiento y en conductas de cuidado de la enfermedad, se obtienen mejores resultados clínicos y psicosociales<sup>22,23,24</sup>.

Las recomendaciones acerca de las indicaciones de la terapia intensiva en adolescentes con diabetes insulino dependiente requieren evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de esta terapia. Para los autores del DCCT, la reducción del riesgo de presentar complicaciones vasculares y neurológicas supera el incremento del riesgo de sufrir hipoglucemia severa incluso en los adolescentes, por lo que los resultados y recomendaciones del DCCT en adultos se podrían generalizar a pacientes entre 13 y 17 años. Por otro lado, la tasa de riesgo/beneficio no es favorable en niños menores de 13 años. Los niños de esta edad tratados de forma convencional parecen estar bastante protegidos contra el desarrollo de alteraciones en la retina y el riñón antes de la pubertad. Por el contrario, la hipoglucemia severa puede tener importantes efectos negativos sobre el desarrollo cerebral en los niños pequeños<sup>2</sup>. Además, los niños más pequeños no tienen las habilidades cognitivas y técnicas necesarias para utilizar la ISCI<sup>30</sup>.

La decisión de utilizar ISCI en adolescentes con diabetes tipo I requiere que los pacientes cumplan una serie de requisitos<sup>13</sup>:

- Deben estar motivados. Los pacientes que solicitan recibir una bomba de insulina se suelen sentir insatisfechos con el control metabólico logrado hasta ese momento. Muchos adolescentes sufren hiperglucemia

nocturna, que podría estar relacionada con incrementos en la secreción de hormona del crecimiento y que genera dificultades cuando se utilizan II.MM. También puede haber insatisfacción por la falta de flexibilidad en el estilo de vida provocada por el tratamiento.

- Es necesario evaluar la adherencia al tratamiento y si cumplen con los controles de los niveles de glucosa sanguínea de los adolescentes, dado que las bombas requieren una implicación estricta.
- El adolescente debe poseer las capacidades técnicas y cognitivas que le permitan realizar el mantenimiento que requiere la bomba de insulina, incluida la carga y programación del dispositivo y la inserción del mecanismo de infusión, así como utilizar los algoritmos para el ajuste de la dosis.
- El desarrollo de las habilidades de cuidado de la enfermedad se realiza progresivamente durante la adolescencia. Por lo tanto, es necesario que el paso de la responsabilidad de llevar a cabo los cuidados que requiere la diabetes se realice de forma progresiva de los padres a los hijos.
- El adolescente tiene que haber aceptado la enfermedad. Sin esta aceptación, la implicación en el tratamiento de la enfermedad no será la adecuada.
- Debido a que el adolescente va a necesitar fuerte apoyo al comienzo de esta forma de terapia, hay que tener en cuenta la dinámica familiar y el soporte que pueda proporcionar al paciente.
- El adolescente tiene que tener una buena disposición y capacidad para aprender a contar la cantidad de carbohidratos y a utilizar esta información para planificar las comidas. La anorexia y bulimia nerviosas, así como otros trastornos alimenticios menos severos, generan frecuentes episodios de cetoacidosis y síntomas de hiperglucemia e hipoglucemia severa. Los regímenes intensivos se han asociado con hipoglucemia y cetoacidosis, por lo que no deben iniciarse en adolescentes que pudieran tener desórdenes alimenticios.

## 8. Características de los pacientes

La forma en que los individuos se enfrentan con los inconvenientes de una enfermedad crónica influye enormemente en la efectividad del tratamiento. Las demandas que genera la enfermedad crónica son físicas, emocionales y sociales. Las demandas físicas hacen referencia a los comportamientos relacionados con el cuidado y tratamiento de la enfermedad. Las demandas emocionales y sociales tienen que ver con el ajuste de la persona a la enfermedad. Varios estudios han demostrado que ciertos factores psicosociales, como el estilo de afrontamiento, la percepción de autoeficacia, la depresión o el Locus de Control de la Salud (o el grado en que el paciente cree que su comportamiento influye en su salud), afectan a la eficacia de un tratamiento<sup>23,32</sup>. Por lo tanto, son variables que hay que evaluar y tener en cuenta a la hora de establecer cuál es el tratamiento más adecuado<sup>23</sup>.

Existen bastantes pruebas de que los aspectos psicosociales son fundamentales para que se produzca un adecuado cuidado de la enfermedad, dado que a menudo determinan los comportamientos dirigidos al cuidado y tratamiento de la enfermedad, y las variables psicosociales (como la depresión) son mejores predictores de los resultados clínicos que las medidas fisiológicas o metabólicas (como la presencia de complicaciones o los niveles de HbA1c)<sup>40</sup>.

Aunque no hay información concluyente acerca de las características/habilidades que deben poseer los pacientes susceptibles de beneficiarse de este tipo de tratamiento, sería conveniente tener en cuenta las siguientes<sup>5</sup>:

- Motivación para alcanzar el mejor control metabólico posible y realizar los comportamientos apropiados para tratar la diabetes.
- Pruebas de que el individuo ha aceptado su implicación en el cuidado de la enfermedad y que no tiene expectativas poco realistas acerca de la terapia con ISCI.
- Habilidades técnicas que le permitan realizar adecuadamente los controles de los ni-

veles de glucosa sanguínea y manejar la bomba de insulina.

- Capacidad intelectual para leer y retener información y realizar los ajustes necesarios en la dosis de insulina.
- Estrategias de afrontamiento apropiadas.
- Disponibilidad de sistemas de apoyo.
- Recursos financieros para cubrir el coste del tratamiento.

Otros autores han sugerido que sería conveniente que los pacientes que utilizan la ISCI tuvieran un buen conocimiento de los principios implicados en el tratamiento de la diabetes, una personalidad estable y expectativas realistas acerca de las posibilidades terapéuticas que ofrecen estos dispositivos<sup>30</sup>.

Floy y cols.<sup>19</sup> realizaron un estudio con el objetivo de identificar las características de los pacientes asociadas con el abandono o continuación del tratamiento de la diabetes mediante ISCI. La hipótesis de partida planteaba que este resultado es esencial para valorar el éxito de la terapia con bomba de insulina. De los 68 pacientes, 33 (49%) abandonaron el tratamiento después de una media de 9,9 meses de duración. La duración media del tratamiento con bomba de insulina de los que continuaron hasta el final del estudio fue de 23,8 meses. Los resultados indicaron que los factores asociados con el abandono del tratamiento fueron: la presencia previa al tratamiento de una alta concentración de HbA<sub>1c</sub> y la negativa percepción de los pacientes sobre su capacidad para poner en práctica los cuidados exigidos por la enfermedad. Los pacientes que abandonaron la terapia con bomba presentaron, en la fase de línea base, una actitud más negativa acerca de su capacidad para tratar su enfermedad, tenían la enfermedad más avanzada, se administraban menos insulina, tenían peor control metabólico y presentaban pocos síntomas de hipoglucemia. Estos resultados son consistentes con la idea de que el nivel de compromiso e implicación del paciente son factores importantes para predecir la duración del uso de la bomba.



## 9. Calidad de vida relacionada con la salud

La medida de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es especialmente relevante en los pacientes con enfermedades crónicas, en las que tanto la enfermedad como las formas de tratamiento alteran y dificultan el estilo de vida de los enfermos y sus familias. En diversos trabajos se ha comprobado que, en las personas con diabetes tipo I, el diagnóstico, las demandas cotidianas del tratamiento y el afrontamiento de la enfermedad y de sus complicaciones a largo plazo afectan de forma importante al bienestar físico, social y psicológico. En consecuencia, cualquier análisis de los resultados proporcionados por las estrategias terapéuticas puestas en práctica debe tener en cuenta las percepciones individuales acerca de las cargas que la diabetes genera en diferentes dimensiones de la vida del paciente. Además, la evaluación de la CVRS constituye una ayuda en la toma de decisiones terapéuticas, tanto para pacientes y personal sanitario como a efectos de la asignación de recursos en la planificación sanitaria<sup>15</sup>.

La evaluación de la CVRS permite valorar los efectos de una intervención: distintos tratamientos pueden proporcionar resultados médicos similares pero generar diferencias en la forma en que los pacientes experimentan los síntomas; por otro lado, los tratamientos pueden implicar un grado considerable de sufrimiento. En muchos casos, las decisiones de pacientes y equipos sanitarios dependen de cómo se sientan los primeros mientras reciben una terapia particular. Este tema es especialmente relevante en las enfermedades crónicas, como la diabetes tipo I, ya que los resultados clínicos no reflejan de forma completa el impacto de la enfermedad ni el de las intervenciones médicas relacionadas con ella<sup>4</sup>.

En una revisión publicada en 1999 en la que se analizan los trabajos publicados en inglés acerca de la CVRS de los adultos con diabetes<sup>40</sup>, se mostraba que en la mayoría de los estudios se encontró que la CVRS de los diabéticos era peor que la de las personas sin diabetes, especialmente en el funcionamiento físico y el bienestar emocional; sin embargo, era mejor que la de las personas

con otras enfermedades crónicas. Por otro lado, se encontró que los resultados acerca de la relación entre régimen terapéutico y CVRS, en diabetes tipo I, eran contradictorios. Algunos trabajos, como los realizados dentro del DCCT, sugieren que la terapia intensiva no tiene efectos sobre ella; otros sugieren que este tipo de terapia mejora la CVRS al reducir las complicaciones agudas y a largo plazo asociadas con la hiperglucemia; otros sugieren que puede haber una relación bifásica entre intensidad del tratamiento y CVRS, ya que la terapia intensiva puede plantear exigencias demasiado rigurosas e incrementar los episodios hipoglucémicos.

En el DCCT también se midió la calidad de vida con un cuestionario desarrollado y validado para alcanzar este objetivo, el *Diabetes Quality of Life Instrument* (DQOLI). Este cuestionario se administró al iniciar el estudio, a los seis meses y a los doce meses después de la implantación. El cuestionario constaba de tres escalas para valorar la calidad de vida. Una escala para determinar la satisfacción con la modalidad actual de terapia, una para determinar el impacto de la diabetes y del tratamiento en la vida diaria, y una tercera para determinar la preocupación con los efectos anticipados de la diabetes. La implantación de la bomba no resultó en cambios significativos en los resultados que valoraban el impacto y la preocupación, pero, sin embargo, los resultados en relación con la satisfacción con el tratamiento mejoraron, posiblemente debido a la ausencia de inyecciones y la escasez de problemas técnicos comparado con las bombas externas<sup>45</sup>.

Chantelau y cols.<sup>17</sup> realizaron un estudio prospectivo con dos cohortes de pacientes con diabetes tipo I para comparar los cambios en la CVRS en relación con el tipo de dispositivo utilizado para administrar la insulina mediante TI (pluma de insulina o bomba de infusión subcutánea). Se formaron 48 parejas de pacientes equiparadas en cuanto al sexo, la edad, la duración de la enfermedad y el nivel educativo. En un primer momento, las dos cohortes de pacientes recibían TC y, posterior-

mente, la terapia se les intensificó con uno de los dos dispositivos. El cuestionario utilizado para medir la CVRS fue el diseñado para el DCCT (DQOL). La terapia intensiva mejoró la CVRS con independencia del dispositivo utilizado. Los ítems relacionados con la flexibilidad en el estilo de vida y con la autoconfianza en la capacidad para poner en práctica los comportamientos exigidos por el tratamiento mejoraron especialmente con ambas formas de terapia intensiva. Por otro lado, sólo el tratamiento con bomba de insulina redujo el malestar asociado con los efectos secundarios provocados por el tratamiento (hipoglucemia). La conclusión general del estudio fue que la posibilidad de hacer compatibles los objetivos terapéuticos con el estilo de vida de los pacientes es un aspecto decisivo en relación con la CVRS. No obstante, los resultados son difíciles de generalizar, dado que los pacientes habían solicitado un cambio de tratamiento (su motivación era muy alta), su nivel educativo estaba por encima de la media y tenían un control metabólico bastante aceptable.

Una cuestión metodológica que aparece siempre relacionada con la evaluación de la CVRS tiene que ver con los instrumentos de medida y la elección entre cuestionarios genéricos o cuestionarios específicos de enfermedad. La controversia también afecta a la diabetes. Algunos trabajos consideran que los dos tipos de medida examinan la CVRS desde perspectivas diferentes pero complementarias y que las escalas o cuestionarios genéricos proporcionan tanta o más información que los específicos<sup>48</sup>. En otros, en cambio, se considera que, en el campo de la diabetes, las medidas genéricas prácticamente no tienen validez discriminante y que las escalas específicas de enfermedad diseñadas tampoco resultan muy apropiadas. La más utilizada es el DQOL, desarrollado y utilizado en el DCCT. Pero en diversos trabajos se considera que este instrumento no es sensible a las variaciones en la calidad de vida de los pacientes bajo tratamiento intensivo o convencional, a pesar de que existen, entre ambos grupos de pacientes, diferencias en el control de la glucemia, en la proporción de episodios de hipoglucemia y en la incidencia y progresión de las complicaciones graves asociadas con la enfermedad<sup>15</sup>.

Otra escala específica es la *Diabetes-Specific Quality of Life Scale (DSQOLS)*<sup>15</sup>, diseñada para evaluar cuatro componentes o dimensiones de la CVRS: dimensión física, social, emocional y actividades de la vida diaria en pacien-

tes con diabetes tipo I. La DSQOLS se utilizó para comparar los resultados de CVRS en pacientes tratados con TC, con II.MM. y con ISCI<sup>15</sup>. El tipo de tratamiento se asoció con diferentes subescalas. Los pacientes con bomba de insulina mostraron las puntuaciones más altas (más positivas) en relación con la flexibilidad en el tiempo de ocio y en las preocupaciones sobre el futuro. Respecto a las restricciones en la dieta, hubo diferencias entre todos los tipos de tratamiento: los pacientes con bomba de insulina obtuvieron las puntuaciones más altas, mientras que las peores fueron las de los pacientes que recibieron TC. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los pacientes asignados a las diversas formas de tratamiento en las puntuaciones de las escalas de bienestar y satisfacción con el tratamiento. La frecuencia de episodios severos de hipoglucemia no se asoció con la CVRS. Las mejores puntuaciones en CVRS estaban asociadas a la posibilidad de realizar una terapia flexible, que permitiera ajustar la dosis de insulina en función de las necesidades. Estos resultados coinciden con otros estudios en señalar que, para determinados pacientes, la flexibilidad en la dieta y en el estilo de vida es una ganancia fundamental<sup>15</sup>. Esta escala no se ha utilizado en otras investigaciones.

El WHO/European Regional Office empezó en 1982 un estudio multicéntrico europeo para comparar la infusión subcutánea continua de insulina y las inyecciones múltiples<sup>12</sup>. Para ello se construyó una escala que pudiera actuar como un índice unidimensional de bienestar subjetivo y que incluyera los dos polos de la dimensión (positivo y negativo). El estudio se llevó a cabo entre 1983 y 1987, aunque el trabajo con las propiedades psicométricas de la escala se publicó en 1996, motivo por el que se ha incluido entre los artículos obtenidos mediante la estrategia de búsqueda realizada para el presente trabajo. La escala tiene validez discriminante, permitiendo comparar grupos de pacientes y tratamientos. Una de las conclusiones del estudio WHO/EURO fue que la terapia con bomba de insulina mejoraba los niveles de energía y el bienestar positivo, es decir, los pacientes con ISCI puntuaban más alto en los ítems del polo positivo de la escala. No obstante, esta escala no se ha vuelto a utilizar en ninguna otra investigación.

Los diversos estudios que evalúan la CVRS en los pacientes con diabetes tipo I coinciden en señalar que no hay relación entre este constructo y los episodios de hipoglucemia o el

control metabólico. Es posible que esta falta de relación se deba a que a los diabéticos les resulta muy difícil identificar de forma espontánea los cambios en los niveles de HbA1c, por lo que no afectarían directamente a la CVRS general de los pacientes<sup>47</sup>. Por otro lado, es posible que para que la hipoglucemia tenga más impacto sobre la CVRS sea necesario que haya más episodios severos, acumulados durante períodos de tiempo mayores<sup>4</sup>.

Frecuentemente se confunde la satisfacción con el tratamiento con la CVRS. Son dos conceptos diferentes, como se refleja en el hecho de que los factores que afectan a uno y a otro son diferentes. En el estudio realizado con el DSQOLS se encontró que la satisfacción con el tratamiento dependía fundamentalmente de la frecuencia de episodios leves de hipoglucemia y de los valores de HbA1c, y no del régimen terapéutico. Parece, por tanto, que la satisfacción con el tratamiento se basa fundamentalmente en las comparaciones que realizan los pacientes, y no tiene por qué reflejar que el tratamiento sea apropiado. Es decir, cierto tratamiento puede tener desventajas importantes pero, desde la perspectiva del paciente, puede ser satisfactorio si ignora que haya alternativas mejores. Cuando tienen conocimiento de la existencia de otro tratamiento que proporciona determinados beneficios, es muy probable que cambien la forma en que perciben su terapia. Además, las expectativas de los pacientes modifican sus percepciones sobre los beneficios del tratamiento, y estas expectativas varían en función de la información proporcionada por los médicos y por sus personas cercanas. Más aún, parece que la satisfacción con el tratamiento refleja más la valoración personal dentro de cierto marco de referencia que una descripción de cargas y restricciones en un momento concreto<sup>15</sup>. La relación entre satisfacción con el tratamiento y control metabólico y ausencia de relación con la CVRS se ha encontrado también en otros estudios<sup>40,47</sup>.

No hemos encontrado estudios que valoren la CVRS en pacientes a los que se les ha implantado una bomba de infusión de insulina. Sin embargo, hay un trabajo publicado en 1995 en el que se evaluó el impacto psicosocial de la bomba implantable Mini-Med<sup>11</sup>. El objetivo era evaluar si el uso de la bomba generaba cambios en el estado funcional de los pacientes en áreas no relacionadas con el cuidado de la diabetes, cambios en los comportamientos de cuidado de la enfermedad, cambios en

el nivel de depresión, ansiedad y otros síntomas psicológicos, y cambios en el nivel percibido de estrés. Este estudio se ha llevado a cabo como parte de un ensayo clínico multicéntrico sobre la eficacia de las bombas Mini-Med.

Los autores encontraron que el uso de la bomba implantable Mini-Med estaba asociado con una mejoría en los comportamientos dirigidos al cuidado de la diabetes, sobre todo más controles de los niveles de glucosa en sangre. En varios estudios se ha encontrado que la frecuencia con la que se realizan estos controles es el mejor predictor de buenos resultados con esta forma de tratamiento. Queda por establecer si el uso de la bomba Mini-Med está asociado con cambios en otros comportamientos de cuidado de la enfermedad.

El uso de la bomba no se asociaba con cambios significativos en el estado funcional, los síntomas psicológicos o la percepción de estrés. Esta ausencia de cambio en el funcionamiento psicosocial puede deberse al efecto techo, dado que las personas incluidas en este estudio manifestaron muy pocas dificultades físicas o psicológicas durante la fase de línea base. Es posible que los sujetos manifestaran altos niveles de capacidad funcional con la idea de que así se incrementaría la probabilidad de recibir la bomba de insulina. Otra posibilidad sería que los pacientes con diabetes tipo I interesados en esta forma de tratamiento representen a aquellos que han logrado una mejor capacidad para adaptarse a la enfermedad.

Los hallazgos de este estudio deben interpretarse con cautela. Por un lado, reflejan el ajuste inmediato (a los cuatro meses del implante) a la bomba, por lo que no serían indicativos del funcionamiento psicosocial a largo plazo. Por otro, la posibilidad de generalizar los resultados es limitada. Los sujetos incluidos en el estudio representan una muestra de pacientes bastante homogénea. La mayoría con un nivel educativo medio-alto, que cumplía con los cuidados de salud relacionados con la diabetes y que reflejaba pocas dificultades psicosociales. No está claro si estos resultados se podrían generalizar a pacientes diabéticos menos motivados y con más dificultades para asumir su parte de responsabilidad en los cuidados requeridos por la diabetes.

Para terminar de valorar la información disponible respecto a la relación entre bombas

de insulina y CVRS, es preciso destacar que no hay trabajos publicados en español en los que se evalúen las consecuencias de los tratamientos de la diabetes sobre la CVRS.

La única escala específica para la diabetes de la que se dispone es la traducción de la *Diabetes Quality of Life Scale*, diseñada para el DCCT.

## 10. Consideraciones económicas

Actualmente, nos consta la existencia de dos fabricantes de bombas de infusión externa de insulina en todo el mundo: Disetronic (Suiza) y Minimed (EE.UU.), cada uno de los cuales produce varios modelos de diferente grado de desarrollo, siendo los más avanzados de los respectivos catálogos: Disetronic H-Tron Plus V100 y Minimed 508, con precios unitarios en torno a las 360.000 y 830.000 pesetas, respectivamente, a los que habría que añadir el 7% de IVA.

La diferencia de precio entre ambos modelos se relaciona con el diferente refinamiento de sus prestaciones, tales como: posibilidades de programación; diferencias en las opciones e incrementos de bolus; número de basales o garantía del motor.

En ambos casos, los consumos de material fungible vienen a ser idénticos: reposición de baterías cada dos meses y catéteres cada tres o cuatro días, con los correspondientes apósitos y antisépticos; todo lo cual permite prever un importe de 25.000 a 30.000 pesetas mensuales.

Sobre los anteriores costes directos deben tenerse en cuenta los indirectos, derivados del servicio de atención permanente que requieren los pacientes portadores de este tipo de dispositivos, buena parte de los cuales también repercutirían sobre el SNS, independientemente de la asistencia técnica que pueda prestar la empresa proveedora, y cuya

valoración exacta requeriría un análisis más exhaustivo.

En principio y para una primera aproximación al análisis de la financiación, habría que considerar: a) población tributaria de esta tecnología; b) costes directos, y c) amplitud de la cobertura.

Ante la falta de datos epidemiológicos consistentes, asumiremos que en España la población de pacientes con diabetes tipo I sea de 200.000; asimismo se asumirá, en línea con las estimaciones de Kaufmann<sup>30</sup> y al margen de otros criterios de selección, que un 10% de tales pacientes adoptara la infusión por bombas, la cifra de usuarios de estos dispositivos se elevaría a 20.000 personas.

Con la cifra anterior, los costes totales máximos durante el primer año serían:

- Importe máximo del parque de bombas: dieciocho mil millones (18.000.000.000) de pesetas.
- Importe máximo anual de los fungibles: siete mil doscientos millones (7.200.000.000) de pesetas.

La extensión de una hipotética cobertura puede ser muy variable y adoptar modalidades muy diferentes, desde una ayuda fija hasta la financiación total de dispositivos y fungibles, en cuyo caso cabría prever que los costes superasen los 25.000 millones de pesetas en el primer año de implantación.



---

## II. Población diana

No se ha definido un perfil específico de los pacientes que puedan ser subsidiarios de esta modalidad de administración, sino que es el mismo de los sometidos a insulino terapia intensiva, sin que se cuente con factores más específicos que fundamenten la elección entre ambas modalidades disponibles. Algunos autores postulan el uso de las bombas en el embarazo o en aquellos otros pacientes en que no se haya conseguido alcanzar un buen control metabólico mediante el régimen de inyecciones múltiples; sin embargo, estas opiniones se sustentan más en el juicio clínico que en una evidencia consistente.

Puede considerarse que el uso de bombas de infusión de insulina responde a una preferencia del paciente más que a una necesidad terapéutica o una mejoría neta en su calidad de vida, por lo que cualquier decisión de cobertura pública al respecto habría de complementarse con una aportación fundamental por parte del usuario.

A título orientativo, cabe citar algunos de los criterios de selección establecidos por la Health Care Financing Administration de los EE.UU., entre los que se plantea la concurrencia de los siguientes:

- 1) Pacientes diagnosticados de diabetes tipo I.
- 2) Que hayan completado un programa educativo sobre el cuidado en la diabetes.
- 3) Que se hayan mantenido, al menos seis meses antes de adoptar la bomba, en un programa de inyecciones múltiples, como mínimo tres diarias, con autoajustes frecuentes de la dosis de insulina.
- 4) Que acrediten una frecuencia media de cuatro autocontroles diarios de glucemia durante los dos meses previos a la adopción de la bomba.
- 5) Que, manteniéndose en régimen de inyecciones múltiples, experimenten alguna de las siguientes circunstancias:
  - 5.1) Hemoglobina glucosilada >7,0%.
  - 5.2) Historia de hipoglucemia recurrente.
  - 5.3) Amplias variaciones en la glucemia preprandial.
  - 5.4) Fenómeno del alba con glucemias que superen los 200 mg/dl.
  - 5.5) Historia de desviaciones glucémicas severas.



## 12. Discusión

En un trabajo publicado en el año 1999<sup>30</sup>, Kaufmann estimaba que menos del 10% de la población de pacientes con diabetes tipo I, incluidos los niños, utilizaba este dispositivo de administración de insulina. Los autores atribuyen esta baja tasa de utilización a diversas causas, como podrían ser: el desconocimiento de su existencia por los pacientes o el rechazo a llevar y depender de un dispositivo mecánico para controlar la enfermedad. También es posible que estos resultados estén relacionados con la dificultad del personal sanitario para entender las ventajas de la bomba, o con la desconfianza que las nuevas tecnologías generan en la población<sup>30</sup>. Además, la ISCI requiere que tanto el paciente como los profesionales sanitarios realicen un gran esfuerzo para llevar a cabo el tratamiento de forma correcta. El paciente debe realizar controles frecuentes de glucemia, recuento de las calorías consumidas e ingeridas, utilización de algoritmos para ajustar la dosis, programación de la bomba y demás. Los profesionales deben realizar un seguimiento continuo de los pacientes y estar disponibles, al menos para consulta telefónica,

las 24 horas del día<sup>19</sup>. Es probable que la falta de claridad y consenso en las recomendaciones e instrucciones sobre el uso de la bomba, especialmente en relación con la edad de los pacientes susceptibles de utilizarla, y el coste económico de esta forma de terapia, que afecta a pacientes y pagadores, puedan limitar el interés por este dispositivo<sup>30</sup>. Estas interpretaciones de los autores gravitan sobre los aspectos más subjetivos de la elección y, sólo de modo residual, remiten a las limitaciones en la financiación de estos dispositivos.

Por otra parte, aunque esa proporción de usuarios de bombas de infusión parezca sorprendentemente baja a los anteriores autores, debe destacarse que la industria del sector no ha barajado mejores expectativas. En 1998, Frost & Sullivan elaboró un estudio del mercado de los sistemas de administración de insulina, con prospección hasta el año 2003. Dentro del volumen total de facturación que suponen estos sistemas, el porcentaje estimado para las bombas de infusión se presenta en la tabla 2.

**Tabla 2**  
**Proporción de facturación que representan las bombas en el mercado general de los sistemas de administración de insulina**

	Años										
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Porcentaje mercado.....	4,36	5,63	6,86	7,99	8,85	9,40	9,64	9,48	9,04	8,38	7,58

Fuente: Frost & Sullivan, *European diabetes diagnostic and equipment markets* (1998).

Los trabajos publicados a partir de 1990 sugieren que la terapia intensiva, ya sea mediante infusión subcutánea continua o inyecciones múltiples, proporciona mejores resultados que la terapia convencional en relación con el control metabólico, pero sólo en pacientes estrictamente seleccionados y muy motivados. No obstante, estos resultados se han hecho extensivos a toda la población de pacientes con diabetes tipo I, sin valorar si las demandas y requisitos que plantea el tratamiento intensivo de la diabetes se pueden aplicar a la mayoría de pacientes con este tipo de diabetes. Cuando los criterios de se-

lección se amplían, los resultados obtenidos en relación con el control metabólico son peores. Es posible que las diferencias entre los resultados alcanzados por los pacientes más motivados y los menos motivados residan en la frecuencia de los controles de glucosa sanguínea, ya que en los estudios en los que ha participado el primer grupo de pacientes estos controles son mucho más frecuentes. No obstante, cuando se proporciona información detallada, la terapia intensiva (II.MM. o ISCI) se puede aplicar con garantías, incluso a pacientes que no cumplen requisitos estrictos de selección<sup>25</sup>.

Los estudios de comparación de los resultados proporcionados por la infusión subcutánea continua y las inyecciones múltiples no son muy abundantes y también se han llevado a cabo, fundamentalmente, con pacientes muy motivados<sup>25</sup>. En general, los estudios realizados coinciden en señalar que el control metabólico logrado con los dos sistemas de administración de insulina es muy similar. Las únicas diferencias estadísticamente significativas aparecen en los perfiles de glucosa, que son más estables en la ISCI, y en la dosis de insulina necesaria para lograr ese grado de control de la glucemia, que es mayor en las II.MM.<sup>25</sup>.

El desarrollo de los dispositivos para administrar la insulina, el de las técnicas para que el paciente pueda controlar sus niveles de glucosa en sangre, los algoritmos para ajustar la dosis de insulina en función de las necesidades del momento y la educación de los pacientes que reciben esta forma de tratamiento de la diabetes han mejorado los resultados proporcionados por la TI y disminuido la frecuencia de las complicaciones asociadas con esta forma de terapia<sup>5,17</sup>. También se ha encontrado que la tasa de cetoacidosis disminuye a medida que aumenta la experiencia del personal sanitario y el conocimiento del paciente, por lo que es probable que este problema potencial pueda erradicarse con la experiencia y educación del terapeuta y el paciente<sup>30</sup>.

Los resultados de diversos estudios en cohortes de pacientes con diabetes tipo I, tras períodos de seguimiento de más de un año de duración, reflejan elevadas tasas de abandono en la terapia con bomba de insulina. Las tasas de abandono a principios de los años noventa oscilaban entre el 17 y el 86%<sup>19</sup>, si bien estos resultados mejoran mediante una cuidadosa selección de los pacientes y el adiestramiento y apoyo constante proporcionado por el equipo asistencial<sup>20</sup>. Por otro lado, los motivos aducidos con más frecuencia para abandonar la terapia estaban relacionados con las molestias, irritación e infección del lugar de inserción del catéter. En la actualidad, los catéteres para infusión de insulina han mejorado considerablemente, lo que puede explicar la reducción en la tasa de complicaciones de este tipo encontradas en estudios recientes y el menor número de abandonos<sup>20,25,30</sup>.

En cualquier caso, la adhesión a esta forma de administración adquiere una relevancia particular dado su elevado coste inicial. Se trata de

un tratamiento crónico que, en líneas generales, no se considera imprescindible para el control de la enfermedad y cuya elección se debe a las preferencias subjetivas del paciente. En tales términos, parece obvio que tanto la adquisición inicial de la bomba como la organización de los mecanismos asistenciales que requiere este tratamiento no se justificarían por simples adaptaciones «de prueba», sin tener fundadas garantías de una firme adhesión al tratamiento por parte del usuario. Así se explica que las entidades que financian total o parcialmente este procedimiento de administración de insulina suelen establecer como requisito de inclusión el mantenimiento del paciente en régimen de insulino terapia intensiva con II.MM. durante un período mínimo de seis meses previo a la adaptación de la bomba, en el que se pueda valorar la verdadera actitud del paciente ante el tratamiento y el grado de cumplimiento del mismo.

Con estos mismos argumentos cabría inferir si las mejores tasas de adhesión que ofrecen los estudios más recientes se relacionan con el mayor compromiso que adoptan los pacientes con su opción terapéutica particular, desde el momento en que les exige una participación importante en su financiación.

En cuanto a la efectividad de las bombas implantables, los estudios coinciden en que se obtiene una reducción significativa en el número de episodios hipoglucémicos que experimentan los pacientes con diabetes tipo I. No se esperaba esta reducción en el riesgo de los episodios hipoglucémicos severos con niveles menores de hemoglobina glucosilada, puesto que el DCCT mostraba una relación inversa entre los valores de hemoglobina glucosilada y la tasa de episodios hipoglucémicos severos con la terapia intensiva, bien mediante bomba externa o inyecciones múltiples. Es posible que la vía intraperitoneal practicable con la bomba implantable sea más beneficiosa que la administración subcutánea, tanto por bomba externa como por inyecciones múltiples, para un control de la diabetes con menor riesgo hipoglucémico. La razón puede ser que, por la vía peritoneal, se absorbe más rápidamente la insulina y el sistema portal también la absorbe, lo cual lleva a una mayor protección hepática (el hígado captura la insulina y, por tanto, disminuye la insulina periférica). Esta protección puede tener un impacto favorable en la reducción del riesgo hipoglucémico debido a una mejor regulación hepática de la glucosa o a un mejor uso de la glucosa durante la hipoglucemia, o a una mejor regulación hormonal de los niveles perifé-

ricos más bajos de insulina. Al contrario, las inyecciones subcutáneas constituyen una vía menos fisiológica de obtener un control glucémico, debido a la pérdida del gradiente normal entre las concentraciones portales y periféricas de insulina. Una consecuencia a la hora de inyectar la insulina de la manera convencional subcutánea, para obtener concentraciones intrahepáticas de insulina suficientemente altas y así conseguir controlar la producción hepática de glucosa, es que los tejidos periféricos se ven expuestos a una concentración de insulina suprafisiológica. Aunque la dosis total de insulina administrada es muy similar durante los dos tratamientos (subcutáneo e intraperitoneal), los niveles de insulina, basales y a las 24 horas de su administración, son sustancialmente menores durante la terapia intraperitoneal, lo que viene a demostrar que con esta vía de administración se produce una extracción hepática de la insulina<sup>9</sup>.

Los resultados más recientes parecen indicar la conveniencia de utilizar la ISCI en embarazadas. Por lo que se refiere a niños y adolescentes, no parece recomendable emplear las bombas con los niños menores de 13 años y, antes de emplearlas en adolescentes, éstos deben ser evaluados para asegurarse de que los beneficios que puedan obtener superen los posibles riesgos.

Las características fundamentales de los pacientes que mejor predicen los resultados obtenidos con las bombas implantables son la motivación del paciente, la preocupación y habilidad técnica para realizarse controles glucémicos frecuentes, una capacidad intelectual suficiente para aprender el funcionamiento de la bomba y poder realizar los ajustes necesarios en la dosis de insulina requerida, la disponibilidad de sistemas de apoyo que le ayuden a manejar su enfermedad y, en su caso, los recursos financieros necesarios para cubrir el coste del tratamiento.

El tratamiento de la diabetes puede ejercer un impacto notable sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), bien positivamente, reduciendo los síntomas asociados con niveles altos de glucemia, bien negativamente, si la reducción de los niveles de glucemia es tanta que se produce hipoglucemia. Las demandas planteadas por la enfermedad y su tratamiento tienen consecuencias sobre diversos factores psicosociales, lo que, con frecuencia, puede repercutir sobre las conductas dirigidas al cuidado de la enfermedad

y, en última instancia, sobre el control de la glucemia, el riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo y la CVRS<sup>40</sup>.

No obstante, a partir de los estudios realizados, parece razonable asumir que el incremento en las demandas de cuidado de la enfermedad y el estrés potencial que plantea el programa de tratamiento intensivo de la diabetes se ven compensados por los beneficios asociados a un mejor control de la enfermedad: mayor sentimiento de bienestar, disminución en las fluctuaciones de la glucemia y la sensación de que el paciente es capaz de controlar la enfermedad. No obstante, a la hora de valorar el impacto del tipo de tratamiento sobre la CVRS, no hay que olvidar que en la terapia intensiva los pacientes reciben mucho más apoyo de los profesionales sanitarios de lo que es habitual en la práctica clínica convencional. Esta disponibilidad puede haber generado una sensación de bienestar secundaria a la intrínseca del tratamiento. Por otro lado, los pacientes que reciben este tipo de tratamiento suelen estar más motivados y su implicación con el cuidado de la enfermedad es mayor<sup>4</sup>.

La dificultad a la hora de establecer conclusiones sobre la eficacia de las bombas externas de insulina se deriva del hecho de que sólo se ha detectado un estudio que realice una comparación entre las tres formas de terapia: convencional, intensiva mediante II.MM. e intensiva mediante ISCI. Los resultados proporcionados en este estudio son prometedores; sin embargo, el período de seguimiento es demasiado corto, problema que se plantea en todos los estudios analizados.

En los demás trabajos en los que se evalúan las bombas externas, el objetivo de los estudios no es valorar la eficacia del dispositivo, sino identificar las características que permitan predecir mejores resultados en relación con el uso de tales dispositivos, o el impacto de esta forma de administración de insulina sobre la calidad de vida de los pacientes. Por otro lado, no se comparan los resultados con grupos control y el número de pacientes incluido en los estudios suele ser reducido.

En relación con los estudios sobre eficacia de las bombas implantables, en la mayoría de los artículos examinados existe un problema a la hora de expresar el tiempo de seguimiento del estudio, siendo, en numerosas ocasiones, un tiempo de seguimiento relativamente corto. Únicamente tres de los estu-

dios<sup>18,36,38</sup> presentan adecuadamente el tiempo de seguimiento, indicando los intervalos de confianza ( $39,6 \pm 10$  meses, 39, media de 3 meses con un rango de 10-65 meses, y  $26,3 \pm 9,2$  meses con un rango de 8-36 meses, respectivamente), y sólo uno de ellos<sup>18</sup> indica que el 76% de los pacientes (58/76) completaron al menos tres años de seguimiento. El resto de los artículos suelen proporcionar un amplio intervalo de tiempo; por ejemplo, de 10 a 30 meses<sup>3</sup>, de 1 a 40 meses<sup>16</sup> o de 8 a 20 meses<sup>45</sup>, y como media indican el número de pacientes-año<sup>44</sup>. Cinco estudios<sup>8,9,10,21,46</sup> indican un seguimiento con bomba implantable de seis meses, y un estudio<sup>31</sup> realiza una comparación de la administración intraperitoneal y la administración subcutánea de tres meses cada uno para examinar los cambios en los perfiles lipídicos después de cada tratamiento. Dos artículos eran de revisión<sup>28,35</sup>, con lo cual el tiempo de seguimiento es irrelevante. También es cierto que para tres estudios<sup>33,34,41</sup> se examinaba la variación de los perfiles de insulina, glucosa y/o glucagón después de una infusión de insulina, con lo cual los estudios se realizan en uno o dos días por cada método de administración de insulina, y otros dos estudios<sup>42,43</sup> evalúan distintos métodos para detectar los bloqueos de los catéteres, con lo

cual no es imprescindible conocer el tiempo de seguimiento.

Otro problema hace referencia a que los resultados de los estudios suelen expresarse como eventos hipoglucémicos por paciente-año o bloqueos del catéter por paciente-año, etc. Esta forma de expresión de resultados, habitual en los tratamientos crónicos, puede resultar confusa para expresar este tipo de episodios cuya incidencia viene muy relacionada con el ciclo vital del dispositivo en uso y no permite precisar cuántos pacientes se incluyen, o el período de seguimiento.

Por último, la mayoría de los estudios no cuentan con un grupo control como tal, dado que se suele comparar la vía de administración de insulina (intraperitoneal con intravenosa o terapia intensiva subcutánea con terapia con bomba implantable) y el control es un período de tres meses de terapia intensiva subcutánea a todos los pacientes, seguido de un período de seguimiento tras la implantación de la bomba al grupo estudio y la continuación de la terapia intensiva subcutánea al grupo «control». En los estudios en los que se examina la composición lipémica en diabéticos después de recibir insulino terapia intensiva, sí existe un grupo control que suele ser personal sano voluntario del hospital<sup>8,10,26</sup>.

---

## 13. Conclusiones

Debe diferenciarse claramente entre insulino-terapia intensiva e infusión de insulina mediante bombas, sean externas o implantables. Los buenos resultados obtenidos sobre el control metabólico por la insulino-terapia intensiva son análogos tanto si ésta se efectúa mediante inyecciones múltiples o mediante bombas de infusión, y se tiende a asociarlos con la mayor frecuencia diaria de los autocontroles glucémicos más que con el procedimiento de administración de la insulina.

Se ha detectado abundante literatura tanto sobre las bombas externas como sobre las implantables. Las expectativas sobre estas últimas resultan alentadoras, aunque queden múltiples incertidumbres por despejar, como pueda ser la importancia de la administración portal o la propia estabilidad de la insulina utilizada y las consiguientes necesidades específicas de formulación.

En cualquier caso, aunque existen bombas de ambos tipos que cuentan con la marca CE, sólo se vienen comercializando en nuestro mercado las bombas externas, por lo que las siguientes conclusiones sólo se referirán a éstas.

La bibliografía consultada suele resultar confusa al expresar los resultados en relación con el tiempo de seguimiento. Los plazos suelen ser cortos o, cuando son más prolongados, se presentan en forma de amplios intervalos, sin que sea fácil valorar los resultados a lo largo de todo el período de vida útil de la bomba. Esta limitación se considera especialmente relevante por tratarse de una modalidad de tratamiento que se postula como crónica.

La administración de insulina mediante bombas externas de infusión subcutánea se asocia con una rigurosa selección de los pacientes que hayan demostrado aptitud y disciplina suficientes para seguir esta modalidad de administración.

No cabe ignorar que esta misma selección haya podido sesgar favorablemente los resultados atribuidos a la Infusión Subcutánea Continua de Insulina, los cuales serían peo-

res, previsiblemente, si se relajaran los criterios para la adaptación de las bombas.

Los estudios que valoran el impacto del uso de bombas de infusión de insulina sobre la calidad de vida de los pacientes son escasos y no ofrecen resultados concluyentes. Las escalas utilizadas al efecto se componen de varios dominios y sólo en algunos de ellos, generalmente satisfacción con el tratamiento, se muestran las puntuaciones más favorables a esta modalidad de administración.

En términos generales, el perfil de los pacientes que puedan ser subsidiarios de esta modalidad de administración es el mismo de la insulino-terapia intensiva, sin que se cuente con factores más específicos que fundamenten la elección entre ambas modalidades disponibles. Sustentándose en el juicio clínico, algunos autores postulan el uso de las bombas en el embarazo o en aquellos otros pacientes en que no se haya conseguido alcanzar un buen control metabólico mediante el régimen de inyecciones múltiples.

Puede considerarse que el uso de bombas de infusión de insulina responde a una preferencia del paciente más que a una necesidad terapéutica o una mejoría neta en su calidad de vida, por lo que cualquier decisión de cobertura pública al respecto habría de complementarse con una aportación fundamental por parte del usuario.

La aplicación de esta tecnología requiere de un sistema de asistencia permanente, por lo que si se beneficiase de algún régimen de financiación por el Sistema Nacional de Salud sería oportuno adoptar medidas organizativas tales como su prescripción y adaptación en servicios habilitados al efecto y que atendiesen a suficiente número de pacientes.

Se considera que podría adoptarse algún tipo de cobertura pública de esta tecnología, aunque sólo sobre pacientes que satisficieran estrictos criterios de selección, el primero de los cuales sería la adhesión al régimen de insulino-terapia intensiva durante un plazo de seis a doce meses previo a la adaptación de la bomba.

Dadas las circunstancias que rodean el uso de este tipo de dispositivos, entre ellas: incertidumbres sobre resultados, subjetividad en su elección por el paciente y continua evolución tecnológica, se sugiere que en el supuesto de que se incluyan en algún régimen de fi-

nanciación pública se establezca un registro nacional que permita generar información de utilidad para el Sistema Nacional de Salud. Una iniciativa análoga fue la adoptada en Francia con el registro EVADIAC para las bombas implantables.

---

## 7. Bibliografía

1. **Anonymous.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group [see comments]. *N. Engl. J Med* 1993; 329: 977-986.
2. **Anonymous.** Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group [see comments]. *J Pediatr*. 1994; 125: 177-188.
3. **Anonymous.** Multicentre trial of a programmable implantable insulin pump in type I diabetes. The Point Study II Group. *Int. J Artif. Organs* 1995; 18: 322-325.
4. **Anonymous.** Influence of intensive diabetes treatment on quality-of-life outcomes in the diabetes control and complications trial [see comments]. *Diabetes Care* 1996; 19: 195-203.
5. **Anonymous.** AADE position statement: education for continuous subcutaneous insulin infusion pump users. American Association of Diabetes Educators. *Diabetes Educ.* 1997; 23: 397-398.
6. **Anonymous.** Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N. Engl. J Med* 2000; 342: 381-389.
7. **Attia N, Jones TW, Holcombe J, Tamborlane WV.** Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 817-821.
8. **Bagdade JD, Helve E, Taskinen MR.** Effects of continuous insulin infusion therapy on lipoprotein surface and core lipid composition in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1991; 40: 445-449.
9. **Bagdade JD, Dunn FL, Eckel RH, Ritter MC.** Intraperitoneal insulin therapy corrects abnormalities in cholesteryl ester transfer and lipoprotein lipase activities in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler.Thromb.* 1994; 14: 1933-1939.
10. **Bagdade JD, Dunn FL.** Improved lipoprotein surface and core lipid composition following intraperitoneal insulin delivery in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 1996; 22: 420-426.
11. **Barrett DH, Davidson PC, Steed LJ, Abel GG, Loman KE, Saudek CD:** Evaluation of the psychosocial impact of the MiniMed variable-rate implantable insulin pump. *South. Med J* 1995; 88: 1226-1230.
12. **Bech P, Gudex C, Johansen KS:** The WHO (Ten) Well-Being Index: validation in diabetes [see comments]. *Psychother.Psychosom.* 1996; 65: 183-190.
13. **Boland E, Ahern J, Grey M:** A primer on the use of insulin pumps in adolescents. *Diabetes Educ.* 1998; 24: 78-86.
14. **Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV:** Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes [see comments]. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779-1784.
15. **Bott U, Muhlhauser I, Overmann H, Berger M:** Validation of a diabetes-specific quality-of-life scale for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 757-769.
16. **Broussolle C, Jeandidier N, Hanaire BH:** French multicentre experience of implantable insulin pumps. The EVADIAC Study Group. Evaluation of Active Implants in Diabetes Society. *Lancet* 1994; 343: 514-515.
17. **Chantelau E, Schiffers T, Schutze J, Hansen B:** Effect of patient-selected intensive insulin therapy on quality of life. *Patient.Educ.Couns.* 1997; 30: 167-173.
18. **Dunn FL, Nathan DM, Scavini M, Selam JL, Wingrove TG:** Long-term therapy of IDDM with an implantable insulin pump. The Implantable Insulin Pump Trial Study Group. *Diabetes Care* 1997; 20: 59-63.

19. **Floyd-JC J, Cornell RG, Jacober SJ, et al:** A prospective study identifying risk factors for discontinuance of insulin pump therapy [see comments]. *Diabetes Care* 1993; 16: 1470-1478.
20. **Gabbe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA:** Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet. Gynecol.* 2000; 182: 1283-1291.
21. **Georgopoulos A, Saudek CD:** Intraperitoneal insulin delivery decreases the levels of chylomicron remnants in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1295-1299.
22. **Grey M, Boland EA, Yu C, Sullivan BS, Tamborlane WV:** Personal and family factors associated with quality of life in adolescents with diabetes [see comments]. *Diabetes Care* 1998; 21: 909-914.
23. **Grey M, Boland EA, Davidson M, Yu C, Sullivan BS, Tamborlane WV:** Short-term effects of coping skills training as adjunct to intensive therapy in adolescents [see comments]. *Diabetes Care* 1998; 21: 902-908.
24. **Grey M, Boland EA, Davidson M, Yu C, Tamborlane WV:** Coping skills training for youths with diabetes on intensive therapy. *Appl. Nurs. Res.* 1999; 12: 3-12.
25. **Haakens K, Hanssen KF, Dahl JK, Vaaler S, Aagenaes O, Mosand R:** Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), multiple injections (MI) and conventional insulin therapy (CT) in self-selecting insulin-dependent diabetic patients. A comparison of metabolic control, acute complications and patient preferences. *J Intern. Med* 1990; 228: 457-464.
26. **Hanaire BH, Sallerin CB, Poncet MF, et al:** Effect of intraperitoneal insulin delivery on growth hormone binding protein, insulin-like growth factor (IGF)-I, and IGF-binding protein-3 in IDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 1498-1504.
27. **Hanestad BR, Albrektsen G:** Quality of life, perceived difficulties in adherence to a diabetes regimen, and blood glucose control. *Diabet. Med* 1991; 8: 759-764.
28. **Hepp KD:** Implantable insulin pumps and metabolic control. *Diabetologia* 1994; 37 Suppl 2: S108-S111
29. **Hornquist JO, Wikby A, Andersson PO, Dufva AM:** Insulin-pen treatment, quality of life and metabolic control: retrospective intra-group evaluations. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1990; 10: 221-230.
30. **Kaufman FR, Halvorson M, Miller D, Mackenzie M, Fisher LK, Pitukcheewanont P:** Insulin pump therapy in type 1 pediatric patients: now and into the year 2000. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 1999; 15: 338-352.
31. **Lahtela JT, Mustonen J, Pasternack A:** Comparison of intraperitoneal and subcutaneous insulin administration on insulin sensitivity and serum lipids in type I diabetic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment. *Clin. Sci. Colch.* 1995; 88: 427-432.
32. **Meize GA:** Health locus of control and glycosylated haemoglobin concentration of implantable insulin pump recipients in Austria. *J Adv. Nurs.* 1990; 15: 804-807.
33. **Monti LD, Piatti PM, Home PD, Tomson C, Alberti KG:** The effect of intraperitoneal insulin delivery on carbohydrate metabolism in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1992; 15: 237-244.
34. **Nathan DM, Dunn FL, Bruch J, et al:** Postprandial insulin profiles with implantable pump therapy may explain decreased frequency of severe hypoglycemia, compared with intensive subcutaneous regimens, in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Am J Med* 1996; 100: 412-417.
35. **Pinget M, Jeandidier N:** Long term safety and efficacy of intraperitoneal insulin infusion by means of implantable pumps. *Horm. Metab. Res.* 1998; 30: 475-486.
36. **Pitt HA, Saudek CD, Zacur HA:** Long-term intraperitoneal insulin delivery. *Ann. Surg.* 1992; 216: 483-491.
37. **Renard E, Bringer J, Jacques AD, et al:** Complications of the pump pocket may represent a significant cause of incidents with implanted systems for intraperitoneal insulin delivery. *Diabetes Care* 1994; 17: 1064-1066.
38. **Renard E, Bouteleau S, Jacques AD, et al:** Insulin underdelivery from implanted pumps using peritoneal route. Determinant role of insulin pump compatibility. *Diabetes Care* 1996; 19: 812-817.
39. **Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC, et al:** Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group [see comments]. *Diabetes Care* 1998; 21: 1146-1153.
40. **Rubin RR, Peyrot M:** Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 1999; 15: 205-218.

41. **Scavini M, Pincelli AI, Cruciani C, et al:** Influence of meal ingestion on insulin profiles following intraperitoneal delivery. *Metabolism* 1993; 42: 1013-1016.
42. **Scavini M, Reich S, Eaton RP, Charles MA, Dunn FL:** Use of an integrated sideport for diagnosis and management of decreased flow rates in a programmable implanted insulin delivery system. *Implantable Insulin Pump Trial Study Group. Artif. Organs* 1996; 20: 991-996.
43. **Scavini M, Hammarberg B, Dosio F, et al:** A method for assessing catheter patency in implanted pumps for long-term intraperitoneal insulin delivery. *Artif. Organs* 1997; 21: 405-408.
44. **Scavini M, Galli L, Reich S, Eaton RP, Charles MA, Dunn FL:** Catheter survival during long-term insulin therapy with an implanted programmable pump. *The Implantable Insulin Pump Trial Study Group. Diabetes Care* 1997; 20: 610-613.
45. **Selam JL, Micossi P, Dunn FL, Nathan DM:** Clinical trial of programmable implantable insulin pump for type I diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 877-885.
46. **Selam JL, Kashyap ML, Gupta AK, et al:** Alterations in reverse cholesterol transport associated with programmable implantable intraperitoneal insulin delivery. *Metabolism* 1994; 43: 665-669.
47. **Shen W, Kotsanos JG, Huster WJ, Mathias SD, Andrejasich CM, Patrick DL:** Development and validation of the Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire. *Med Care* 1999; 37: AS45-AS66
48. **Wu SY, Sainfort F, Tomar RH, et al:** Development and application of a model to estimate the impact of type 1 diabetes on health-related quality of life. *Diabetes Care* 1998; 21: 725-731.
49. **Hotta SS, Adams D.** Reassessment of External Insulin Infusion Pumps. *Health Technology Assessment Report*, 1990, n.º 9, July 1991. DHHS Publication n.º AHCPR 91-0030.





