

Diabetes tipo 1 en la edad pediátrica: insulino-terapia

Raquel Barrio Castellanos⁽¹⁾, Purificación Ros Pérez⁽²⁾

⁽¹⁾Diabetóloga pediátrica. Directora del Comité Editorial de *Diabetes de la SED*. Clínica Dialibre. Madrid

⁽²⁾Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Sección de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

Barrio Castellanos R, Ros Pérez P. Diabetes tipo 1 en la edad pediátrica: insulino-terapia. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;1:77-89.



RESUMEN

La diabetes tipo 1 (DM1), enfermedad crónica de etiología autoinmune, se caracteriza por un déficit marcado de insulina debido a la pérdida de células β -pancreáticas, que causa hiperglucemia crónica. Así, los pacientes con DM1 dependen de la administración de insulina exógena bien con pauta de múltiple dosis o bien con sistema de infusión subcutánea continua de insulina (bombas de insulina). No se recomiendan las mezclas fijas de insulina en la edad pediátrica. Aunque las nuevas aproximaciones al tratamiento insulínico y el control glucémico tales como el sistema de infusión subcutánea continua de insulina, la monitorización continua de la glucosa y los sistemas híbridos de asa cerrada están suponiendo avances importantes, tanto la hipoglucemia como la variabilidad glucémica siguen siendo factores limitantes. Por ello, se están desarrollando nuevas insulinas, extendiendo la duración de los análogos de acción prolongada y acortando el pico de los análogos de acción rápida. Además de la insulina glargina y detemir (ambas en dosis de 100 U/ml), el desarrollo reciente de nuevas insulinas basales tales como degludec en dosis de 100 y 200 U/ml o nuevas presentaciones como la glargina en dosis de 300 U/ml (aprobada solo en >18 años), han demostrado perfiles más próximos a los fisiológicos, con duraciones superiores a 24 horas y mejoría de la variabilidad de acción en cada paciente. Por otra parte, la búsqueda de insulinas de acción más rápida (*faster aspart*) constituyen un foco de estudio en la actualidad para ampliar su indicación a la edad pediátrica. Todo ello tiene beneficios clínicos, como son niveles más constantes de insulina, la disminución de las hipoglucemias y una mayor flexibilidad en el horario de administración. La evidencia clínica destaca la educación diabetológica estructurada como pilar fundamental para el uso de cualquier régimen de insulina. En esta revisión ofrecemos una visión

general de los avances en el manejo de la DM1 en la edad pediátrica y la adolescencia, centrada en las nuevas insulinas y las vías de administración y monitorización de la glucosa.

Palabras clave: diabetes *mellitus* tipo 1; insulina; bomba de insulina; monitorización continua de glucosa; edad pediátrica.

Pediatric type 1 diabetes: insulin therapy

ABSTRACT

Type 1 diabetes is a chronic autoimmune disease characterized by insulin deficiency due to pancreatic β -cell loss and leads to hyperglycemia. The patients depend on lifelong insulin injections; novel approaches to insulin treatment, such as insulin pumps, continuous glucose monitoring and hybrid closed-loop systems, are in development. The methods of replacing insulin have improved throughout the decades, but hypoglycemia is still the limiting factor for many individuals with diabetes. New insulins are being developed. Extending the duration of action of basal insulins and shortening the peak of fast-acting insulins may have advantages for individuals with diabetes. Beside insulin glargine 100 units/ml and detemir, recently developed others basal insulins (insulin glargine 300 U/ml, and insulin degludec 100 U/ml and 200 U/ml) that have a pharmacokinetic and pharmacodynamics profiles closer to the physiologic profile of endogenous basal insulin owing to a more evenly distributed, predictable and prolonged time-action profile that exceeds 24 hours and improved within-patient variability in glucose-lowering effect. They have clinical benefits for patients with type 1, such as more consistent insulin levels in the blood over 24 hours, lower intra-patient variability, a reduced risk of nocturnal hypoglycemia, and more flexibility in dosing time. Premixed insulins are not recommended for pediatric use. Daily insulin dosage varies greatly between individuals and changes over time. Whatever insulin regimen is chosen, it must be supported by comprehensive education. In this review, we provide an overview of the recent advances in T1D management focusing on novel insulin preparations, ways of insulin administration and glucose monitoring.

Key words: type 1 diabetes *mellitus*; insulin; continuous subcutaneous insulin infusion; continuous glucose monitoring; pediatric age.

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) es la forma más frecuente de diabetes en la edad pediátrica y constituye una de las patologías crónicas más prevalentes. Se caracteriza por la existencia de hiperglucemia crónica (en ayunas y posingesta) secundaria a una deficiente secreción de

la insulina. Su etiología es fundamentalmente de naturaleza autoinmune, en la que juegan un papel importante tanto los factores ambientales como genéticos, que causan evolutivamente la destrucción progresiva de las células β y, en último término, un déficit grave de insulina. Está ligada a ciertos haplotipos HLA DR y DQ que confieren un alto riesgo para de-

sarrollarla¹. Su incidencia varía mucho en las distintas partes del mundo y en los distintos grupos étnicos y está aumentado del 2 al 4%, en general en Europa².

Los niños y adolescentes con DM1 requieren indefectiblemente una terapia con insulina para sobrevivir, que es uno de los elementos necesarios para su tratamiento. El estudio del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) en 1993³ puso en evidencia, de forma definitiva, la relación inversa entre el estrecho control metabólico (tratamiento intensivo) y el desarrollo de complicaciones crónicas de la diabetes tanto micro- como macrovasculares. Treinta años después, el estudio EDIC demostró además los beneficios clínicos a largo plazo (“memoria metabólica”) del tratamiento intensivo instaurado a edades tempranas tras el diagnóstico, enfatizando la importancia y el impacto del grado de control en los primeros años de tratamiento como variable independiente. A partir de entonces comienza una nueva era de la terapia insulínica que incluye el desarrollo de insulinas más purificadas y humanas, así como la disponibilidad de análogos de insulina tanto de acción rápida como prolongada, caracterizados con un perfil de acción más fisiológico. Así mismo, se van optimizando las pautas de insulino terapia tendiéndose a la utilización de patrones más fisiológicos como el régimen basal/bolos con múltiples dosis de insulina (MDI) o con sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI).

Más recientemente, los avances tecnológicos de las últimas décadas han hecho posible el desarrollo de sistemas de monitorización subcutánea continua de glucosa (MCG)^{4,5} que, junto con la ISCI⁶, han permitido la aparición de nuevas posibilidades terapéuticas como los sistemas integrados con parada de la infusión de insulina por

predicción de hipoglucemia⁷ y los sistemas híbridos de ajuste automático de la insulina, tanto ante la hipoglucemia como ante la hiperglucemia, en los que todavía el paciente tiene que actuar introduciendo los datos de la ingesta⁸. Estos últimos sistemas ya están comercializados en EE. UU. (MiniMed 670, Medtronic) desde septiembre de 2016, han sido aprobados también por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y en España están disponibles desde el inicio de 2019 para mayores de 7 años y una dosis superior a 8 unidades de insulina al día. En la actualidad, los sistemas de asa cerrada sin participación del paciente están todavía en fases de ensayos clínicos, con resultados prometedores⁹.

A pesar de estos avances, el manejo de la DM1 en la edad pediátrica sigue siendo un reto. Se requiere un amplio arsenal de conocimientos por parte del paciente y la familia, así como una motivación continua que debe ser proporcionada por un equipo diabetológico experto y multidisciplinar, para conseguir un buen control de la diabetes a lo largo de toda la vida. Para ello se precisa también un tratamiento individualizado, adaptado a las diferentes circunstancias del paciente (edad, estadio puberal, patología asociada, etc.), a sus características sociales y culturales, y a su propia percepción y objetivos en relación con la diabetes.

2. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El principal objetivo del tratamiento es conseguir un control metabólico óptimo; es decir, obtener unas glucemias próximas a la normalidad evitando las hipoglucemias. Para ello, hay que administrar la insulina de manera que controle la glucemia de un modo semejante a lo que ocurre en un sujeto sin diabetes. Esto es difícil

de conseguir con las insulinas disponibles en la actualidad. No obstante, si se emplean pautas con MDI o ISCI, se posibilita un mejor ajuste a las necesidades del paciente a lo largo del día.

Además de garantizar un crecimiento y desarrollo adecuados y obtener una buena calidad de vida, el objetivo final de este tratamiento es prevenir las complicaciones crónicas de la diabetes, a través un adecuado control metabólico.

Los objetivos glucémicos deben ser individualizados para cada paciente según la edad y sus características; sin embargo y, en términos generales, se aconseja mantener una glucemia en ayunas y antes de las comidas entre 90 y 130 mg/dl; entre 100 y 180 mg/dl una a dos horas posingesta y, superior a 100 mg/dl a las tres de la madrugada, siguiendo los criterios de la American Diabetes Association (ADA) de 2018¹⁰ o muy próximos, si utilizamos los criterios de la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) de 2018¹¹ (Tabla 1), además de conseguir un nivel de HbA1c inferior a 7% en toda la edad pediátrica; un objetivo <6,5% puede ser adecuado si se puede obtener sin excesiva hipoglucemia.

Hoy en día, tras los consensos de las distintas sociedades relacionadas con la diabetes sobre la valoración de los datos aportados por la MCG, analizamos en cada descarga diferentes indicadores del grado de control metabólico, como son¹²:

1. La media de glucemia y desviación estándar que nos permiten calcular el coeficiente de variación estimando el grado de variabilidad glucémica; este debe ser inferior al 36% para considerar una diabetes como estable.
2. La glucemia media que debe ser inferior a 155 mg/dl.

3. El porcentaje del tiempo en rango (70-180 mg/dl), considerándose adecuado si este es superior al 70%.
4. El porcentaje del tiempo en hipoglucemia grado 1 (54-70 mg/dl) con un objetivo inferior al 5%, así como en hipoglucemia clínicamente significativa (<54 mg/dl), que no deberíamos tener ninguna.
5. El porcentaje del tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl, que no debe ser superior al 25%. Además, el porcentaje del tiempo en hiperglucemia >250 mg/dl no debería estar presente. Hay que destacar que algunos de estos criterios y objetivos, aunque deseables, no están totalmente consensuados en la actualidad.

Tabla 1. Objetivos glucémicos en la diabetes tipo 1 en edad pediátrica (ISPAD)¹¹. Objetivos individualizados, tan próximos a la normalidad como sea posible evitando riesgo de hipoglucemias graves o frecuentes.

Objetivos glucémicos 2018	NICE	ISPAD	ADA
Ayunas/preprandial			
mg/dl	70-126	70-130	90-130
mmol/l	4-7	4-7	5-7,2
2 h postprandial			
mg/dl	9-162	90-180	
mmol/l	5-9	5-10	
Al ir acostarse			
mg/dl	70-126	80-140	90-150
mmol/l	4-7	4,4-7,8	5-8,3
HbA1c			
(%)	< 6,5	7	7,5
mmol/mol	48	53	58

ADA: American Diabetes Association; ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

3. INSULINOTERAPIA

La insulino-terapia es uno de los pilares básicos del tratamiento y el objetivo es remedar la secreción fisiológica de insulina. Hoy en día, la MCG permite ver mejor el perfil de acción de la insulina y las necesidades de cada paciente ayudando a conseguir un control óptimo de la diabetes.

La célula β del páncreas consigue un balance adecuado del metabolismo hidrocabonado, con un ajuste estrecho entre la secreción de insulina y los niveles de glucosa a través de una secreción continua de insulina entre comidas (secreción basal) que regula la salida de glucosa hepática y una secreción aguda en respuesta a los alimentos (secreción prandial). La respuesta rápida de la insulina a la ingesta es muy importante para la inhibición de la producción endógena de glucosa por el hígado, así como para la utilización de la glucosa, que limita la hiperglucemia posprandial. Debido a que el pico de incremento de la glucosa tras la ingesta se produce hacia los 60 minutos¹³ y el de los análogos de acción rápida habitualmente utilizados en la actualidad se consigue hacia los 90-120 minutos, hay que intentar que ambos picos coincidan lo que se logra esperando de 15 a 20 minutos tras la administración de insulina hasta la ingesta.

Antes de los resultados del DCCT, el obstáculo más importante para intentar un control estricto de la glucemia era la falta de certeza sobre los beneficios del tratamiento intensivo. El DCCT y su seguimiento, el estudio DCCT-EDIC, han demostrado claramente la importancia de mantener un control glucémico cercano a la normalidad para evitar o retrasar las complicaciones tanto micro- como macrovasculares de

la DM1, apoyando las ventajas del tratamiento intensivo instaurado precozmente tras el diagnóstico. En la actualidad, la utilización de análogos de insulina de acción rápida y retardada, con una farmacocinética más fisiológica, la posibilidad de utilizar sistemas de MCG y el uso de ISCI hacen que la relación riesgo/beneficio del tratamiento intensivo sea más favorable que cuando se realizó el estudio del DCCT.

Hay que señalar, como se comentaba inicialmente, que incluso pequeñas mejorías en la HbA1c tienen repercusión clínica a largo plazo en el desarrollo de complicaciones en cualquier edad, pero fundamentalmente desde las fases tempranas de la enfermedad, llegándose a acuñar el término de “memoria metabólica” para describir dicho fenómeno protector. Aunque los niños prepuberales no participaron en el estudio del DCCT, otros estudios posteriores han demostrado que los pacientes pediátricos se benefician también del tratamiento intensivo sin incremento del riesgo de hipoglucemias y, por lo tanto, debe implantarse desde el inicio de la enfermedad. Esto es especialmente difícil en los primeros años de la vida, caracterizados por una gran variabilidad en los requerimientos diarios debido a patrones erráticos y poco pre- visibles y enfermedades intercurrentes, entre otros¹⁴. En cualquier caso, el tratamiento con insulina debe comenzarse lo antes posible tras diagnóstico (habitualmente dentro de las 6 horas si hay cetosis) para prevenir la descompensación metabólica y la cetoacidosis diabética (CAD).

En la actualidad, además del efecto positivo de mantener unos niveles adecuados de HbA1c como exponente del nivel medio de glucemia de los 2-3 meses previos, se da una gran importancia a la variabilidad glucémica, que parece

jugar un papel clave en el riesgo de hipoglucemia y en la génesis y evolución de las complicaciones crónicas de la DM.

Para un tratamiento adecuado (que debe ser eficaz y seguro) se precisa contar con insulinas que se ajusten lo más posible a la secreción fisiológica para evitar las hiperglucemias posprandiales, así como las hipoglucemias tardías. Para conseguir los objetivos, además de mejorar la pauta insulínica, como ya hemos apuntado anteriormente, hay que realizar una educación diabetológica estructurada capaz de entrenar a los pacientes en el autocontrol, individualizando los objetivos, y manteniendo al mismo tiempo un alto grado de motivación.

La estrategia actual, más ampliamente utilizada en nuestro medio, del tratamiento de la DM1 en la edad pediátrica es el régimen basal/bolo, ya que permite una mejor aproximación al patrón fisiológico de la secreción de insulina. Los requerimientos basales se cubren con los análogos de insulina de acción prolongada (o con análogo de insulina de acción rápida en el tratamiento con ISCI) y para evitar la hiperglucemia posprandial hay que administrar análogos de insulina de acción rápida antes de cada ingesta¹⁵. En un futuro muy próximo contaremos con análogos de acción ultrarrápida (*faster insulins*), lo que hará que ya no sea necesario esperar 15-20 minutos entre administración de

insulina e ingesta. Este último tipo de insulina inicia su absorción en unos 5 minutos.

3.1. Tipos de insulina

Las insulinas utilizadas en España son insulinas humanas, menos inmunogénicas que la de origen animal, obtenidas por técnicas de ADN recombinante (Tabla 2). El perfil y tiempo de acción de la mayoría de las insulinas es dosis-dependiente; esto es, con dosis más pequeñas el pico es más precoz y la duración más corta. Hay evidencias de que estas variaciones son menos pronunciadas en los análogos de acción rápida.

3.1.1. Insulinas de acción rápida

La **insulina de acción rápida o regular** (Actrapid®) tiene un inicio tardío de su acción (30-45 minutos) y un pico y duración prologada (5-6 horas), por lo que no remeda la secreción fisiológica de insulina. En la actualidad, en nuestro país, solo se utiliza para su administración intravenosa en la CAD por ser más barata que los análogos y de igual eficacia administrada en perfusión continua intravenosa.

Los **análogos de acción rápida** (AAR) de insulina humana, obtenidos también por la técnica de ADN recombinante, evitan parte de los inconvenientes de la insulina regular y consiguen un

Tabla 2. Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los distintos análogos de insulina¹⁶

Tipo	AAR (lispro)	AAR (aspártico)	AAR (glulisina)	AAP (glargina)	AAP (detemir)	APP (degludec)
Inicio acción (minutos)	15-20	15-20	15-20	120-240	60-120	30-90
Pico acción (horas)	1-3	1-3	1-3	Poco pico	Poco pico	Sin pico
Duración (horas)	3-5	3-5	3-5	22-24	12-20	42 h

AAR: análogo de acción rápida; AAP: análogo de acción prolongado; APP: análogo de acción ultraprolongado.

perfil de acción más fisiológico. Su perfil de absorción es más rápido y su tiempo de acción más corto mejorando las glucemias posprandiales (Tabla 2).

En la actualidad, contamos con tres tipos de AAR: la insulina lispro (Humalog®), la aspart (Novorapid®) y la glulisina (Apidra®), que comparten propiedades farmacocinéticas, con perfil de acción superponible, a pesar de tener diferentes propiedades químicas (Tabla 2). Por todo ello, el AAR es una buena insulina para la administración preprandial, para corregir las hiperglucemias accidentales y para el manejo de la cetosis en el paciente pediátrico ambulatorio¹⁶. No obstante, en caso de administración intravenosa, como ocurre en la CAD, los AAR no son superiores a la insulina regular y su coste es algo superior. Por otra parte, la mejoría en el control de la glucemia posprandial, obtenida con los análogos de acción rápida, solo se traduce en una mejoría del control metabólico si se acompaña, como es lógico, de una sustitución adecuada de la insulinemia basal, lo que requiere un conocimiento profundo de las distintas necesidades basales dependiendo del perfil del paciente; esto puede hacerse con ISCI o análogos de insulina de acción prolongada.

Con los AAR, el momento óptimo de administración es 15-20 minutos antes de la ingesta, excepto que la glucemia sea inferior a 80 mg/dl, en cuyo caso hay que administrarla con la ingesta para evitar el riesgo de hipoglucemia precoz. En caso de hiperglucemia, hay que esperar más tiempo del habitual, de manera proporcional al grado de esta. En los niños muy pequeños, con los nuevos puertos de administración de insulina, es posible administrar una dosis pequeña de los AAR antes de la ingesta y el resto al final de la misma, según lo que hayan

comido, lo que ayuda a evitar hipoglucemias. Si se utiliza ISCI, los bolos pueden administrarse de manera fraccionada a lo largo de la ingesta con lo que denominamos multibolos.

La **insulina ultrarápida** (Insulina Fiasp®)¹⁷ es una nueva formulación de la insulina aspart que contiene dos excipientes adicionales: nicotinamida y arginina. Se absorbe más rápidamente y produce una exposición más precoz de la insulina, con un mayor descenso de la glucosa en DM1 comparado con la insulina aspart, por lo que se asemeja mejor a la insulina liberada por el páncreas ante la ingesta, consiguiendo un menor incremento de la glucosa tras la ingesta. Esta insulina cubre más adecuadamente el rápido incremento de insulina que precisa la ingesta y puede ser particularmente útil en las bombas de insulina y en el asa cerrada. Esta insulina aparece en sangre unos 2,5 minutos después de la administración. El tiempo transcurrido hasta alcanzar el 50% de la concentración máxima es 9 minutos inferior con *faster aspart* (Fiasp®) en comparación con insulina aspart. Además, en los primeros 15 minutos, la insulina disponible es cuatro veces mayor y, en los siguientes 15 minutos, dos veces mayor. La capacidad máxima de disminuir la glucosa de la insulina Fiasp®, lo que llamamos su efecto hipoglucemiante, se produce entre 1 y 3 horas tras la inyección. El efecto hipoglucemiante total de Fiasp y NovoRapid es comparable. No obstante, de momento, dicha formulación solo está aprobada para pacientes mayores de 18 años con DM1 o DM2.

3.1.2. Insulinas de acción prolongada

El candidato ideal para ser empleado como insulina basal sería un preparado sin pico de acción, con larga duración, que pudiera imitar la

secreción de insulina interprandial y nocturna de los sujetos sin diabetes y que, además, tuviera una absorción subcutánea reproducible. En la actualidad utilizamos diversos análogos de acción prolongada con diferentes modos de acción y duración, entre ellos¹⁸ la insulina glargina, la insulina detemir y la insulina degludec (Tabla 2).

La **insulina glargina** (Lantus®) fue aprobada en el año 2000. Cuando se inyecta por vía subcutánea forma un microprecipitado al pH fisiológico del tejido celular subcutáneo. Debido a esta estabilidad, la absorción de la insulina glargina se retrasa y dura más tiempo, proporcionando un aporte más constante de insulina, que remedia mejor la secreción basal de la persona sin diabetes en el estado posabsortivo. Los estudios con *clamp* euglucémico muestran que el momento del inicio de su actividad se produce hacia las 2 horas y tiene una duración de unas 22 horas, con un pequeño pico hacia las 6-8 horas. No obstante, su variabilidad es cercana al 20%.

Aunque se postula que la insulina glargina tiene poco pico, en la práctica hay un mayor riesgo de hipoglucemia hacia las 6-8 horas tras su administración. En nuestra experiencia, concordante con la de otros autores, muchos niños con DM1, sobre todo los más pequeños, tuvieron que administrarse la insulina glargina por la mañana o al mediodía en vez de en el momento de irse a la cama para evitar la hipoglucemia nocturna. En la actualidad, un cambio en la concentración de esta insulina (300 U/ml en vez de 100 U/ml) ha conseguido un perfil de acción más plano, prolongando su duración durante más de 24 horas sin que ello incremente su potencia de acción (Toujeo®). De hecho, algunos estudios realizados en adultos apun-

tan a que puede necesitarse un incremento de la dosis de dicha insulina de un 10-15% para conseguir un control glucémico similar a la Lantus®. No obstante, en el momento actual se carecen de datos en la edad pediátrica y no se ha establecido la seguridad y eficacia de Toujeo® en menores de 18 años.

La **insulina detemir** (Levemir®) es otro análogo de acción prolongada cuya vida media es de unas 12 horas, aunque su duración aumenta al incrementar la dosis utilizada hasta unas 18-20 horas. Tiene poco pico y menor variabilidad de absorción que la insulina glargina. Al ser administrada cada 12 horas, permite adaptarse mejor a las diferentes necesidades de insulina basal del día y de la noche, característica que la hace muy útil en la edad pediátrica. No obstante, hay que destacar que tiene menos actividad (aproximadamente un 20%) que otras insulinas.

3.1.3. Preparaciones premezcladas

Aunque existen preparaciones premezcladas de insulina que pueden utilizarse en casos concretos de mala adherencia al tratamiento o problemas psicosociales, no constituyen una alternativa válida en un entorno apropiado en el que debe predominar una adecuada optimización del tratamiento. Sus inconvenientes incluyen una falta de flexibilidad en cuanto al régimen de vida e ingesta, así como una falta de reproducción del patrón de secreción fisiológica en la vida real.

La **insulina degludec** (Tresiba®), aprobada en 2015 para uso en pacientes pediátricos entre 1 y 17 años, es un nuevo análogo de insulina basal de nueva generación con un perfil farmacocinético y farmacodinámico plano y duración

ultraprolongada (vida media de más de 25 horas y duración de acción de más de 42 horas), lo que da flexibilidad en su horario de administración de un día a otro. Algunas ventajas observadas con la insulina degludec son la reducción significativa de hiperglucemia con cetosis sin diferencias en cuanto a la tasa de hipoglucemias global cuando se compara con la insulina detemir.

3.2. Necesidades de insulina

La dosis correcta de insulina es la que permite conseguir el mejor control glucémico sin hipoglucemias graves ni frecuentes, junto a un adecuado crecimiento y desarrollo. El ajuste de la dosis de insulina es necesario hasta conseguir tener las glucemias dentro de los objetivos individuales, sin grandes variabilidades glucémicas y con una adecuada HbA1c.

Al diagnóstico de la enfermedad, la pauta de insulina dependerá de la manera en que ha debutado la diabetes. Si existe cetosis o CAD, la insulina debe administrarse en perfusión intravenosa continua a la dosis inicial de 0,1 UI/kg/hora de insulina regular o en el niño más pequeño 0,05 UI/kg/hora. En la actualidad, en esta fase, se tienden a utilizar pautas terapéuticas agresivas que ayudan a mejorar la función de las células β -residuales, lo que facilita la aparición y prolongación de la fase de remisión de la diabetes y el mejor control posterior de la enfermedad. En caso de no existir cetosis puede iniciarse el tratamiento con análogos de acción rápida subcutáneos a una dosis entre 0,2 y 0,3 UI/kg repetidas cada 2-3 horas y adaptada a las glucemias capilares o a los niveles de glucosa de la MCG. Luego se pasa a la pauta de MDI.

En los distintos estadios, la dosificación suele ser:

- Durante la fase de remisión, $<0,5$ UI/kg/día. Los prepuberales (fuera de la fase de remisión) requieren 0,7-1,0 UI/kg/día.
- Durante la pubertad los requerimientos aumentan y suelen ser >1 UI/kg/día y después de la pubertad las necesidades de insulina disminuyen hasta 0,75 UI/kg/día. Este hecho debe tenerse en cuenta y disminuir la dosis de insulina para evitar la sobreinsulinización y el sobrepeso.

En general, el tratamiento insulínico requiere modificaciones frecuentes, ya que las necesidades varían, entre otras circunstancias, con el crecimiento, el ejercicio, la ingesta, las enfermedades, la actividad diaria y las emociones. Con frecuencia se aprecian también variaciones de los requerimientos de insulina durante el ciclo menstrual.

3.3. Pautas de insulina

Ningún régimen reproduce satisfactoriamente la fisiología normal de la secreción de la insulina. La dosis diaria de insulina varía mucho, no solo entre individuos sino también en un mismo individuo, y cambia con el tiempo. Aunque existen distintas pautas, alguna de ellas con indicación en fases iniciales de la DM1 con buena reserva pancreática, nos vamos a restringir al régimen basal-bolo que es el más utilizado en la actualidad en todas las fases de la diabetes. Al igual que cualquier otra pauta, se requiere un control glucémico regular y replantearse con frecuencia la dosis. En general, por franjas etarias, las pautas más aceptadas son:

- Los menores de 6 años están controlados con dosis de AAR antes de las cuatro principales comidas y detemir en una o dos dosis

(a veces no precisan al inicio dosis de levemir durante el día). En los niños más pequeños se ha demostrado que necesitan más insulina basal hacia la medianoche, disminuyendo en el amanecer (fenómeno antialba). Por lo que a veces se precisa administrar AAR a las 2 horas de la cena.

- Los mayores de 6 años y adolescentes, en la actualidad, utilizan dos dosis de insulina de temir (desayuno y cena) o, menos frecuentemente, una dosis de insulina glargina antes de la cena, junto con el AAR antes de cada ingesta. En algún paciente con ejercicio regular y patrón de vida regular, sin muchos cambios de actividad en los diferentes días, se puede utilizar como insulina basal la insulina degludec, sabiendo que los cambios de dosis tardan casi dos días en evidenciarse.

El adolescente con fenómeno del alba (tendencia a hiperglucemia a partir de las 05:00 horas), con frecuencia necesita análogo de acción rápida a esa hora para alcanzar unos niveles adecuados de glucemia al levantarse. Este mecanismo, aunque puede existir en otras edades, es más potente durante la pubertad y se debe a un incremento en la secreción de hormona del crecimiento, a la mayor resistencia a la acción a la insulina en ese periodo de tiempo y al incremento en la producción hepática de glucosa. En general, la insulina basal supone menos del 50% de las necesidades diarias de insulina, aunque, lógicamente, depende mucho de la ingesta de hidratos de carbono del paciente.

Otra opción terapéutica es la utilización de ISCI¹⁹. Es la mejor manera de aproximarnos al perfil fisiológico de la insulina. Los AAR se inyectan por vía subcutánea con unas tasas basales preprogramadas y con bolos que se admi-

nistran tanto para cubrir la ingesta de hidratos de carbono (también de grasas y proteínas; unidad grasa/proteína) como para corregir las hiperglucemias accidentales (bolos correctores). Es una buena alternativa de tratamiento en pacientes motivados y con formación.

Entre las indicaciones fundamentales se incluyen: mejorar el control glucémico, la existencia de hipoglucemias graves, desapercibidas, nocturnas o frecuentes, así como un importante fenómeno del alba/antialba, entre otros. Numerosas experiencias han demostrado su eficacia también en la edad pediátrica²⁰, con el consiguiente incremento llamativo en el número de pacientes pediátricos tratados con ISCI en los últimos años, sobre todo en EE. UU. No obstante, las bombas de insulina no miden la glucemia ni modifican ellas mismas la insulina; los pacientes deben realizar los ajustes de acuerdo con las glucemias capilares, que deben monitorizar de manera frecuente o, en caso de asociar MCG, de acuerdo no solo con las glucemias sino también con las previsiones o tendencias. Con este tipo de tratamiento se ha evidenciado mayor estabilidad de la glucemia, HbA1c más baja y menor requerimiento de insulina sin incremento en la frecuencia de hipoglucemia.

3.4. Ajustes de la dosis de insulina

En el régimen basal-bolo, para el cálculo de la insulina para cubrir la ingesta (bolo prandial) hay que basarse en la glucemia antes y 1-2 horas después de esta, teniendo en cuenta el número de raciones de hidratos de carbono que se van a tomar. Hay que utilizar la ratio de insulina por cada ración de hidrato de carbono a ingerir (otros lo expresan como gramos de hidratos de carbono por unidad de insulina), la cual es variable a lo largo del día y mayor en el

desayuno. En caso de que en ese momento la glucemia esté fuera de los objetivos, hay que corregirlo utilizando el índice de sensibilidad o factor de corrección, que se calcula dividiendo 1700 entre todas las dosis de insulina utilizadas, habitualmente, en las 24 horas. Este factor de corrección refleja la sensibilidad de cada individuo, en un momento dado, a la insulina; esto es, estima el descenso esperable de la glucemia en mg/dl en respuesta a 1 U de AAR. La dosis de suplemento de insulina se calculará dividiendo el exceso de glucemia (glucemia real - glucemia deseada en mg/dl) entre el factor de corrección. Cuando se utiliza ISCI, las bombas llevan un calculador que utiliza los datos introducidos por el paciente. Es importante valorar el remanente de insulina de una dosis anterior para evitar el riesgo de hipoglucemia por acúmulo de esta. En la actualidad, se considera que los AAR su duración es superior a 4 horas, aunque su máximo efecto se produce en las 2 primeras horas.

En el cálculo de las necesidades nocturnas (insulina basal nocturna), para el ajuste de la insulina en ayunas, si esta está por encima del objetivo hay que incrementar el análogo de acción prolongada de la noche (asegurándose que durante la misma no se hacen hipoglucemias). El ajuste del análogo de acción prolongada durante el día y en las primeras fases de la noche se valorarán a través de las glucemias a partir de 4 horas después de la insulina prandial. No obstante, siempre hay que tener en cuenta que las necesidades de insulina varían según la actividad, cambios de ingesta y en los días de enfermedad.

3.5. Suplementos de insulina

En caso de hiperglucemias esporádicas lo ideal es utilizar como suplemento AAR, ya que normaliza más velozmente la glucemia y al ser

menor su duración obliga a una vigilancia durante periodos de tiempo más cortos. Siempre que pongamos suplementos de insulina hay que monitorizar la glucemia a las dos horas. La dosis hay que individualizarla según edad, estadio de la enfermedad, existencia o no de cetosis y grado de hiperglucemia utilizando el Factor de Corrección. Una recomendación general es que la glucemia no debe disminuirse a un ritmo superior a 100 mg/dl por hora.

3.6. Complicaciones del tratamiento insulínico

El mayor problema del tratamiento insulínico intensivo consiste en el aumento del riesgo de las hipoglucemias graves. En el DCCT se observó que estas triplicaban su frecuencia, aunque en la experiencia europea con tratamiento intensivo, la frecuencia de hipoglucemias es menor. Se ha demostrado que las hipoglucemias repetidas ocasionan la pérdida de respuesta contrarreguladora ante nuevas hipoglucemias y aumentan el umbral glucémico para poner en marcha dicha respuesta (hipoglucemias “desapercibidas”), lo que las hace más peligrosas. Los últimos estudios han puesto de manifiesto que el tratamiento intensivo, con un cuidado intensivo en evitar las hipoglucemias, permite disminuir la incidencia de estas al tiempo que se mantiene un buen control glucémico, con niveles de HbA1c en el rango preconizado por el DCCT para prevenir o retrasar las complicaciones microvasculares.

Otro de los efectos secundarios del tratamiento intensivo puede ser el aumento de peso; para evitarlo hay que controlar la ingesta, en especial en las adolescentes con diabetes.

En conclusión: el objetivo del tratamiento insulínico es un reemplazamiento de insulina

remedando la secreción fisiológica de la misma, para conseguir un óptimo control glucémico. Las pautas de tratamiento preferibles son basal/bolo con MDI (análogo basal/AAR) o ISCI con análogos de insulina de acción rápida. Para conseguir estos objetivos se precisa una educación diabetológica reglada y una supervisión frecuente por parte del equipo diabetológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, *et al.* Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Mar 30;3:17016.
2. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young – a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:161-75.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329:977-86.
4. Taddeo RL, Moser JT, Minnock PP. Continuous glucose monitoring in pediatrics: the gap between potential benefits and the reality of utility. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017 Jun;14(Suppl 2): 435-40.
5. Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, Piccinno E, Rabbone I, Toni S, *et al.* Recommendations for the use of sensor-augmented pumps with predictive low-glucose suspend features in children: the importance of education. *Pediatr Diabetes.* 2017 Dec;18(8):883-889.
6. Adolfsson P, Ziegler R, Hanas R. Continuous subcutaneous insulin infusion: special needs for children. *Pediatr Diabetes.* 2017 Jun;18(4):255-61.
7. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, *et al.* International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2017;40:1631-40.
8. Messer LH, Forlenza GP, Sherr JL, Wadwa RP, Buckingham BA, Weinzimer SA, *et al.* Optimizing hybrid closed-loop therapy in adolescents and emerging adults using the MiniMed 670G System. *Diabetes Care.* 2018;41(4):789-96.
9. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jul;5(7):501-12.
10. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Children and adolescents standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S126-S136.
11. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018. Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(Suppl 27):105-14.
12. Wright LA, Hirsch IB. Metrics beyond hemoglobin A1C in diabetes management: time in range, hypoglycemia, and other parameters. *Diabetes Technol Ther.* 2017 May;19(S2):S16-S26.
13. Ceriello A. Targeting one-hour postmeal glucose: is it time for a paradigm switch in diabetes management? *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(9): 493-7.

14. Rearson M, Sullivan-Bolyai S. Management of type 1 diabetes in children in the first 5 years of life. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017;14(Suppl 2): 412-21.
15. Geyer MC, Rayner CK, Horowitz M, Couper JJ. Targeting postprandial glycaemia in children with diabetes: opportunities and challenges. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):766-74.
16. Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2014 Sep;15 Suppl 20:115-34.
17. Fath M, Danne T, Biester T, Erichsen L, Kordonouri O, Haahr H. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2017; 18:903-10.
18. Goldman J, Kapitza C, Pettus J, Heise T. Understanding how pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of basal analog insulins influence clinical practice. *Curr Med Res Opin.* 2017 Oct;33(10):1821-31.
19. Colino E, Álvarez MA, Carcavilla A, Alonso M, Ros P, Barrio R. Insulin dose adjustment when changing from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in the pediatric age. *Acta Diabetol.* 2010;47:1-6.
20. Pankowska E, Blazik M, Dzechciarz P, Spypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injections in children with type 1 diabetes a systematic review and metaanalysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes.* 2009;10:52-8.

