

# INSULINOTERAPIA EN LA DIABETES TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA

R Barrio Castellanos<sup>(1)</sup>, P Ros Pérez<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Diabetes Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

<sup>(2)</sup>Unidad de Diabetes Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda. Universidad Autónoma. Madrid.

---

Barrio Castellanos R, Ros Pérez P. Insulinoterapia en la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica.

Protoc diagn ter pediátr. 2011;1:1.65-75

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las patologías crónicas más frecuentes de la edad pediátrica. Se caracteriza por la existencia de hiperglucemia en ayunas y postingesta, y es secundaria a una deficiente secreción o acción de la insulina. La diabetes no es una enfermedad única, sino que engloba a un grupo heterogéneo de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono con distinto patrón genético, así como diferentes etiologías y mecanismos fisiopatológicos.

En la infancia predomina la diabetes tipo 1A, cuya incidencia varía mucho en las distintas partes del mundo y en los distintos grupos étnicos. Es una enfermedad de naturaleza autoinmune, en la que existe una infiltración linfocitaria de los islotes pancreáticos, acompañada por una destrucción progresiva de las células  $\beta$ , causando evolutivamente un déficit severo de insulina. Está ligada a ciertos haplotipos HLA DR y DQ que confieren un riesgo alto para desarrollarla.

Los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 requieren indefectiblemente una terapia con insulina para sobrevivir, siendo uno de los ele-

mentos necesarios para su tratamiento. Tras el descubrimiento de la insulina en 1921, se comenzaron a utilizar insulinas (porcinas o bovinas) en los pacientes con diabetes tipo 1, pero no fue hasta comienzos de los años 60 cuando se estableció una relación directa entre la pauta insulínica y el desarrollo de complicaciones. Posteriormente, el estudio del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) en 1993, puso en evidencia, de forma definitiva, la relación inversa entre el estrecho control metabólico (tratamiento intensivo) y el desarrollo de complicaciones microvasculares. A partir de entonces, comienza una nueva era de la terapia insulínica que incluye el desarrollo de insulinas más purificadas y humanas, la disponibilidad de análogos de insulina tanto de acción rápida como lenta, caracterizados con un perfil de acción más fisiológico. Así mismo, se van optimizando las pautas de insulinoterapia tendiéndose a patrones más fisiológicos como la pauta basal/bolos y el desarrollo de los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). Más recientemente, el desarrollo tecnológico ha hecho posible el desarrollo de sistemas de monitorización subcutánea continua de glucosa (SMCG) que, junto con ISCI, han permitido el desarrollo del denominado sistema de “asa

cerrada o semicerrada”, todavía en fase de investigación clínica.

## 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 aportar 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 con las que se cuenta en la actualidad. No obstante, si se emplean múltiples dosis de insulina (MDI) o sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), se posibilita un mejor ajuste de la dosis 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 de ser individualizados para cada paciente según la edad y características; sin embargo y, en términos ge-

nerales, se aconseja mantener una glucemia en ayunas y antes de las comidas entre 80 y 140 mg/dl; entre 100 y 180 mg/dl dos horas postingesta y, superior a 100 mg/dl a las tres de la madrugada (tabla 1).

## INSULINOTERAPIA

La célula  $\beta$  del páncreas consigue un balance adecuado del metabolismo hidrocarbonado 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) 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, limitando la hiperglucemia postprandial. La insulinoterapia es uno de los pilares básicos del tratamiento y el objetivo es remedar su secreción fisiológica.

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 el DCCT-EDIC Study Group han demostrado claramente la importancia de mantener

**Tabla 1.** Objetivos del tratamiento según la International Society Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2009.

	Ideales	Óptimos	Subóptimos	Alto riesgo
GC basal y preprandial (mg/dl)	65-100	90-145	145	> 162
GC dos horas postprandial (mg/dl)	80-126	90-180	180-250	> 250
GC al acostarse (mg/dl)	80-100	120-180	< 120 o 180-200	< 80 o > 200
GC nocturna (mg/dl)	65-100	80-162	< 75 o > 162	< 70 o > 200
HbA1c (%)	< 6,05	< 7,5	7,5-9	> 9
<b>GC:</b> glucemia capilar.				

un control glucémico cercano a la normalidad para evitar o retrasar las complicaciones microvasculares de la DM1 apoyando las ventajas del tratamiento intensivo. Hay que señalar que incluso pequeñas mejorías en la HbA1c tienen repercusión a largo plazo en las complicaciones en cualquier edad, fundamentalmente en 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, no hay motivo para pensar que los pacientes pediátricos el comportamiento sea distinto. Datos posteriores han corroborado también la necesidad del tratamiento intensivo en todo el período infantil y este debe implantarse desde el inicio de la enfermedad.

El tratamiento con insulina debe comenzarse lo antes posible tras diagnóstico (habitualmente dentro de las seis horas si hay cetosis) para prevenir la descompensación metabólica y la cetoacidosis diabética.

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 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 postprandiales y las hipoglucemias tardías. Para conseguir los objetivos, además de mejorar el aporte insulínico, hay que realizar una educa-

ción diabetológica y motivación continuadas, así como entrenar a los pacientes en el autocontrol, individualizando los objetivos.

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 medición continua de glucosa en fluidos extracelulares 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.

La estrategia actual, más ampliamente aceptada, del tratamiento de la DM1 en la edad pediátrica es el régimen basal-*bolus*, ya que permite una mejor aproximación al patrón fisiológico de la secreción de insulina. Los requerimientos basales se cubren con la insulina de acción retardada o con análogo de insulina de acción rápida en el tratamiento con ISCI y para evitar la hiperglucemia posprandial hay que administrar insulina de acción rápida (mejor análogos) antes de cada ingesta.

### Tipos de insulina (tabla 2)

Las insulinas utilizadas en España son insulina humanas, menos inmunogénicas que la de origen animal, obtenidas por técnicas de ADN recombinante. 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.

- La **insulina de acción rápida o regular** (Actrapid®) tiene un inicio tardío de su acción (30-45 minutos) y un pico y duración pro-

longada (5-6 horas), por lo que no remeda la secreción fisiológica de insulina.

- **Análogos de insulina de acción rápida** (lispro, aspártico, glulisina). Para evitar estos inconvenientes de la insulina regular y conseguir un perfil de acción más fisiológico se han obtenido, también mediante la técnica de ADN recombinante, los análogos de insulina humana. Su perfil de absorción es más rápido y su tiempo de acción más corto (AAR), mejorando las glucemias postprandiales.

En la actualidad, contamos con tres tipos de AAR: la insulina lispro (Humalog®), la aspártico (Novorapid®) y la glulisina (Apidra®), que comparten propiedades farmacocinéticas, con perfil de acción superponible, a pesar de tener diferentes propiedades químicas. Tienen un comienzo de acción más rápido y una duración más corta que la insulina humana regular (tabla 2). Por todo ello, El AAR es la insulina ideal para la administración preprandial, para corregir las hiperglucemias incidentales y para el manejo de la cetosis en el paciente pediátrico ambulatorio. No obstante, en caso de administración IV, como ocurre en la cetoacidosis diabética, 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 postprandial, obtenida con los análogos de ac-

ción rápida, solo se traduce en una mejoría del control metabólico si se acompaña de una sustitución adecuada de la insulinemia basal; esto puede hacerse con ISCI, análogos de acción prolongada o múltiples dosis de insulina NPH.

Con la insulina regular hay que esperar de 30 a 45 minutos entre su administración y la ingesta. En cambio, con los AAR el momento óptimo de administración es 15 a 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, tanto en la insulina regular como con los AAR, hay que esperar más tiempo del habitual, de manera proporcional al grado de esta. En los niños muy pequeños es posible administrar los AAR de manera postprandial adaptados a la glucemia y a la ingesta real lo que ayuda a evitar hipoglucemias. Si se utiliza ISCI, los bolos pueden administrarse de manera fraccionada a lo largo de la ingesta.

El candidato ideal para ser empleado como insulina basal sería un preparado sin pico de acción, con larga duración, que pudiera imitar la secreción plana de insulina interprandial y nocturna de los sujetos sin diabetes y que tuviera una absorción subcutánea reproducible. Entren ellos contamos con:

**Tabla 2.** Características de acción de los distintos tipos de insulina.

Tipo	Insulina regular	AAR lispro	AAR aspártico	AAR glulisina	Insulina NPH	AAP glargina	AAP detemir
Inicio acción (minutos)	30-45	15-20	15-20	15-20	60-120	120-240	60-120
Pico de acción (horas)	2-4	1-3	1-3	1-3	4-6	Poco pico	Poco pico
Duración (horas)	5-8	3-5	3-5	3-5	8-10	22-24	12-20

AAP: análogo de acción prolongada; AAR: análogo de acción rápida.

- La **insulina intermedia o NPH** (*Neutral Protamine Hagedorn*). La insulina NPH, a pesar de uso ampliamente extendido, se caracteriza por una gran variabilidad de absorción y acción y no es capaz de proveer una adecuada insulinemia basal debido a un pico de acción pronunciado, responsable de hipoglucemias tardías (sobre todo nocturnas). Además, por su corta duración, hace necesaria su administración en varias dosis al día; la dosis nocturna administrada con la cena da lugar, frecuentemente, a hiperglucemias al levantarse. Por lo tanto, la insulina NPH es un pobre sustituto de la insulina basal. No obstante, en la mayoría de los países ninguno de los dos análogos de acción prolongada han sido formalmente aprobados para su utilización por debajo de los seis años, por lo que se sigue utilizando en este grupo de edad.
- **Análogos de insulina de acción prolongada.** Los dos análogos que existen para ser utilizados como insulina basal tienen diferentes modos de acción (tabla 2). La insulina glargina es una insulina clara que precipita en el sitio de la inyección, mientras que la insulina detemir es acilada y se une a la albúmina. Estos análogos reducen la variabilidad en la absorción comparados con la insulina NPH, teniendo un perfil de acción más predecible.

### *Insulina Glargina (Lantus®)*

La insulina glargina, 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, proveyendo un aporte más constante de insulina

que remedia mejor la secreción basal de la persona sin diabetes en el estado postabsortivo. Los estudios con “clamp euglicémico” muestran que el momento del inicio de la actividad es hacia las dos horas y la duración de unas 22-24 horas, con una acción bastante plana. Su variabilidad es cercana al 20%.

La insulina glargina fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en abril de 2000 y por la Agencia Europea de Evaluación de los Medicamentos (EMA) en junio de 2000.

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 pacientes (sobre todos niños 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.

### *Insulina Detemir (Levemir®)*

El otro análogo de acción prolongada que podemos utilizar es la insulina detemir que tiene una vida media 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 glargina. Al ser administrada cada 12 horas permite adaptarse mejor a las diferentes necesidades de insulina basal del día y de la noche.

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. Algunos estudios en adolescentes han demostrado un peor control metabólico con dichas preparaciones.

### Pautas de insulina

Ningún régimen reproduce satisfactoriamente la fisiología normal de la secreción de la insulina. La dosis diaria de insulina varía mucho entre individuos y cambia con el tiempo. Aunque existen distintas pautas, alguna de ellas con indicación en fases iniciales de la DM1 con buena reserva pancreática, no vamos a restringir al régimen basal-*bolus* que es el más utilizado en la actualidad en todas las fases de la diabetes. Se requiere un control glucémico regular y replantearse con frecuencia la dosis. En general:

- Los **menores de seis años** están controlados con tres dosis de insulina regular o AAR y NPH antes de desayuno, comida y cena, debido a la separación horaria habitual en nuestro medio entre las principales comidas (> 5-6 horas).

En los niños más pequeños se ha demostrado que necesitan más insulina basal hacia la medianoche, disminuyendo en el amanecer (fenómeno antialba). Por tanto, también es frecuente la utilización de cuatro dosis, desdoblado la insulina de la cena en dos y administrando la rápida antes de cenar y la NPH dos horas después para disminuir el riesgo de hipoglucemias nocturnas.

- Los **mayores de seis años y adolescentes**, en la actualidad, utilizan una dosis de análogo de acción retardada (Lantus®) antes de la cena o, en los niños más pequeños en el desayuno o comida, junto con el análogo de acción rápida antes de cada ingesta. Otra opción es la utilización como insulina basal de la insulina Levemir® en dos dosis en desayuno y cena.

El adolescente con fenómeno del alba (tendencia a hiperglucemia a partir de las 05:00 horas), con frecuencia necesita análogo de acción rápida hacia las 05:00 horas para obtener unos niveles adecuados de glucemia al levantarse. Este fenómeno se debe a un incremento en la secreción de GH, a la mayor resistencia a la acción a la insulina en ese periodo y al incremento en la producción hepática de glucosa. Este mecanismo aunque puede existir en otras edades es más potente durante la pubertad. En general, la insulina basal supone el 50% de las necesidades diarias de insulina.

- **Otra opción terapéutica** es la utilización de ISCI. Es la mejor manera de imitar el perfil fisiológico de la insulina. La insulina (en general análogos de acción rápida) se infunde por vía subcutánea con una basales preprogramadas y con *bolus* que se administran para cubrir la ingesta de hidratos de carbono o corregir las hiperglucemias accidentales. Es una buena alternativa de tratamiento en pacientes motivados y con alguna de las indicaciones admitidas, entre ellas el no haber podido obtener un buen control con MDI, la existencia de hipoglucemias graves así como un importante fenómeno del alba, entre otros.

Numerosas experiencias han demostrado su eficacia también en la edad pediátrica, con el consiguiente incremento llamativo en el número de pacientes pediátricos tratados con ISCI en los últimos años, sobre todo en EE. UU., debido a las mejoras técnicas. Las bombas de insulina no miden la glucemia ni modifican ellas mismas la insulina; los pacientes deben ajustarla de acuerdo a las glucemias capilares que deben monitorizar de manera frecuente. Numerosos estudios han demostrado que los AAR son superiores a la insulina regular humana en el tratamiento con ISCI. Con este tipo de insulina se ha evidenciado mayor estabilidad de la glucemia, HbA1c más baja y menor requerimiento de insulina sin incremento en la frecuencia de hipoglucemia.

### Guía de dosis

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. Los ajustes de insulina son necesarios 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 cetoacidosis la insulina debe administrarse en perfusión intravenosa continua a la dosis inicial de 0,1 UI/kg/hora de insulina regular. En la actualidad, en esta fase se tienden a utilizar pautas terapéuticas agresivas que ayudan a mejorar la función de las células  $\beta$ -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 insulina rápida: regular o análogos subcutáneos a una dosis entre 0,2 y 0,3 UI/kg repetidas cada 2-4 horas y adaptada a las glucemias capilares. Luego se pasa a la pauta de MDI.

- Durante la fase de remisión la dosis de insulina es  $< 0,5$  IU/kg/día.
- Los prepuberales (fuera de la fase de remisión parcial) requieren 0,7-1,0 IU/kg/día.
- Durante la pubertad los requerimientos aumentan y suelen ser  $> 1$  IU/kg/día.
- Después de la pubertad las necesidades de insulina disminuyen hasta 0,75 a 0,9 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 de esta hormona 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.

### Ajustes de insulina

En el régimen basal-*bolus*:

- Para el cálculo de la insulina para cubrir la ingesta (bolo prandial) hay que basarse en la glucemia antes y dos horas después de la misma, y tener 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, la cual es variable a lo largo del día, siendo 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 índice o factor 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 índice de sensibilidad. Cuando se utiliza ISCI las bombas llevan un calculador que utiliza los datos introducidos por el paciente.

- Para el ajuste de la insulina en ayunas, si esta está por encima del objetivo hay que incrementar la insulina NPH o el análogo de acción prolongada de la noche (asegurándose que durante la misma no se hacen hipoglucemias).
- El ajuste de la insulina NPH o análogo de acción prolongada durante el día y a en las primeras fases de la noche se valorarán las glucemias > 4 horas postinsulina prandial.

Las necesidades de insulina varían según la actividad, cambios de ingesta y en los días de enfermedad.

### **Suplementos de insulina**

En caso de hiperglucemias esporádicas lo ideal es utilizar como suplemento análogo de insu-

lina de acción rápida, ya que normaliza más velozmente la glucemia y al ser menor su duración obliga a una vigilancia durante períodos 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 índice de sensibilidad.

### **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 ante nuevas hipoglucemias y aumentan el umbral glucémico para poner en marcha la respuesta contrarreguladora (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 éstas 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 es el aumento de peso, para evitarlo hay que controlar la ingesta, en especial en las adolescentes con diabetes.



## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bangstad HJ, Danne T, Deeb LC, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatric Diabetes*. 2009;10(Suppl 12):82-99.

La Sociedad Internacional para la diabetes del niño y del adolescente ha publicado los documentos consensos sobre diabetes tipo 1 basados en la evidencia y en la práctica clínica de grupos internacionales, modificados por expertos. En este artículo se analizan las pautas actuales del tratamiento insulínico en la edad pediátrica.
- Cengiz E, Tamborlane WV, Martin-Fredricksen M, Dziura J, Weinzimer SA. The early pharmacodynamic effects of mixing lispro with glargine insulin: results of glucose clamp studies in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* Feb 2010 11. [Epub ahead of print.]

Estudian en 11 pacientes con DM1 en edad pediátrica mediante la técnica de clamp, el efecto sobre la farmacocinética precoz del análogo de acción rápida al administrar de manera conjunta insulina glargina y lispro. El estudio demuestra que la mezcla de ambas insulinas aplanan de manera significativa el pico precoz de insulina lispro y desplaza hacia la derecha la curva de acción lo que puede llevar a dificultades para controlar las excursiones glucémicas postingesta.
- 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* 2009; DOI 10.1007/s00592-009-0103-x.
- Colino E, López-Capapé M, Golmayo L, Álvarez MA, Barrio R. Therapy with insulin glargine (Lantus®) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2005;70:1-7.

Estudio prospectivo durante seis meses en 80 pacientes pediátricos transferidos a tratamiento con insulina glargina más insulina rápida preprandial. Este estudio puso de manifiesto el efecto positivo de este nuevo régimen de tratamiento en cuanto a la disminución de la dosis de insulina, la mejoría de la HbA1c y de la glucemia en ayunas así como la disminución de las hipoglucemias graves. Estos mismos efectos fueron evidenciados en la población preescolar.
- Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulin's better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med*. 2003;20:863-6.
- Danne T, Deiss D, Hopfenmuller W, von Schutz W, Kordonouri O. Experience with insulin analogues in children. *Horm Res*. 2002;57(Suppl 1):46-53.
- Garg S, Ampudia-Blasco FJ, Pfohl M. The use of Rapid-Acting Insulin Analogs in Basal-Bolus Regimens in type 1 Diabetes. *Endocr Pract*. 2010:1-48 [Epub ahead of print.]

Este artículo hace una revisión de la literatura en MEDLINE y abstracts de congresos de estudios randomizados controlados comparando los análogos de insulina de acción rápida (AAR) con la insulina regular humana (IHR) sobre la HbA1c, la hipoglucemia y las dosis de insulina en régimen basal-bolus en adultos, adolescentes y niños. Analizan 28 estudios. Encuentran que el régimen basal-bolus con AAR provee similar o mayor mejoría que la IHR en el control glucémico a dosis semejantes de insulina con menor riesgo de hipoglucemia.
- Heller S, Koenen C, Bode B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime

insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target no inferiority trial. *Clin Ther.* 2009;31(10):2086-97.

Estudio multinacional, abierto, con grupos paralelos, en pacientes  $\geq 18$  años con DM1 de más de 12 meses, tratamiento MDI en régimen basal-*bolus* durante más de tres meses y HbA1c  $\leq 11\%$  en el momento de la selección. Se aleatorizaron 2:1 para recibir detemir o glargina durante 52 semanas. La insulina basal se administró en una dosis por la noche con ambas insulinas. En el grupo de detemir, si llegaban dentro de objetivos antes del desayuno pero no en la cena, se desdoblaba en dos dosis. Al final demostraron que la insulina detemir no era inferior a la insulina glargina sobre el control glucémico (HbA1c), no existiendo tampoco diferencias en la tolerancia ni en el riesgo de hipoglucemia.

- 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.  
Metaanálisis y revisión sistemática de estudios controlados aleatorizados de las bases electrónicas MEDLINE, Cochrane Library y EMBASE hasta octubre 2007. Analizan seis estudios de 165 participantes con DM1. Encuentran que el grupo con ISCI mejora de manera significativa la HbA1c frente a MDI, con disminución de la dosis y sin cambios en la incidencia de cetoacidosis ni hipoglucemia graves. No pueden sacar conclusiones de si este efecto se mantiene durante años.
- Rabbone I, Scaramuzza A, Bobbio A, Bonfanti R, lafusco D, Lombardo F *et al.* Insulin pump therapy management in very young children with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11:707-9.

Los autores analizan en 46 niños  $< 6$  años con DM1 de  $0,89 \pm 0,62$  años de evolución, las características y parámetros de las dosis de insulina en el tratamiento con bomba (ISCI). Evidencian que la ISCI mejora la HbA1c sin incrementar el riesgo de cetoacidosis ni hipoglucemia. Además el niño muy pequeño requiere *bolus* más altos para cubrir desayuno y merienda. Enfatizan que los niños muy pequeños con DM1 representan una población muy especial y que para optimizar el tratamiento con bomba requieren un ajuste muy específico.

- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):CD003287.
- Steck AK, Klingensmith GJ, Fiallo-Scharer R. Recent advances in insulin treatment of children. *Pediatr Diabet* 2007;8(Suppl 6):49-56.  
Este artículo revisa los diferentes regímenes de insulina que se utilizan en la práctica tanto con insulinas clásicas como análogos, enfatizando el uso del régimen basal-*bolus* en MDI o ISCI. También apunta los beneficios de la utilización de las nuevas tecnologías en el tratamiento de la diabetes.
- Szybowska A, Lipka M, Błazik M, Golicka D, Groele L, Pa kowska E. Age-dependent basal insulin patterns in children with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Acta Paediatr.* 2009;98:523-6.  
Estudian las necesidades basales de insulina con ISCI en 198 niños con edad media de  $9,8 \pm 3,8$  años, duración media de DM1  $4,3 \pm 3,1$  años y media de HbA1c  $6,7 \pm 0,7\%$ . Encuentran que las necesidades basales oscilan entre el 20 y el 40% de la dosis total diaria y que la edad afecta a la distribución circadiana de las necesidades de insulina.

- Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JW, Haahr H *et al.* Insulin Detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care.* 2003;26:590-6.
- White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, Danis RP, Hainsworth DP *et al.* Effect of prior intensive diabetes therapy in type 1 diabetes mellitus on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 2010 Feb 11. [Epub ahead of print.]  
Examinan las diferencias entre adolescentes y adultos en la persistencia de los beneficios del tratamiento intensivo diez años después de completarse el estudio del DCCT. Demuestran que el control glucémico durante el DCCT ha sido vital para la persistencia de los beneficios del tratamiento intensivo. Concluyen que hay que conseguir el mejor control glucémico posible sin incrementar el riesgo de hipoglucemia y comenzar el tratamiento intensivo precozmente.