

PONENCIA LIBRE

## NUEVAS ESTRATEGIAS EN LA INSULINOTERAPIA

A. Domínguez García, S. Quintero González

*Unidad de Endocrinología Pediátrica*

*Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria*

### RESUMEN

El tratamiento fundamental de la diabetes tipo 1 es la administración exógena de insulina simulando en lo posible su producción fisiológica, cubriendo las necesidades basales y postingesta. Una terapia nutricional adecuada y el ejercicio físico realizado en condiciones óptimas son los otros dos pilares del tratamiento.

El objetivo del tratamiento de la diabetes es conseguir un control glucémico lo más próximo a la normalidad, para evitar las complicaciones agudas y crónicas. Este tratamiento consiste en la administración de múltiples dosis de insulina o sistema de infusión continua, realización de múltiples glucemias capilares y la automonitorización y el autocontrol tras la adecuada educación diabetológica.

En la actualidad disponemos de diferentes insulinas con distintos perfiles de acción para poder imitar el patrón de secreción de insulina fisiológica (régimen basal/bolus).

El tratamiento intensivo con los análogos de insulina de acción rápida y retardada o con los infusores de administración continua de insulina puede ser un excelente tratamiento para el niño y adolescente con diabetes tipo 1, pues permite un mejor ajuste de la dosis de insulina y una rápida respuesta a los cambios metabólicos característicos de este grupo de edad.

**Palabras clave:** Diabetes. Insulina. Análogos de insulina. Infusión continua de insulina.

### Correspondencia:

*Angela Domínguez García*

*Unidad de Endocrinología Pediátrica*

*Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias*

*Avenida Marítima, s/n*

*Teléfono 928-444736*

*35016 Las Palmas de Gran Canaria*

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus<sup>1</sup> tipo 1 es una enfermedad de base autoinmune en la que se produce la destrucción de los islotes pancreáticos con el consiguiente déficit de insulina.

El tratamiento fundamental de la diabetes tipo 1 es la administración exógena de insulina simulando en lo posible su producción fisiológica, cubriendo las necesidades basales y postingesta. Una terapia nutricional adecuada y el ejercicio físico realizado en condiciones óptimas son los otros dos pilares del tratamiento.

El objetivo del tratamiento de la diabetes es conseguir un control glucémico lo más próximo a la normalidad, para evitar las complicaciones agudas y crónicas. Los resultados del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)<sup>2</sup>, así como otros estudios posteriores demuestran que el buen control glucémico previene o retrasa la aparición y/o progresión de las complicaciones microvasculares y apoyan la necesidad de realizar un tratamiento intensivo en la diabetes mellitus infantil desde el inicio de la enfermedad. Este tratamiento consiste en la administración de múltiples dosis de insulina o sistema de infusión continua, realización de múltiples glucemias capilares y la automonitorización y el autocontrol tras la adecuada educación diabetológica<sup>3</sup>.

### INSULINOTERAPIA

En la actualidad disponemos de diferentes insulinas con distintos perfiles de acción para poder imitar el patrón de secreción de insulina fisiológica (régimen basal/bolus) (Tabla 1). Así, los requerimientos basales de insulina se cubrirán con insulina de acción prolongada o con la administración continua de insulina mediante una bomba de infusión, y para evitar la hiperglucemia postprandrial se administrarán insulinas de acción rápida antes de cada ingesta<sup>3-5</sup>.

	Insulinas de acción rápida		Análogos de insulina de acción rápida (AAR)		Insulinas de acción intermedia		Análogos de insulina de acción prolongada	
	Insulina Regular		Lispro	Aspártico	Insulina NPH		Glargina	Detemir
<b>Inicio de acción</b>	30-45 min.		10-15 min.	15-20 min.	60-120 min.		90 min.	60 min
<b>Pico de acción</b>	1-3 horas		0,5-1,5 horas	0,75-1,5 horas	3-6 horas		Poco pico	Poco pico
<b>Duración</b>	5-6 horas		2-3 horas	3-4 horas	8-10 horas		24 horas	24 horas
<b>Preparados comerciales (1cc = 100 UI)</b>	Actrapid® *Viales *Innolet <sup>1</sup>	Humulina regular® *Viales *Cartuchos *HumaPlus <sup>2</sup>	Humalog® *Viales *Cartuchos *Pen <sup>3</sup> *Humaject <sup>4</sup>	Novorapid® *FlexPen <sup>5</sup>	Insulatard ® *Viales *Innolet <sup>1</sup> *Novolet <sup>1</sup> *FlexPen <sup>5</sup>	Humulina NPH® *Viales *Pen <sup>3</sup> *Humaplus <sup>2</sup>	Lantus®: *Viales 10 ml. *Cartuchos *Optiset <sup>6</sup>	Levemir®: *FlexPen <sup>5</sup>
<p>♦ <b>Sistemas de inyección:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Viales para jeringa</u></li> <li>• <u>Cartuchos para plumas</u></li> <li>• <u>Plumas desechables</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Innolet: Caja de 5 dispositivos precargados de 3 ml.</li> <li>1* Novolet: Caja de 5 plumas precargadas de 3 ml. Retirada prevista año 2006.</li> <li>2. Humaplus: Caja de 6 plumas precargadas de 3 ml.</li> <li>3. Pen: Caja de 5 plumas precargadas de 3 ml.</li> <li>4. Humaject: Caja de 5 plumas precargadas de 3 ml.</li> <li>5. FlexPen: Caja de 5 plumas precargadas de 3 ml.</li> <li>6. Optiset: Caja de 5 plumas precargadas</li> </ol> </li> </ul>								

Tabla 1

## • TIPOS DE INSULINA (Tabla 1)

**1. Insulinas de acción lenta o retardada:** Para el mantenimiento de la insulinemia basal y por lo tanto para el control de la glucemia preprandial o en ayunas. El candidato ideal sería un preparado sin pico de acción, con larga duración, que pudiera imitar la secreción plana de insulina interprandial y que tuviera una absorción subcutánea reproducible.

### — Insulina de acción intermedia (NPH)

Es un pobre sustituto de la insulina basal. Se obtiene tras la adición de protamina a la molécula de la insulina consiguiendo de este modo una curva de acción lenta. Esta insulina sin embargo tiene un perfil de acción demasiado corto que nos obliga a su administración varias veces al día. A este problema se le añade una gran variabilidad de absorción y acción que dificultan en muchas ocasiones su manejo. Por otro lado, su pico de acción pronunciado puede producir hipoglucemias tardías con un importante riesgo especialmente durante la noche.

### — Análogo de acción retardada (Glargina). (Tabla 2)

El primer análogo de acción prolongada con el que he-

mos podido contar, disponible para uso clínico desde Diciembre de 2003. Se trata de un análogo de acción retardada que se produce al añadir a la insulina humana, por técnicas de recombinación genética, dos argininas en la región C-terminal de la cadena B, y sustituir la asparagina por glicina en la posición A21 de la cadena A<sup>6-8</sup>. Estos cambios hacen que esta insulina precipite con el pH neutro del tejido subcutáneo, formando microcristales que se liberan lentamente y sin picos a la sangre<sup>7</sup>. La variabilidad es cercana al 20%. En pacientes con un buen control metabólico y con hipoglucemias mínimas o ausentes no parece indicado sustituir el uso de NPH por glargina. Su uso no está aprobado en niños menores de 6 años.

— **Análogo de acción retardada (Detemir).** (Tabla 2). La insulina Detemir<sup>9-11</sup> se introdujo en Mayo de 2005. Análogo soluble de insulina retardada que se caracteriza por la unión de la insulina a un ácido graso, el ácido mirístico. Esta insulina se une a la albúmina en un 98% y sólo su fracción libre puede unirse a los receptores de insulina de las células diana. Es soluble a pH neutro por lo que tras su inyección subcutánea permanece líquida y por tanto con una menor variabilidad en su absorción. Su uso no está aprobado en niños menores de 6 años.

**2. Insulinas de acción rápida:** Utilizadas para el control de las glucemias postingesta y corregir situaciones de descompensación con hiperglucemia.

— **Insulina regular**

Esta insulina se consigue tras un proceso de cristalización de la insulina en medio ácido. Se usa en la mayoría de las pautas diarias junto a la insulina intermedia y es la única insulina soluble que posibilita su uso vía intravenosa.

— **Análogos de acción rápida(AAR).** (Tabla 2)

La modificación en su estructura molecular, mediante la técnica de ADN recombinante, logra unas características farmacocinéticas diferentes a las de la insulina regular con un perfil de acción más rápido<sup>3,4,12-15</sup>. Hoy en día disponemos de dos AAR en el mercado, la insulina aspart y la insulina lispro. 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 ambulatorio pediátrico.

— **La insulina aspart<sup>14</sup>** sustitución de la prolina en la posición 28 de la cadena B por un ácido aspártico lo que reduce la tendencia a la agregación de los monómeros.

— **La insulina lispro<sup>3,4,15</sup>** cambia la prolina de la posición 28 de la cadena B por la lisina de la posición 29.

• **DOSIS DE INSULINA**

La dosis inicial de insulina dependerá de la clínica y la presencia o no de cetonemia/uria al debut de la DM1. El rango de unidades a administrar estará entre 0,5-1,2 u/Kg/día y la insulina utilizada las primeras 24 horas será generalmente la insulina regular vía subcutánea o en infusión continua. Una vez estabilizado la dosis necesaria de insulina variará según las características de cada sujeto. Tras las primeras horas de tratamiento y ya conseguido un ajuste aproximado de la dosis diaria, ésta se repartirá entre el 60-50% de insulina de acción prolongada (Glargina) o intermedia (NPH) y un 40-50% de insulina de acción rápida (regular o análogo).

**AJUSTE DE DOSIS DE INSULINA (AUTOCONTROL)**

En el control de la DM tipo 1 las pautas de insulino terapia han de ser individualizadas y adaptadas a cada caso según sea el perfil glucémico de cada paciente. Por lo tanto, para conseguir un buen ajuste de pauta y dosis el diabético deberá realizarse al menos cuatro controles glucémicos diarios. Este autocontrol es uno de los pila-

**Tabla 2. Adaptada de Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud<sup>16</sup>**

	<b>VENTAJAS</b>	<b>INCONVENIENTES</b>
<b>Análogos de acción rápida versus Insulina regular humana</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfil acción más parecido a la insulina endógena</li> <li>• Mejor control glucémico posprandial</li> <li>• Mayor disminución HbA1c en DM1</li> <li>• Menor número de hipoglucemias nocturnas</li> <li>• Mejor calidad de vida por administración próxima a la comida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor coste</li> <li>• Puede requerir incremento de dosis ó del número de inyecciones de insulina basal</li> <li>• Seguridad y beneficio a largo plazo sin establecer</li> </ul>
<b>Análogos de acción lenta Glargina versus Insulina NPH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfil farmacocinético más estable</li> <li>• Administración una vez al día</li> <li>• Menor número de hipoglucemias nocturnas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede precisar aumento de la dosis de insulina de acción rápida preprandial</li> <li>• No se puede mezclar en la misma jeringa con otras insulinas, por lo que se necesitan 2 inyecciones</li> <li>• Puede producir más dolor en el lugar de inyección</li> <li>• Seguridad y beneficio a largo plazo sin establecer</li> </ul>
<b>Análogos de acción Lenta Detemir versus Insulina NPH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efecto más constante por su perfil farmacocinético más estable</li> <li>• Menor acción mitógena por la menor afinidad por receptor IGF-1</li> <li>• Menor riesgo de hipoglucemias totales y nocturnas</li> <li>• Menor ganancia de peso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor potencia hipoglucemiante por lo que es necesario mayor dosis</li> <li>• Seguridad y beneficio a largo plazo sin establecer</li> </ul>

res fundamentales del tratamiento intensivo propugnado por el DCCT<sup>3</sup>.

Los objetivos glucémicos óptimos para un adecuado control metabólico se establecieron en consenso por la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) el año 2000 (Tabla 3) y por grupos de edad por la ADA 2005<sup>17</sup> (Tabla 4).

**Tabla 3. Niveles de glucosa en plasma óptimos (ISPAD 2000)**

Glucemia	mmo/l	mg/dl
Preprandial	4.0-7.0	80-140
Postprandial	5.0-11.0	100-180
Nocturna (3:00 AM)	No < 3.6	No < 80

#### PAUTAS DE INSULINOTERAPIA

Existen distintos modelos en la administración de insulina, podríamos tener tantos como pacientes, pero los más habituales en pediatría son aquellos que combinan intermedia e insulina de acción rápida o AAR en

tres o cuatro dosis diarias<sup>18</sup>.

Como ya hemos comentado, las distintas insulinas deben administrarse media hora antes de las comidas, a excepción de los AAR, cuyo rápido inicio de acción permite su inyección coincidiendo con la ingesta.

#### 1. Pautas con insulina intermedia

- **Pauta de dos dosis:** en fases iniciales de la diabetes con secreción residual de insulina endógena se puede lograr un adecuado control únicamente con dos dosis de insulina intermedia y regular o AAR, repartiendo la dosis diaria en 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena.
- **Pauta de tres dosis:** es la más utilizada en los pacientes pediátricos. Se administran NPH e insulina de acción rápida o análogo antes del desayuno, comida y cena. Se repartirá la dosis diaria en aproximadamente un 45% en el desayuno y el resto repartido en la comida y la cena. Las dosis de intermedia están separadas al menos 6-7 horas. Se realizarán controles glucémicos antes de las comidas y una o dos horas después dependiendo si usamos insulina de acción rápida ó análogo. Ocasionalmente se realizará un control a las 2-3 de la

**Tabla 4. Niveles de glucosa y HbA1c en plasma óptimos para Diabetes Mellitus tipo 1 por grupos de edad (ADA 2005)**

Valor por edad	Glucemia antes comidas (mg/dl)	Glucemia a las 3 horas (mg/dl)	HbA1c	Razones
Preescolares < 6 años	100 - 180	100 - 200	< 8.5% but > 7.5%	Alto riesgo de hipoglucemias
Escolares 6 - 12 años	90 - 180	100 - 180	< 8%	Riesgo de hipoglucemias y bajo riesgo de complicaciones de la pubertad
Adolescentes y adultos jóvenes 13 - 19 años	90 - 130	90 - 150	< 7.5% *	Riesgo de hipoglucemias. Problemas del crecimiento y psicológicos

#### Conceptos clave para establecer las metas de control glucémico

- Las metas deben ser individualizadas y metas menores pueden ser razonables basadas en la valoración beneficio-riesgo.
- Las metas de glucosa en sangre deben ser más altas que las establecidas en niños con hipoglucemias frecuentes o inadvertidas.
- Los valores de glucemia postprandial deben ser medidos cuando hay disparidad entre los valores de glucemia preprandial y los niveles de A1C.

\* Una meta menor (< 7.0%) es razonable si ello puede ser conseguido sin excesivas hipoglucemias.

madrugada para diagnosticar posibles hipoglucemias nocturnas.

- **Pauta de 4 dosis:** muy utilizada en el adolescente para intentar cubrir el fenómeno del alba y disminuir el riesgo de hipoglucemia nocturna. Se dobla la insulina de la cena en rápida antes de la cena y NPH 2 horas después. Los controles glucémicos serán los mismos que en una pauta de 3 dosis, siendo en este caso mayor la necesidad de añadir un control a las 2-3 de la madrugada.

## 2. Análogos de insulina de acción lenta

Estas insulinas como ya hemos comentado actúan de una manera más lenta pero más sostenida que la NPH pudiendo llegar a ejercer su efecto durante un periodo de 20-24 horas (no alcanza este tiempo en todos los pacientes). Sin embargo, su mayor ventaja respecto a la insulina intermedia no es su duración, sino la morfología de su curva sin un pico máximo de acción, reduciendo por tanto el riesgo de hipoglucemias nocturnas<sup>8,9</sup>. Se trata por lo tanto, de una buena opción de mantenimiento de la insulinemia basal a la que añadiríamos la inyección de 3 ó 4 dosis de insulina de acción rápida ó análogo según las características y circunstancias del paciente. Se recomienda su administración de forma subcutánea una vez al día al irse a la cama. La glargina no puede mezclarse con las restantes insulinas por su pH ácido.

Hasta la actualidad no existen muchos estudios con insulina glargina en la edad pediátrica y no todos los resultados han sido siempre concordantes. Schober<sup>19</sup> y Murphy<sup>20</sup> no encuentran mejoría en la HbA1c que sí se ha evidenciado en el estudio de Barrio<sup>21</sup>, en el de Hathout<sup>22</sup>, en el de Rossetti<sup>23</sup> y en el de Jackson<sup>24</sup>; este último encuentra una mejoría más evidente en los pacientes con peor control metabólico previo. En los estudios que han analizado la glucemia en ayunas se ha evidenciado una mejoría de la misma también en este grupo de edad<sup>20,21</sup>. Otro de los hallazgos más constantes ha sido la disminución de las hipoglucemias nocturnas y diurnas, esto parece debido a que la glargina tiene menos pico.

Aunque se postula que la insulina glargina tiene poco pico, en la práctica hay un riesgo de hipoglucemia hacia las 6 a 8 horas tras su administración. Algunos autores<sup>21</sup> recomiendan la administración por la mañana o al mediodía en vez de en el momento de irse a la cama para evitar la hipoglucemia nocturna. Hamann y cols<sup>25</sup> en su estudio demuestran que la insulina glargina es igualmente eficaz administrada antes del desayuno, cena o al irse a la cama y encuentran que la HbA1c se redujo en igual proporción en los 3 grupos con unos perfiles semejantes de glucemia y sin diferencias en la incidencia de las

hipoglucemias sintomáticas y graves. Sin embargo, las hipoglucemias nocturnas fueron menos frecuentes en los pacientes en los que se administraba insulina glargina por la mañana.

La experiencia con esta insulina en preescolares es escasa. En los estudios<sup>20,21</sup> se obtienen los mismos resultados que en los niños mayores y en los adolescentes con mejoría del control glucémico sin incremento del riesgo de hipoglucemias graves. Por todo ello parece que la insulina glargina es útil en la edad pediátrica como insulina basal.

La experiencia con insulina detemir en niños es también escasa. Su duración de acción es aproximada de 20 horas, con un perfil más plano que la NPH. La insulina detemir tiene, en comparación a la NPH, mejores niveles de glucemia, menor variabilidad de la glucemia en ayunas, menor riesgo de hipoglucemias totales y nocturnas<sup>13,14</sup>, menor ganancia de peso y mejoría en la HbA1c<sup>14</sup>. En el estudio de Danne<sup>15</sup> encuentra que la insulina detemir tiene un perfil similar en niños, adolescentes y adultos, con una menor variabilidad que la NPH, por lo que es una insulina segura y eficaz en el niño.

## Terapia con bombas de infusión continua de insulina (CSII, BICI)

Otra posibilidad de un soporte fisiológico de insulina es la utilización de bombas de infusión continua de insulina (BICI, CSII). Se trata de un sistema abierto que libera insulina de forma continua en tejido subcutáneo para lograr una insulinemia basal y de forma intermitente a través de bolos previos a las comidas y para corregir las hiperglucemias. Con ellas, en comparación con el régimen de múltiples dosis de insulina (MDI), solo necesita insulina de acción rápida (análogo)<sup>26</sup>. Este tipo de terapia da mayor flexibilidad para el momento de la ingesta, permite el buen control con menos dosis de insulina, lo que ayuda a controlar el peso, reduce el riesgo de hipoglucemia y da mayores oportunidades al paciente para controlar su propia diabetes.

La reciente introducción de métodos de monitorización continua de glucosa provee nuevas vías para programar las necesidades basales y de los bolos y ofrece la esperanza del desarrollo de un sistema controlado de feed-back que lleve al páncreas artificial.

En USA los niños y adolescentes que llevan CSII han pasado de menos de 500 en 1997 a más de 7.500 en 2001<sup>27</sup> y cada vez con mayor frecuencia se utiliza esta terapia en los niños más pequeños. El grado de satisfacción es muy bueno. Muchos estudios de la terapia con CSII en relación a la terapia con MDI evidencian una

disminución de la HbA1c<sup>27-29</sup>, que en el estudio de Retnakaran<sup>30</sup> es mayor cuanto peor es el control metabólico, junto a menores niveles de glucemia<sup>28</sup> y menor fluctuación de la glucemia<sup>28,29,31,32</sup>. Otro de los hallazgos ha sido la disminución de las hipoglucemias graves en los estudios de Bode<sup>27,33</sup> y Hoogma<sup>28</sup>, sin embargo en el estudio de Retnakaran<sup>30</sup> y de Hirsch<sup>31</sup> el porcentaje de hipoglucemias fue similar en la terapia con CSII y MDI (glargina). También se observa en varios estudios una disminución de la dosis total de insulina diaria<sup>29,30,32</sup> y una mejoría de la calidad de vida<sup>28</sup>. En los estudios de Wilson<sup>34</sup> y Fox<sup>35</sup>, CSII vs MDI (glargina), realizados en niños evidencian resultados similares en el control de la diabetes, sin diferencias significativas de HbA1c, índice de masa corporal, hipoglucemias severas y cetoacidosis diabética y concluyen que es un método seguro y efectivo en niños.

Los avances técnicos de los sistemas utilizados (bombas y catéteres) han permitido ampliar el uso de la terapia con bomba en la edad pediátrica. Sin embargo, todavía, en la mayoría de los países, la utilización de CSII en la edad pediátrica es minoritaria.

#### Indicaciones para el tratamiento con CSII publicadas en el BOE 19/3/04

1. Pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 en estado de gestación o que se hayan mantenido, al menos seis meses antes de adoptar la bomba de insulina, dentro de un programa de inyecciones múltiples, como mínimo tres diarias, y que hayan requerido autoajustes frecuentes de la dosis de insulina.
2. Que hayan completado un programa educativo sobre el cuidado en la diabetes.
3. Que acrediten una frecuencia media de cuatro autocontroles diarios de glucemia durante los dos meses previos a la adopción de la bomba.
4. Que, manteniéndose en régimen de inyecciones múltiples, experimenten algunas de las siguientes circunstancias: Hemoglobina glicosilada > 7%, historia de hipoglucemia recurrente, amplias variaciones en la glucemia preprandial, fenómeno del alba con glucemias que superen 200 mg/dl, historia de desviaciones glucémicas previas.

El uso de la CSII permite mayor flexibilidad de vida, ya que la ingesta puede ser retrasada u omitida y el contenido variado<sup>36</sup>. También se puede modificar la intensidad del ejercicio y el momento de realización del mismo sin comprometer el control glucémico y, al disminuir el depósito de insulina en el tejido subcutáneo, se disminuye el riesgo de hipoglucemia inducida por el mismo<sup>36</sup>. La CSII mejora el control del fenómeno del alba al po-

der modificar la basal a lo largo de la noche y disminuye el riesgo de hipoglucemias inadvertidas y graves incluso en los menores de 6 años<sup>37</sup>.

Entre las desventajas del uso de la CSII podríamos apuntar el incremento de peso. Esto, que fue evidente en los primeros estudios, no se ha encontrado en los más recientes<sup>38</sup>. Hoy se conoce que los programas de educación dietética sobre el contenido calórico de los alimentos deben jugar un papel importante en la educación previa al uso de la CSII. Otro de los riesgos referidos ha sido el incremento de los episodios de cetoacidosis<sup>26,33,39</sup>. Si la bomba falla y no se detecta precozmente, se entra en cetosis de manera más rápida debido a que existe un depósito de insulina muy pequeño en el tejido celular subcutáneo. Este riesgo se reduce a medida que aumenta la experiencia del equipo diabetológico y de los pacientes<sup>40</sup>. El riesgo de infección en la zona de inyección se minimiza con medidas de asepsia del catéter y al no prolongar más de 2-3 días el uso del mismo catéter.

Parece que en la actualidad los efectos beneficiosos superan a los riesgos, por lo que en los últimos años se ha incrementado su uso entre los adolescentes y escolares, sobre todo en ciertos países. Es importante valorar de manera individualizada la indicación de este tipo de terapia<sup>(36)</sup>.

Para implantar este tipo de terapia es imprescindible contar con un equipo de diabetes con experiencia en este tipo de tratamiento, con programas educativos específicos para el niño y su familia, y la posibilidad de contacto las 24 horas del día<sup>26,40</sup>.

La bomba puede preprogramarse de manera que habitualmente se selecciona la infusión basal y los bolus se administran según necesidades<sup>41</sup>. La insulina utilizada es insulina análogo de acción rápida<sup>26</sup>. Puede usarse en niños mayores de 10 años o en niños más pequeños si se encuentran bajo la supervisión permanente de un adulto. En los niños se administrará inicialmente un 50% como insulina basal y un 50% como bolus preprandiales. La dosis de los bolus se distribuye un 15% en desayuno, un 20% en la comida y un 15% en la cena.

Los bolus preprandiales se calculan según la glucemia en ese momento, utilizando el **Factor de Sensibilidad** (Bolus corrector) y según la cantidad de hidratos de carbono que vayan a ingerir (Bolus prandial). **Bolus preprandial = bolus prandial + bolus corrector.**

**Factor de Sensibilidad** = 1800/ dosis total de insulina día. Determina cuántos mg disminuye la glucemia 1 ui de análogo de insulina de acción rápida.

**Bolus corrector** = Glucemia preprandial -100 mg/dl/ factor de sensibilidad.

### Objetivos de glucemia con CSII

Circunstancia	Preprandial mg/dl	Postprandial mg/dl	Objetivo mg/dl
General	70 - 140	< 160	100
Hipoglucemias	90 - 160	< 180	120
Embarazo	60 - 90	< 120	90

**Bolus prandial** = ratio (insulina/RHC) x n° de RHC.  
RCH = ración de Hidratos de carbono = 10 gr de HC.

**RATIO (INSULINA/RHC)** = Dosis total día/ (0.62x peso kg). Determina cuantos gramos de HC puede metabolizar 1 ui de insulina y oscila entre 0.5 a 2.5 ui por RHC

Las claves para el éxito de la CSII<sup>27</sup> son:

- Frecuencia de monitorización de glucemias: menor HbA1c con > 3 vs < 3/día - 7.2 vs 8%.
- Registro en libro de control: Menor HbA1c con registro vs sin registro 7.4 vs 7.8%.
- Ajuste de bolus según RHC: menor HbA1c con RHC vs sin RHC - 7.2 vs 8%.
- Utilización de análogos de acción rápida de insulina (lispro): menor HbA1c con lispro vs regular 7.3 vs 7.7%.

La terapia con CSII es una alternativa de tratamiento en pacientes motivados que no logran un buen control con otras pautas, o en diabéticos con hipoglucemias graves, o en aquellos que presentan un importante fenómeno del alba<sup>18</sup>.

### Conclusión

El tratamiento intensivo con los análogos de insulina de acción rápida y retardada o con los infusores de administración continua de insulina puede ser un excelente tratamiento para el niño y adolescente con diabetes tipo 1, pues permite un mejor ajuste de la dosis de insulina y una rápida respuesta a los cambios metabólicos característicos de este grupo de edad. Facilita mayor flexibilidad permitiendo cambios en el horario de comidas y una adaptación mejor a la vida variable de los adolescentes. Finalmente, al permitir conseguir un mejor control metabólico, minimiza el riesgo de complicaciones a largo plazo. Antes de indicar la CSII a un paciente, parece recomendable, intentar pautas con MDI e insulina glargina o detemir. ¿Cuál es la mejor modalidad terapéutica CSII o MDI con Glargina? Pues depende de cada paciente... «The health care team must determine wich treatment modality has the greatest potential for benefit in each diabetic patients»<sup>(42)</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. ADA, Diabetes Care 2006, 29:43-8.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research group. The effect of intensive treatment of diabetes of the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J. Med 1993; 329:977-86.
3. Lorenz R. The problem with intensive therapy in children. Diabetes Care 1998; 21:2021-22.
4. Dahl-Jorgensen K. Modern insulin therapy in children and adolescents. Acta Paediatr Suppl 1999; 427:25-30.
5. Torlone E, Fanelli C, Rambotti AM, Casi G, Modarelli F, DiVincenzo A, Pharmacokinetics, pharmacodynamics and glucose counter regulation following subcutaneous injection of the monomeric insulin analog Lys (B28), Pro (B29) in IDDM. Diabetologia 1994; 37:713-20.
6. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. Diabetes 2000; 2142-48.
7. Home Ph D, Aschwell SG. An overview of insulin Glargine. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18: S57-S63.
8. Schober E, Schoenle E, Van Dick J, Wernicke-Paten K. The Pediatric study group of insulin Glargine. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J. Pediatr Endocrinol Metab 2002; 15:369-76.
9. De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Elte JWF, Lang H, Draeger E. Lower risk of nocturnal hypoglycaemia and favourable weight development in type 1 diabetic subjects after 12 months treatment with insulin detemir vs NPH insulin. Diabetologia 2002; 45 (2):A51.
10. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg J-E, Abrams P, Landin-Olsson M,

- Hylleberg B, Lang H, Draeger E. Insulin Detemir offers improved glycemic control compared with NPH Insulin in people with type 1 diabetes. A randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2004; 27:1081-87.
11. Danne T, Lüpke K, Walte K, Schuetz WV, M Gall M. Insulin Detemir Is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:3087-92.
  12. R. Barrio. Utilización de la insulina Lispro en situaciones especiales II. Niños y adolescentes. *Endocrinología y Nutrición*. 2001; 48:44-7.
  13. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352:174-83.
  14. Tsalikian E. Insulin aspart in pediatric and adolescent patients with type 1 diabetes (abstract 767). *Diabetología* 2000; 43 (1):200.
  15. Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, Walravens PA, Slover RH, Garg SK. Effectiveness of post-prandial humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 1997; 6:968-72.
  16. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol 28, n° 2, 2004.
  17. Care of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A statement of the American Diabetes Association. ADA, *Diabetes Care* 2005; 28: 186-212.
  18. R. Barrio. Actualización en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr Contin* 2003; Vol 1(1): 21-6.
  19. Schober E, Schoenle E, Van Dyck J, Wernicke-Paten K, The Pediatrics study group of insulin Glargine. Comparative trial between insulin Glargine and insulin NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol & Metabol* 2002; 15:369-76.
  20. Murphy NP, Keane SM, Ong KK, Ford-Adams M, Edge JA, Acerini CL, Dunger DB. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care* 2003; 26:799-804.
  21. E. Colino, M López Capapé, L Golmayo, MA Álvarez, M Alonso, R Barrio, Therapy with insulin glargine (Lantus) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005, 70: 1-7.
  22. Hathout EH, Fujishige L, Geach J, Ischandar M, Martuo S, Mace JW, Effect of therapy with insulin glargine on glycemic control in toddlers, children and adolescents with diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2003; 5:801-06.
  23. Jackson A, Ternand Ch, Brunzell C, Kleinschmidt T, Dew D, Milla, Moran A. Insulin glargine improves hemoglobin A1c in children and adolescents with poorly controlled type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2003; 4:64-9.
  24. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at meal-time. A 3-month comparison between administration of nph insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care* 2003, 26:1490-96.
  25. Hamann A, Matthaei S, Rosak Ch, Sivestre L for the HOE 901/4007 Study Group. A Randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1738-44.
  26. Continuous subcutaneous insulin infusion. ADA, *Diabetes Care* 2004; 27:110.
  27. Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC, Insulin pump therapy in the 21 st century. Strategies for successful use in adults, adolescents, and children with diabetes. *Postgraduate Medicine Mayo* 2002; 111 (5): 69-77.
  28. Hoogma R, Pforhl M, Torlone E, Krinelke LG, Bolli GB, Hammond PJ, et al. Comparison of the effects of insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabetic Medicine* 2006; 23:141.
  29. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JAH, Vincent M, William V, et al. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004; 27:1554-58.
  30. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: The impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004; 27:2590-96.
  31. Hirsch I, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin Aspart versus Multiple daily injection of insulin Aspart/insulin Glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care* 2005; 28:533-8.
  32. King AB, Armstrong D, A comparison of basal Insulin delivery: Continuous subcutaneous insulin



- infusion versus glargine. *Diabetes Care* 2003; 26:1322.
33. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19:4:324-7.
  34. Wilson D, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HV, Gitelman SE, A Twocenter randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:15-19.
  35. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A Randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1277-81.
  36. Tambarlone WV, Fredrickson LP, Ahern JH. Insulin pump therapy in childhood diabetes mellitus: Guidelines for use. *Treat Endocrinol* 2003; 2(1):11-21.
  37. Tubiana-Rufi N, de Lonlay P, Bloch J, Czernichow P. Remission of severe hypoglycemia incidents in young diabetic treated with sub-cutaneous infusion. *Arch Pediatr* 1996; 3: 969-6.
  38. Raile R, Noelle V, Landgraf R, Aschwarz HP. Weight in adolescents with type-1 diabetes mellitus during continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy. *J Pediatr End & Metab* 2002; 15:607-12.
  39. Wang Ph, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes; *Lancet* 1993; 341:1306-9.
  40. Kaufman FR, Insulin pump therapy in type 1 pediatric patients. *Diabetes/Metabolism Reserch and Reviews* 1999; 15:338-52.
  41. Scheiner G, Boyer BA, Characteristics of basal insulin requirements by age and gender in Type-1 diabetes patients using insulin pump therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69(1)14-21.
  42. Schade DS, Valentine V, Response to Cersosimo. *Diabetes Care* 2003; 26:967-8.