

Evaluación de los Niños Tratados en Nuestro Medio con Infusión Subcutánea Continua de Insulina



González de Buitrago Amigo J.(1), Arroyo Díez FJ.(2), Izquierdo Martín A.(1),
Tejado Balsera JJ.(2), Fuentes Bolaños N.(2), Núñez Estévez M.(2).

(1) Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara (Cáceres).

(2) Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Materno-Infantil y Perpetuo Socorro (Badajoz).

Dir. Corresp.: jesusglezbuitrago@gmail.com

Resumen: objetivos: Analizar diversos aspectos epidemiológicos de la población infanto-juvenil con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en la que se inicia tratamiento con ISCI en las Unidades de Endocrinología Pediátrica de Cáceres y Badajoz, así como valorar la eficacia y características de esta terapia.

Pacientes y Métodos: Estudio analítico, observacional y retrospectivo de pacientes en los que se ha iniciado tratamiento con ISCI entre marzo de 2009 y diciembre de 2012. Analizamos indicaciones de esta terapia, HbA1c, dosis de insulina diaria, evolución del índice de masa corporal, número de controles glucémicos capilares diarios y complicaciones derivadas del tratamiento con bomba.

Resultados: De 283 pacientes con DM1 en seguimiento durante el tiempo de estudio, se instauró tratamiento con ISCI en 44 (27 niñas y 17 niños), con una edad media de 5,4 años (1,08-16,1 años) y un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 3,83 años. Las indicaciones que motivaron el inicio de ISCI fueron hipoglucemias frecuentes en 36 pacientes (81,8%), inestabilidad glucémica en 25 (56,8%), bajas necesidades de insulina en 7 (15,9%), necesidad de flexibilizar horarios en 6 (13,6%), mal control metabólico en 5 (11,4%) y fenómeno del alba en 3 (6,8%). La HbA1c media previa fue de 7,08 %, 7,03% al año de ISCI, 6,98% a los 2 años y 6,96% a los 3 años, sin encontrarse diferencias significativas, aunque sí mejoró la HbA1c en 3 de los 5 pacientes en los que la indicación fue el mal control metabólico. La dosis de insulina diaria requerida fue menor durante el tratamiento con ISCI en comparación con múltiples dosis de insulina (MDI), aunque sin alcanzar la significación estadística. En todos los casos, salvo uno, se mantuvo la terapia con bomba, expresando las familias mejoría en la calidad de vida. Registramos dos episodios de cetosis, sin acidosis, secundarios a obstrucción del equipo de infusión, que precisaron asistencia en Urgencias.

Conclusiones: El tratamiento con ISCI resulta en nuestro estudio ser igual de efectivo que el tratamiento con MDI en términos de HbA1c. El tratamiento mediante ISCI puede considerarse como una adecuada alternativa al tratamiento con MDI del que se pueden beneficiarse un número importante de niños con DM1 independientemente de su edad o tiempo de evolución de su enfermedad si previamente son bien seleccionados para dicho tratamiento.

Palabras clave: adolescentes, diabetes mellitus tipo 1, infusión subcutánea continua de insulina, niños.

Abstract: Objective: In this study, we aimed to analyse the demographic and clinical characteristics of a population of children with type 1 diabetes mellitus (DM1) treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). The efficiency and other characteristics of the therapy were also evaluated.

Methods: Retrospective observational study of patients attending the Paediatric Endocrinology Unit of Cáceres and Badajoz, Spain, who started treatment with CSII between 2009 and 2012. The following variables were assessed: indication for treatment, HbA1c, daily insulin requirement, change in body mass index, daily frequency of capillary blood glucose measurements and complications of the pump system.

Results: From a total of 283 children with DM1 under follow-up during the study period, 44 started treatment with ISCI (27 females, 17 males). Mean age at treatment initiation was 5.4 years (1.08 – 16.1 years) and mean disease duration was 3.83 years. Indications for treatment were as follows: frequent hypoglycaemia in 36 cases (81.8%), glycaemic instability in 25 (56.8%), low insulin requirements in 7 (15.9%), inadequate metabolic control in 5 (11.4%), need for more flexible schedule in 6 (13.6%), and dawn phenomenon in 3 (6.8%). Mean HbA1c levels were 7.08% before treatment, 7.03% after one year of treatment, 6.98% after two years and 6.96% after three years. No significant differences were observed in terms of HbA1c levels before and after CSII; however, HbA1c levels improved in 3 out of 5 patients with an inadequate metabolic control pre-treatment. Daily insulin requirements decreased during CSII therapy as compared to multiple daily injections (MDI), although this change was not statistically significant. All patients except one continued on CSII therapy during the study period, with their relatives reporting an improvement in the quality of life. Two ketosis episodes, without acidosis, secondary to obstruction in infusion system, were observed in two patients who required assistance in Emergency Service.

Conclusions: Our study suggests that CSII may be as effective as MDI in terms of glycaemic control as measured by HbA1c levels. CSII may be considered as an adequate treatment alternative to MDI in previously selected patients with independence of age or illness evolution time.

Recibido: 5-10-2013 Aceptado: 23-10-2013

Vox Paediatrica 2013; XX(2):16-23

Key words: adolescents, children, continuous subcutaneous insulin infusion, type 1 diabetes mellitus.

Introducción

Los resultados del Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) ^(1,2) y posteriormente, los del Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study ⁽³⁾ demostraron claramente la importancia de mantener cifras de glucemia cercanas a la normalidad para evitar las complicaciones microvasculares que aparecen en las personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). El estudio DCCT evidenció que el grupo de adolescentes también podía beneficiarse del buen control metabólico y que esos beneficios se mantenían incluso muchos años después de terminar el estudio a pesar de que su control metabólico después del ensayo empeorase ⁽⁴⁾. En consecuencia, los objetivos del tratamiento en niños y adolescentes con DM1 desde ese momento fueron conseguir unos niveles de glucemia y hemoglobina glicosilada (*HbA1c*) lo más cercanos a la normalidad desde el inicio de la enfermedad.

Sin embargo, en la fase inicial del DCCT se comunicó un evento de hipoglucemia grave por paciente y año en el grupo de adolescentes; un 39% de ellas con convulsiones o coma ⁽³⁾. Las frecuentes hipoglucemias asociadas a un control metabólico estricto suponían un factor limitante para conseguir los objetivos marcados. El objetivo del tratamiento de la diabetes debe ser, por tanto, conseguir y mantener un adecuado control metabólico, minimizando el riesgo de hipoglucemia, para impedir o retrasar la aparición de las complicaciones crónicas, procurando la mejor calidad de vida posible.

Para conseguir el óptimo control metabólico de los pacientes con DM1 se requiere una terapia de sustitución insulínica que se parezca lo más posible a los perfiles que de esta hormona tienen los individuos sin diabetes consistente en una secreción continua de insulina entre comidas (*secreción basal*) y una secreción aguda en respuesta a los alimentos (*secreción prandial*). Esta forma de tratamiento insulínico, también llamada terapia basal-bolo, puede llevarse cabo mediante múltiples inyecciones diarias de insulina (MDI) o bien mediante el empleo de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI).

Los primeros estudios con ISCI en pacientes con DM1 a finales de los 70, si bien realizados en un número reducido de pacientes y durante períodos de tiempo muy limitados, pusieron de manifiesto la viabilidad de esta terapia ^(5, 6, 7). En los años 80, la experiencia en adultos y adolescentes demostró que era bien tolerada y permitía disminuir los valores de *HbA1c*, el número de hipoglucemias y mejorar la calidad de vida del paciente. Las limitaciones técnicas de los primeros modelos de bomba y la falta de implicación de los clínicos fueron los principales obstáculos para generalizar su uso en niños y adolescentes. El uso de la terapia con bomba de insulina continuó siendo muy minoritario hasta que las mejoras técnicas introducidas a partir de los años 90 consiguieron hacer de ellas un tratamiento más fácil y

seguro. Estas mejoras, junto con los resultados obtenidos en el DCCT, propiciaron que el empleo de la ISCI se extendiera a adolescentes y, posteriormente, a niños de menor edad. De hecho, los pacientes pediátricos constituyen hoy en día el segmento poblacional con DM1 que experimenta mayor incremento en la instauración del tratamiento con ISCI ⁽⁸⁾.

En la actualidad hay un incremento ostensible en la demanda de este tipo de terapia pero con una extraordinaria y sorprendente diferencia entre la proporción de pacientes con DM1 tratados con ISCI en España en comparación con otros países de nuestro entorno. Mientras que en nuestro país apenas llega al 3-4%, el porcentaje de pacientes tratados con ISCI en Italia es del 12% y en Holanda, Francia y Alemania se sitúa alrededor del 20%. Solamente superamos las cifras de Portugal y Rusia y estamos por debajo del porcentaje medio de uso en la Unión Europea ^(9, 10).

El objetivo de nuestro estudio es analizar diversos aspectos epidemiológicos de la población infanto-juvenil con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en la que se inicia tratamiento con ISCI en la Unidades de Endocrinología Pediátrica de Cáceres y Badajoz, así como valorar la eficacia y características de esta terapia.

Pacientes y Métodos

Realizamos un estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo en las Unidades de Diabetes Infanto-Juvenil de los hospitales de Cáceres y Badajoz. Fueron seleccionados aquellos pacientes con DM1 que durante el período de tiempo comprendido entre marzo de 2009 y diciembre de 2012 iniciaron tratamiento con ISCI. De un total de 283 pacientes que a lo largo de dicho período fueron seguidos en las consultas de ambos hospitales, se instauró terapia con bomba infusora de insulina en 44. Exceptuando dos pacientes en los que el tratamiento con ISCI se inició ya durante la hospitalización en el momento del debut, todos los pacientes incluidos en el estudio habían realizado previamente tratamiento intensivo con múltiples dosis de insulina, incluyendo análogos de acción prolongada (glargina o detemir) y de acción rápida (aspart, lispro o glulisina), siendo este último el empleado en la bomba. Las microinfusoras empleadas fueron los modelos Paradigm® (Medtronic) y Accu-Check® (Roche). Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento con ISCI antes y después del periodo citado de reclutamiento.

La recogida de datos se efectuó mediante la revisión de las historias clínicas de consulta de Endocrinología Pediátrica y de hospitalización. Las variables evaluadas fueron: edad al debut y al instaurar ISCI, indicaciones, *HbA1c* antes y durante el tratamiento con ISCI, número de controles glucémicos capilares al día, requerimientos diarios de insulina, evolución del índice de masa corporal y presentación de complicaciones graves.

Los motivos de instauración de ISCI recogidos en el formulario de solicitud consensuado en la Comunidad Autónoma de Extremadura incluyen:

- Mal control metabólico (HbA1c elevada), a pesar del tratamiento intensivo optimizado con MDI (incluidos análogos de acción rápida y retardada) y colaboración apropiada por el paciente.
- Inestabilidad glucémica y/o perfil de glucemia caótico (con HbA1c aceptable o buena) a pesar del tratamiento intensivo optimizado con MDI (incluidos análogos de acción rápida y retardada) y colaboración apropiada por el paciente.
- Hipoglucemias frecuentes, inadvertidas y/o limitantes.
- Fenómeno del alba imposible de controlar con cuatro dosis de insulina.
- Necesidad de flexibilizar horarios de inyecciones/comidas por motivos laborales, etc (salvo si existe buen control glucémico/metabólico sin hipoglucemias).
- Pacientes que hayan utilizado ininterrumpidamente una bomba de insulina para el tratamiento de su diabetes durante el menos los 12 meses previos.
- Planificación de gestación, sin lograr buen control en tratamiento intensivo con MDI.

El protocolo de solicitud de tratamiento también recoge la posibilidad de especificar otras indicaciones según criterio del facultativo.

Se consideraron criterios para no ofrecer el tratamiento con ISCI:

- Falta de motivación y colaboración del paciente y/o su familiar con mala adherencia al tratamiento.
- Inestabilidad psicológica y/o falta de expectativas realistas.
- Problemas familiares o sociales que influyan en la actitud hacia la diabetes.

Las determinaciones de HbA1c se realizaron en sangre capilar mediante los dispositivos Kit A1CNow+® (Bayer) o DCA 2000+® (Bayer) de acuerdo con la estandarización establecida por el DCCT. En la recogida de datos se incluyeron los valores previos al inicio de ISCI y, posteriormente, al año, a los 2 años y a los 3 años. Puesto que la determinación de HbA1c se realiza en consulta con periodicidad trimestral, cada uno de los valores recogidos (pre-ISCI, 1, 2 y 3 años post-inicio ISCI) se obtuvo mediante la media aritmética de tres cifras: la HbA1c correspondiente al momento analizado, la previa (3 meses antes) y la posterior (3 meses después) con objeto de que la cifra considerada fuese más representativa del momento evaluado.

El índice de masa corporal (IMC), calculado como el peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la talla en metros, se expresó en desviaciones estándar (DE) respecto a la media según tablas de referencia para la población española⁽¹¹⁾.

Se consideraron complicaciones importantes la hipoglucemia grave (definida como aquella que cursa

con disminución del nivel de conciencia) y la cetoacidosis diabética (glucemia > 200 mg/dl; pH < 7.30 y bicarbonato < 15 mEq/L y cuerpos cetónicos positivos en sangre y/o orina).

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante SPSS *statistical package versión 19.0* para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Los datos referentes a variables cuantitativas se expresan como media \pm DE y los referentes a cualitativas en porcentajes. Se empleó la prueba *t* de Student para muestras independientes para comparar la cifra de HbA1c, requerimientos de insulina, IMC y número de controles glucémicos capilares diarios, antes y después del inicio de tratamiento con ISCI. Se consideró como significativa una $p < 0,05$.

Resultados

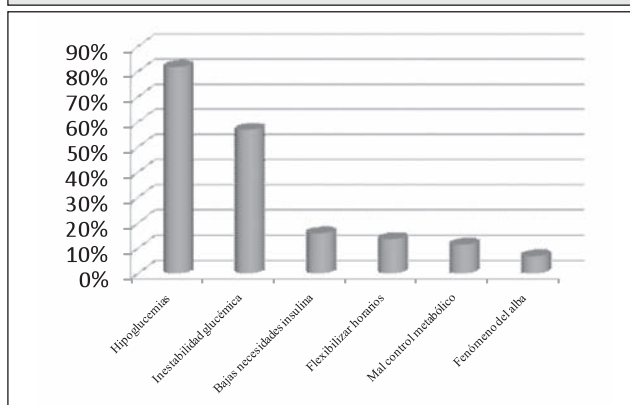
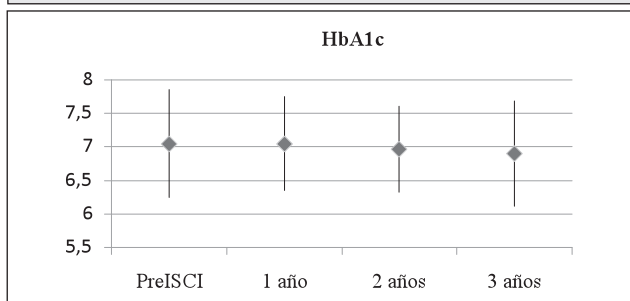
Durante el período de tiempo abarcado en el estudio (marzo de 2009 a diciembre de 2012) 283 niños y adolescentes con DM1 fueron seguidos en nuestros servicios. De ellos, en 44 (15,5%), 27 niñas y 17 niños, se instauró tratamiento con bomba infusora de insulina. La edad media al inicio de la terapia fue de 5,4 años (rango: 1,08-16,1 años). El tiempo medio de evolución de la enfermedad al inicio de ISCI fue de 3,83 años (rango: 0-9,9 años). Dos pacientes, ambos lactantes, iniciaron tratamiento con bomba ya en el momento del debut.

De la muestra de 44 pacientes, 27 habían completado al menos 1 año de tratamiento con ISCI al finalizar el período de estudio evaluado, 17 al menos dos años, y 10 completaron 3 años. Los dos pacientes que comenzaron tratamiento con bomba al debut fueron excluidos de la comparación de variables pre/post-inicio de ISCI.

Las hipoglucemias frecuentes, inadvertidas y/o limitantes fueron la principal razón para instaurar tratamiento con ISCI (81,8% de los pacientes). La inestabilidad glucémica supuso el segundo motivo más frecuente (56,8%). Las restantes indicaciones fueron: bajos requerimientos de insulina (15,9%), necesidad de flexibilizar horarios (13,6%), mal control metabólico (11,4%) y fenómeno del alba de difícil control (6,8%). Los datos quedan reflejados en la **figura 1**.

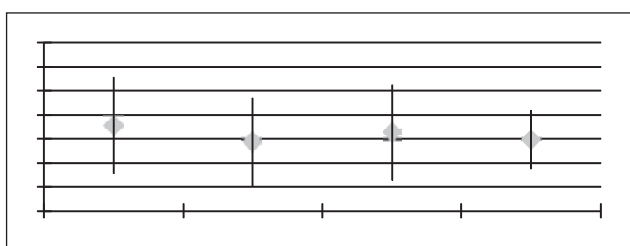
La mayoría de los pacientes cumplían más de uno de los criterios para ser incluidos en el tratamiento con ISCI.

La HbA1c media previa al inicio de ISCI fue de 7,08% \pm 0,75. Un año después, la HbA1c media fue de 7,03% \pm 0,76. A los 2 años, fue de 6,98% \pm 0,72. Tras 3 años de tratamiento con ISCI, la HbA1c media fue de 6,96% \pm 0,70. Si bien existe una tendencia descendente en las cifras de HbA1c antes y después de la instauración de ISCI, la diferencia no alcanza la significación estadística (**figura 2**). No obstante, se constató mejoría de la HbA1c en 3 de los 5 pacientes en los que el mal control metabólico había sido criterio de indicación.

Figura 1: Indicaciones de ISCI.

Figura 2: Evolución de la HbA1c antes y durante ISCI.


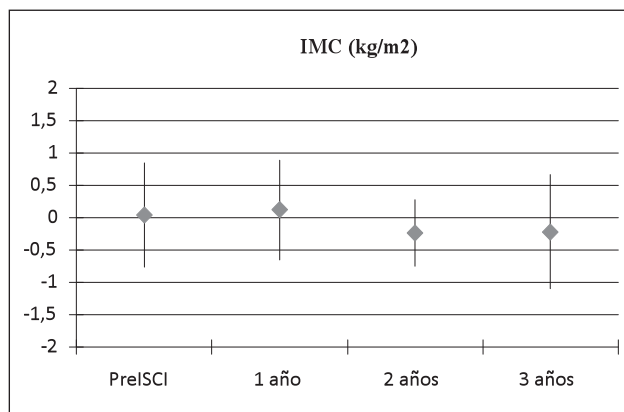
	PreISCI vs 1 año	PreISCI vs 2 años	PreISCI vs 3 años
p	0,947 (NS)	0,073 (NS)	0,737 (NS)

La dosis media de insulina diaria con múltiples dosis de insulina fue de $0,89 \pm 0,19$ U/kg/día. Tras 1 año de ISCI, los requerimientos diarios descendieron a $0,78 \pm 0,17$ U/kg/día. Al cabo de 2 años, fueron de $0,82 \pm 0,19$ U/kg/día. Finalmente, la dosis media en aquellos pacientes que completaron 3 años de ISCI fue de $0,79 \pm 0,12$ U/kg/día. Nuevamente, aunque se observan requerimientos menores de insulina en la terapia con ISCI en comparación con el tratamiento con múltiples dosis de insulina, la diferencia no es estadísticamente significativa.

Figura 3: Evolución de la dosis diaria de insulina antes y durante ISCI.


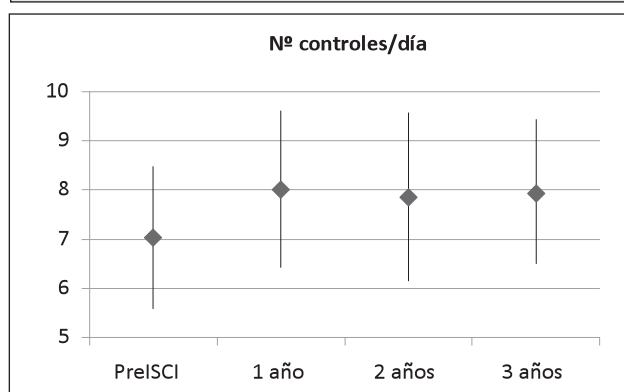
	PreISCI vs 1 año	PreISCI vs 2 años	HbA1c preISCI vs 3 años
p	0,067 (NS)	0,180 (NS)	0,052 (NS)

El índice de masa corporal tras iniciar tratamiento con ISCI tampoco se modifica de forma estadísticamente significativa en los pacientes de nuestra muestra al cabo de 1, 2 y 3 años (**figura 4**).

Figura 4: Índice de masa corporal antes y durante ISCI.


	PreISCI vs 1 año	PreISCI vs 2 años	PreISCI vs 3 años
p	0,747 (NS)	0,499 (NS)	0,542 (NS)

El número de controles glucémicos capilares que los pacientes se realizan al año de haber iniciado tratamiento con bomba de insulina es significativamente superior al realizado con la terapia previa de múltiples dosis (**figura 5**). No encontramos diferencias significativas a los 2 y 3 años de tratamiento con ISCI.

Figura 5: Número de controles glucémicos capilares antes y durante ISCI.


	PreISCI vs 1 año	PreISCI vs 2 años	PreISCI vs 3 años
p	0,001	0,081 (NS)	0,097 (NS)

En todos los casos se mantuvo la terapia con ISCI una vez instaurada con gran aceptación por parte del paciente y sus cuidadores, exceptuando el caso de una adolescente en la que, tras detectarse un trastorno de

la conducta alimentaria, se interrumpió el tratamiento con bomba por indicación facultativa, regresándose a la terapia con múltiples dosis de insulina.

Se registraron dos episodios de cetosis, sin acidosis, secundarios a obstrucción en el equipo de infusión, no resueltos en domicilio y en los que el paciente precisó consultar en Urgencias. No se registraron episodios de cetoacidosis. Durante el estudio, ninguno de los pacientes incluidos en la muestra analizada presentó una hipoglucemia grave.

Discusión

El objetivo del tratamiento de la diabetes es conseguir y mantener un control glucémico lo más próximo posible a la normalidad, sin incrementar el riesgo de hipoglucemia, para impedir o retrasar la aparición de las complicaciones crónicas.

La terapia con ISCI ofrece en la práctica clínica actual la manera más fisiológica de aportar esta hormona. Permite simular mejor el patrón normal de secreción de insulina por la célula beta pancreática con la posibilidad de administrar diferentes tipos de bolos para cubrir las diversas ingestas o corregir hiperglucemias ocasionales junto a la liberación continua de insulina a lo largo de 24 horas (*tasa basal*) adaptándola a las necesidades cambiantes del paciente.

El número de niños con DM1 tratados en las Unidades de Diabetes de Cáceres y Badajoz en los últimos 3 años ha sido 283. De estos, 44 han iniciado terapia con bomba de insulina lo que supone un 15,5% del total de niños con DM1 (el porcentaje real de pacientes tratados con ISCI en nuestras unidades es de hecho superior, pues pacientes que ya habían iniciado tratamiento con ISCI antes de marzo de 2009 y aún en seguimiento no han sido incluidos dentro del estudio). Este porcentaje es muy superior a la media publicada para nuestro país, situada en un 3-4% en 2011, y más cercano al de los países de nuestro entorno social y cultural⁽⁹⁾. Considerando la evidencia existente basada en multitud de estudios, ensayos clínicos y meta-análisis que avalan esta modalidad de terapia, continúa siendo llamativa la infrutilización de la misma. Este modesto uso de la ISCI en nuestro país podría atribuirse, al menos en parte, a un fenómeno de inercia terapéutica⁽¹¹⁾.

De acuerdo con el consenso internacional, todos los pacientes pediátricos con DM1 son potenciales candidatos para la utilización de ISCI, sin limitación debido a edad o momento evolutivo de la enfermedad, recayendo el inicio de la terapia en la decisión conjunta del equipo diabetológico, el paciente y sus cuidadores. En nuestro estudio, las hipoglucemias han constituido el principal motivo para la indicación de ISCI seguida de la inestabilidad glucémica. No obstante, debemos señalar el hecho de que aunque ambos motivos constituyen, en efecto, indicaciones reconocidas para iniciar ISCI, el paciente y sus cuidadores han de ser apropiadamente

seleccionados y cumplir una serie de condiciones entre las que se incluyen una alta motivación, expectativas realistas, adecuado cumplimiento terapéutico, manejo de la alimentación por raciones y determinación frecuente de glucemia capilar. Asimismo, es fundamental la disponibilidad de un equipo diabetológico con experiencia en el tratamiento con ISCI^(13,14).

Son ya muchos los estudios que demuestran que la utilización de ISCI en pacientes con DM1 se asocia a un descenso en las cifras de HbA1c de 0,3-0,6% cuando se compara con la administración de MDI^(15,16,17,18,19). La magnitud de la reducción depende de la cifra de partida de HbA1c, siendo los pacientes con un valor previo más alto los que experimentan una mayor disminución⁽²¹⁾. La mayoría de las publicaciones sobre ISCI en la edad pediátrica son estudios no aleatorizados que, como en nuestro trabajo, analizan diversas variables (HbA1c, IMC, frecuencia de hipoglucemias...) al pasar del tratamiento con MDI a ISCI^(21,22,23,24) y muestran una reducción de la HbA1c alrededor del 0,6%. La principal limitación de estos estudios radica en que el diseño retrospectivo y no randomizado implica que los pacientes que inician ISCI habían demostrado previamente una motivación y cumplimiento con MDI que previsiblemente mantendrían al pasar al tratamiento con bomba. Las diferencias obtenidas entre ISCI y MDI en diferentes estudios aleatorizados son menos consistentes, si bien el número de pacientes en muchos de estos estudios es pequeño y la duración del estudio corta^(20,25,26,27). Un reciente estudio de casos-controles llevado a cabo en 345 pacientes durante un tiempo medio de seguimiento de 3,5 años ($\pm 2,5$ años), el de mayor tamaño muestral y duración hasta la fecha, demuestra una reducción media de la HbA1c de 0,6%. Esta diferencia en el grupo con ISCI se mantiene significativamente menor respecto al grupo con MDI durante un tiempo de seguimiento de 7 años⁽²⁸⁾.

En nuestro estudio, pese a la mejoría observada no encontramos diferencias significativas en la HbA1c antes y después inicio del tratamiento. Es interesante el hecho de que la tendencia descendente que observamos en la cifra de HbA1c en nuestra muestra, que inicialmente podría atribuirse a la reeducación diabetológica, mayor motivación y seguimiento más estrecho, se mantiene también a los 2 y 3 años de seguimiento. La HbA1c sí mejoró en el 60% de los pacientes en los que la principal indicación fue el mal control metabólico en términos de una elevada HbA1c. Posiblemente, si la serie estudiada hubiera sido mayor o el grupo más homogéneo en cuanto al motivo de indicación podríamos haber encontrado la diferencia publicada por otros autores (HbA1c 0,3-0,6% menor en el grupo tratado con ISCI). Asimismo, la aceptable HbA1c media de que partía nuestra serie también tendería a minimizar esta diferencia pues, como ya hemos señalado previamente, la mayor reducción en la HbA1c al pasar a ISCI parece objetivarse en aquellos que

parten de valores más altos. Por otro lado, consideramos insuficiente valorar el impacto de la ISCI sobre el control glucémico tomando como única referencia la HbA1c. En los últimos años, ha cobrado gran importancia el concepto de "memoria metabólica" y, aunque aún en discusión, hay datos que relacionan la variabilidad glucémica con un incremento del riesgo de complicaciones crónicas⁽²⁹⁾. En este sentido, y teniendo en cuenta que muchos de los pacientes que en nuestra serie iniciaron ISCI presentaban una aceptable HbA1c previa pero con gran fluctuación glucémica, creemos importante el análisis de esta variable en futuros estudios (por ejemplo, mediante empleo de monitorización continua de glucosa).

En general, el tratamiento con ISCI implica una disminución de la dosis de insulina diaria del paciente^(20,28,30). La tendencia observada en nuestro estudio también sugiere menores requerimientos de insulina con ISCI que con MDI. Este hallazgo parece relacionarse con una mejor absorción de la hormona en la terapia con ISCI debido a su administración fraccionada, haciendo más previsible su efecto.

Aunque tras conocerse los resultados del DCCT, surgió la preocupación sobre la posible ganancia ponderal con el tratamiento con ISCI, los estudios en población pediátrica no han corroborado dicho temor^(21,24,28). Tampoco en nuestro trabajo constatamos una diferencia significativa en el IMC tras pasar del tratamiento con MDI a ISCI. Si bien el tratamiento con ISCI facilita la modificación del número de raciones en las comidas (y, en consecuencia, proporciona una mayor libertad para aumentar la ingesta), en la práctica también reduce la necesidad de tentempiés al permitir una adaptación más fisiológica en el aporte de insulina.

El aumento significativo en el número de glucemias capilares diarias que observamos en nuestra serie durante el primer año de tratamiento con ISCI parece atribuible a la necesidad de un mayor autocontrol para un mejor ajuste de tasas basales y una optimización de la insulina prandial mediante el empleo de diferentes tipos de bolos. Asimismo, la facilidad para administrar bolos correctores en caso de hiperglucemias ocasionales determinaría la necesidad de evaluar el efecto de dichas correcciones mediante controles glucémicos posteriores.

En la edad pediátrica, el impacto del tratamiento con ISCI sobre las hipoglucemias es muy variable en los diferentes estudios. Nuevamente, parecen observarse mejores resultados en estudios no aleatorizados^(8,24,31), con disminución del riesgo de hipoglucemia grave en los pacientes tratados con ISCI. En cambio, los estudios aleatorizados no muestran una diferencia significativa^(20,25,26,32,33,34). En nuestro estudio no nos propusimos como objetivo la comparación del número de hipoglucemias antes y después de iniciar tratamiento con ISCI al considerar que carece de rigor metodológico considerar únicamente las hipoglucemias anotadas en la

agenda o las halladas en las descargas del dispositivo. Creemos que para realizar esta comparación es preciso un diseño más riguroso que incluyera la monitorización continua de glucosa intersticial con objeto de definir con mayor exactitud el tiempo de hipoglucemia. En cualquier caso, ninguno de los pacientes de nuestra serie presentó una hipoglucemia grave durante el tiempo de seguimiento tras inicio de ISCI.

En cuanto a los episodios de cetoacidosis, la ausencia de un depósito subcutáneo de insulina basal en el tratamiento con ISCI incrementaría la susceptibilidad de cetosis primero, y cetoacidosis (CAD) posteriormente, en caso de interrupción en el aporte continuo de insulina. Algunas revisiones^(35,36) muestran estudios con resultados discordantes y señala que, en caso de aparecer, los episodios de CAD son más frecuentes poco después de iniciar ISCI. Paradójicamente, también describen un descenso del riesgo de CAD con ISCI en pacientes con episodios previos recurrentes de CAD, atribuible a la omisión previa de dosis con MDI y al aporte continuo de insulina con la ISCI. En nuestro estudio no se presentaron episodios de cetoacidosis durante el seguimiento pero sí se registraron dos casos de cetosis (niveles de β hidroxibutirato en sangre $\geq 0,5$ mmol/L) secundaria a obstrucción del equipo de infusión que el paciente y sus cuidadores no supieron resolver, por lo que consultaron en Urgencias.

Las posibilidades que brinda la ISCI (adaptación a las necesidades del paciente, administración de muy bajas dosis de insulina, mejor cobertura de la ingesta con diferentes tipos de bolos, disminución del número de inyecciones diarias...) son percibidas por los niños, cuidadores y familiares, y representan una mejoría en su calidad de vida, siendo pocos los pacientes que desean suspender este tipo de tratamiento una vez instaurado⁽⁹⁾. En nuestra serie, únicamente en una paciente se interrumpió el tratamiento con ISCI por indicación del facultativo tras detectarse un trastorno de la conducta alimentaria. Aunque nuestro estudio no ha evaluado de una forma objetiva mediante el uso de escalas el beneficio psicológico y el impacto sobre la calidad de vida derivados de la ISCI, sí detectamos en nuestra experiencia clínica, al igual que otros autores^(26,30,37), la preferencia de pacientes y cuidadores por esta forma de tratamiento y su deseo de continuarla. Se precisan estudios que evalúen estos aspectos no sólo en pacientes que requieran terapia con ISCI debido a las indicaciones mayoritariamente aceptadas (mal control metabólico, inestabilidad glucémica, fenómeno del alba...), sino también en aquellos con un adecuado control previo. De este modo, y dejando al margen el objetivo "glucocéntrico", pacientes bien controlados y que no reúnen ninguna de las indicaciones consensuadas, podrían ser candidatos óptimos a la ISCI tan sólo en aras de una mejoría en la calidad de vida^(38,39).

En conclusión, el tratamiento con ISCI resulta en nuestro estudio ser igual de efectivo que el tratamiento con MDI en términos de HbA1c, demostrándose como una alternativa adecuada, segura y bien aceptada en pacientes previamente seleccionados. No obstante, consideramos precisos nuevos estudios que evalúen la efectividad de la ISCI mediante el análisis de otros parámetros como variabilidad glucémica o calidad de vida.

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

Bibliografía

1. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
2. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr*. 1994;125:177-88.
3. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*. 1999; 22:99-111.
4. Battelino T. Risk and benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment in school children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(Suppl. 4):20-24.
5. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion. An approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J*. 1978;1:204-207.
6. Pickup JC, White MC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Long-term continuous subcutaneous insulin infusion in diabetic at home. *Lancet*. 1979;2:870-873.
7. Tamborlane WV, Sherwin RS, Genel , Felic P. Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *N Engl J Med*. 1979;300:573-578.
8. Heidtmann B. insulinpumptherapie bei Kindern und Jugendlichen. *Therapieforum Diabetes*. 2005;4:24-27.
9. Hofer S, Meraner D, Koehle J. Insulin pump treatment in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Minerva Pediatr* 2012; Aug; 64(4):433-8
10. Renard E. Insulin pump use in Europe. *Diabetes Technol Ther*. 2010; 12 (Suppl 1):29-32.
11. Conget I, Giménez M, Ampudia-Blasco FJ. Posibles causas de la infrutilización de la infusión subcutánea continua de insulina en España. *Av Diabetol*. 2013;29(1):1-3.
12. Hernández M, Castellet J, Narvaiza J, Rincón J, Ruiz I, Sánchez F, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Madrid: Garsi;1998.
13. Barrio R, García B, Gómez A, González I, Hermoso F, Luzuriaga C, Oyarzabal M, Rica I, Rodríguez M, Torres M. Documento de consenso sobre tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(5): 352.e1-352.e4.
14. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kauffman F and Consensus Forum. Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age-Group. *Diabetes Care* 2007;30 (6): 1653-62.
15. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008; 25:765-74.
16. Pickup JC, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002;234:705-11.
17. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003; 26:1079-87.
18. Jeitler K, Horvath K, Berghold A. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008;51: 941-51.
19. Pankowska E, Blaik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewka H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatric diabetes* 2009;10(1):52-8.
20. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial os insulin-pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:15-9.
21. Ahern JA, Boland EA, Doane R, Ahern JJ, Rose P, Vincent M, Tamborlane WV. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatr Diabetes*. 2002;3:10-5.
22. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Sloveer RH, Mowry CJ, Chase HP. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents. An option for routine diabetes care. *Pediatrics*. 2001;74:217-21.
23. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in chil-

dren and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1142-6.

24. Weinzimer S, Swan K, Sikes K, Ahern JA. Emerging evidence for the use of insulin pump therapy in infants, toddlers, and preschool-aged children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2006; 7(Suppl 4):15-19.

25. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr*. 2004; 145:280-84.

26. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin therapy in young children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2005;28:1277-81.

27. Batajoo RJ, Messina CR, Wilson TA. Long-term efficacy of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;Sep;4(3):127-31.

28. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetología*. 2013;56.

29. Ceriello A, Ihnat MA. Glycaemic Variability: a new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. *Diabetes Med*. 2010;27:862-67.

30. Nicolajsen T, Samuelsson A, Hanas r. Insulin doses before and one year after pump start: Children have a reserved dawn phenomenon. *J Diabetes Sci Technology* 2012; May1; 6(3):589-94.

31. Hannaire-Broutin H, Melki V, Bessieres-Lacombe S, Tauber JP. Comparison of subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. The Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes. *Diabetes Care*- 2000;23:1232-5.

32. Weintrob N, Schechter A, Benzaquen H, Shalitin S, Lilos A, Galatzer A, et al. Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:677-84.

33. Cohen D, Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Fayman G, Phillip M. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in adolescents with type 1 diabetes mellitus: a randomized open crossover trial. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16:1047-50.

34. Doyle EA, Weinzeimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, tamborlane WV. A randomized prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care*;7 (Suppl. 4):11-4.

35. Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2006;7(Suppl. 4):32-38.

36. Cope JU, Samuels-Reid JH, Morrison AE. Pediatric use of insulin pump technology: a retrospective study of adverse events in children ages 1-12 years. *J Diabetes Science Technology*. 2012; Sep 1; 6(5):1053-9.

37. Word JR, Moreland EC, Volkening LK, Sobren BM, Butler DA, Laffel LMB. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:2355-60.

38. Hirose M, Bewerly EA, Weigner K. Quality of life and technology: impact on children and families with diabetes. *Curr Diab Rep* 2012; Dec;12(6):711-20.

39. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2012;366:1616-24.