

Terapia con infusión subcutánea continua de insulina (I)

R. Barrio, E. Colino, M. López Capapé

Tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina en la edad pediátrica

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

Correspondencia:Raquel Barrio Castellanos
e-mail: rbarrio.hrc@salud.madrid.org**RESUMEN**

La administración de múltiples dosis de insulina es el tratamiento habitual de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica. Los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), que se llevan utilizando tres décadas en el adulto, lo han sido menos en la edad pediátrica aunque, actualmente, cada vez un mayor número de niños y adolescentes en algunos países los vienen empleando. La ISCI nos acerca a lo que es la secreción fisiológica de insulina y permite la individualización de la dosis de una manera pormenorizada. Diversos estudios han demostrado que este tipo de terapia en la edad pediátrica permite obtener mejor control metabólico con disminución del riesgo de hipoglucemias graves y menor ganancia de peso. El tratamiento con ISCI en la edad pediátrica es seguro, eficaz y bien aceptado, tanto por los niños como por sus familiares.

Palabras Clave: Infusión subcutánea continua de insulina; Diabetes tipo 1; Niños; Adolescentes; Terapia con bomba de insulina.

ABSTRACT

Children and adolescents with type 1 diabetes mellitus are usually treated with multiple daily insulin injections (MDI). Although continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) has been used extensively for several years in adult diabetic patients, it has been used less frequent in children and adolescents. But in the recent years, CSII is used more often in the pediatric age, specially in several countries. CSII enables patients with type 1 diabetes to get closer to physiological insulin secretion over 24 hours. This system allows individualization of the insulin dose. Unacceptable glycemic control in spite of MDI has been usually an indication for switching to CSII. Several studies have suggested that CSII in children and adolescents could provide better glycemic control, reduces the risk of severe hypoglycemia and led to lesser weight gain than MDI. CSII therapy in the pediatric age has been proved to be safe, effective and well accepted by children and adolescents with type 1 diabetes and also by their families.

Key Words: Continuous subcutaneous insulin infusion; Type 1 diabetes; Children; Adolescents; Insulin pump therapy.

Recibido: 12 de Enero 2005 / Aceptado: 20 de Enero 2005

Acrónimos: ISCI, infusión subcutánea continua de insulina; DM1, diabetes tipo 1; MDI, múltiples dosis de insulina; HbA1c, hemoglobina glicosilada.

INTRODUCCIÓN

Los resultados del estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)¹ realizado, entre otras, en una población de adolescentes (14% de los pacientes), demostraron que también en este grupo de edad el buen control glucémico previene o retrasa la aparición y/o progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes. Estas complicaciones comienzan a desarrollarse en la edad pediátrica por lo que es necesario comenzar la terapia intensiva desde el inicio de la enfermedad²⁻⁵ pero hay que intentar minimizar los riesgos de este tipo de tratamiento como son el incremento de las hipoglucemias graves y el aumento de peso¹. Para conseguir estos objetivos se precisan modelos fisiológicos de tratamiento sustitutivo de insulina.

Actualmente, la forma más fisiológica de aporte de insulina son los dispositivos de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). El tratamiento con bombas de insulina no es nuevo ya que se viene utilizando desde finales de los años 70⁶, aunque haya sido en la última década cuando ha aumentado de forma significativa el número de pacientes, tanto niños como adultos, tratados con este tipo de terapia. En la actualidad el 8% de la población adulta con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en EE.UU. son tratados con ISCI⁷ y en el año 2001, más de 7.500 niños recibían este tipo de terapia en ese país⁸. En nuestro medio, la experiencia con este tratamiento en la edad pediátrica es escasa.

La ISCI, en comparación con el régimen de múltiples dosis de insulina (MDI), sólo necesita el aporte de un tipo de insulina de acción rápida (generalmente análogos rápidos de insulina) que, al administrarse en el mismo sitio de inyección durante 2-3 días, disminuye la variabilidad inherente a los distintos tipos de insulina y la secundaria al lugar de administración. Este tipo de terapia permite una mayor flexibilidad en el momento de la ingesta y un mejor control metabólico con dosis menores de insulina⁹, lo que ayuda a controlar el peso. También reduce el riesgo de hipoglucemias graves tanto diurnas como nocturnas^{8,10,11}, y facilita el control de la diabetes por el propio paciente.

En los últimos años se han realizado múltiples estudios para verificar la seguridad y la eficacia del tratamiento con ISCI en pacientes pediátricos. En la mayoría de ellos se ha evidenciado una mejoría en el control metabólico, especialmente en los primeros meses de tratamiento^{12,13}. También, en la mayoría, se ha encontrado una disminución del número de hipoglucemias graves^{14,15}. El aumento de peso que se observó en estudios iniciales¹⁴ no se ha constatado posteriormente^{16,17}. Con ISCI en los pacientes puberales, las

necesidades de insulina son menores, mientras que se mantienen estables en los pacientes prepuberales¹⁸.

Los estudios más significativos realizados sobre la terapia con ISCI en pediatría, tanto en edad prepuberal como puberal, están recogidos en la Tabla I. En la mayoría de ellos se evidencia una mejoría en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) sin aumentar la incidencia de hipoglucemias¹⁷. Weinzimer¹⁶ observó en 65 niños menores de 7 años una disminución de la HbA1c en 0,4% y una reducción del 50% de las hipoglucemias graves. Resultados semejantes han sido encontrados por Litton¹⁹ en niños menores de 4 años tratados con ISCI; además, este grupo encuentra que disminuyó de manera significativa la necesidad del contacto telefónico de los padres con el equipo de diabetes.

Los avances técnicos, tanto en las bombas y como en los catéteres, entre otros aspectos, el contar con bombas más pequeñas, más fáciles de usar, más seguras, con memoria electrónica y con control remoto, han permitido ampliar su uso en la edad pediátrica. En la actualidad es muy útil la posibilidad de poder contar con múltiples perfiles basales y diferentes opciones de "bolus".

El uso de ISCI permite mayor flexibilidad de vida, ya que la ingesta puede ser retrasada u omitida y el contenido, variado. También se puede modificar la intensidad del ejercicio y el momento de la realización del mismo sin comprometer el control glucémico. La ISCI mejora el control del "fenómeno alba" al poder modificar la dosis de insulina basal a lo largo de la noche y también disminuye el riesgo, tanto de hipoglucemia nocturna¹¹, hipoglucemias inadvertidas e hipoglucemias graves, incluso en los menores de 6 años^{8,10}.

El tratamiento con ISCI puede utilizarse en todas las etapas de la edad pediátrica desde el periodo de recién nacido²⁰ en la diabetes neonatal, hasta la adolescencia avanzada. Durante el periodo prepuberal²¹, en los menores de 10 años, es necesaria la supervisión continua de un adulto, y en los casos en que esto no sea posible puede ser beneficioso el uso de bombas de insulina sólo durante la noche.

ASPECTOS PRÁCTICOS DEL TRATAMIENTO CON ISCI EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Las principales indicaciones para el tratamiento con ISCI en la edad pediátrica se recogen en la Tabla II. Es imprescindible contar con un equipo diabetológico con experiencia en este tipo de tratamiento con programas educativos específicos para el niño y para la familia y posibilidad de contacto las 24 horas del día. El paciente y la familia deben

TABLA I. Estudios sobre el tratamiento con ISCI realizados en población pediátrica

Estudio	Nº pacientes	Edad media	Duración de ISCI	HbA1c (%)	Hipoglucemias graves	Dosis insulina	IMC	Calidad de vida
Boland 1999 ¹³	24	13,8 años	12 meses	Disminuye 8,4 a 7,5%	Disminuyen	Disminuye	Aumenta	Mejora
Maniatis 2001 ¹⁴	56	17 años	12 meses	Disminuye 8,5 a 8,3%	Disminuyen	-	Aumenta	-
Conrad 2002 ¹⁷	65	11,5 años	6 meses	No cambios	No episodios	Disminuye en los puberales	-	-
Plotnick 2003 ¹²	95	12 años	48 meses	Disminuye inicial Estable posterior	Disminuyen	-	-	-
Weinzimer 2004 ¹⁵	65	4,5 años	3-48 meses	Disminuye 7,4 a 7,0%	Disminuyen	-	Disminuye	-
Di Meglio 2004 ¹⁶	20	3,8 años	6 meses	Disminuye 8,8 a 8,4%	No incremento	-	-	-
Liberatore 2004 ¹³	73	12,9 años	12 meses	Disminuye 8,3 a 7,5%	No incremento	Disminuye	Incrementa	-
Barrio 2004	17	14 años	12 meses	Disminuye 8,13 a 7,51%	Disminuye	Disminuye en los puberales	No cambios	Mejora

TABLA II. Principales indicaciones para el tratamiento con ISCI en la edad pediátrica

1. Inadecuado control de la diabetes (HbA1c > 7%).
2. "Fenómeno del alba" con hiperglucemia basal.
3. Marcada variabilidad en los niveles de glucemia.
4. Historia de hipoglucemias inadvertidas o graves.
5. Episodios repetidos de cetoacidosis diabética (diabetes inestable o *brittle diabetes*).
6. Necesidad de flexibilizar el estilo de vida.
7. Bajos requerimientos de insulina (< 20 U/día).
8. Embarazo o deseo de quedarse embarazada en una adolescente.

tener un amplio conocimiento sobre la diabetes (aspectos reflejados en la Tabla III).

El inicio del tratamiento con bomba se realiza de manera ambulatoria. Durante los tres días previos, los padres y el paciente reciben educación diabetológica específica en este tipo de terapia. La bomba de insulina se pone en el hospital de día y se vigila durante la mañana para comprobar que funciona normalmente, mientras se repasa todo lo enseñado. La 1ª semana se mantiene contacto telefónico diario y en la 2ª, se realiza una visita médica para ajustes. La siguiente consulta se lleva a cabo a los 15 días, y posteriormente cada dos meses, como en el resto de los pacientes con diabetes tipo 1. Es importante realizar una correcta asepsia en la zona de inserción del catéter.

Para programar la bomba se tienen en cuenta las necesidades de insulina las 2 semanas previas. En los adolescentes se disminuye la dosis total en un 20%, y se mantiene la misma dosis en el prepúber. En los primeros, se programa un 50-60% como insulina basal y un 40-50% como "bolus", en los niños prepuberales se administrará inicialmente un 50% como insulina basal y un 50% como "bolus" preprandiales.

Al inicio se programa una sola basal de insulina, y posteriormente se modifica según los controles glucémicos en ayunas, durante la noche y la glucemia pre-ingesta. En las 2-4 primeras semanas, hasta que se hayan encontrado las necesidades basales a lo largo del día, hay que evitar los suplementos entre comidas. El paciente se realizará controles de glucemia cada dos horas durante los primeros días; posteriormente, a medida que se vayan ajustando sus necesidades basales, el número de controles diarios serán pre y postprandiales y nocturnos.

TABLA III. Criterios de selección de candidatos a ISCI, incluyendo sus familias

1. Alto grado de motivación.
2. Capacidad de entender y usar la infusora.
3. Conocimientos suficientes sobre diabetes. Educación terapéutica adecuada.
4. Monitorización frecuente y anotación de las glucemias.
5. Tener una personalidad estable.
6. No tener infecciones cutáneas o alergias de contacto.
7. En los menores de 10 años, que haya un adulto responsable con ellos de manera permanente.

Si el paciente tiene “fenómeno del alba” se aumenta el aporte de insulina en 0,1-0,3 U/h, una a dos horas antes de que éste ocurra. Hay diferencias en cuanto a las necesidades de insulina, tanto totales como basales, según la edad. Los preescolares precisan dosis totales de insulina inferiores a las del resto de la edad pediátrica (ajustadas al peso), es decir, son más insulín-sensibles. Además, también en esta edad tienen unas necesidades basales menores con un aporte más alto entre 19:00-24:00 horas y menor entre las 3:00-6:00 horas de la madrugada^{18,22}, mientras que en los pacientes puberales, además de precisar niveles altos de insulina en el periodo del atardecer, tienen unas necesidades incrementadas entre las 3:00-8:00 horas¹⁸ debido a la presencia del “fenómeno del alba”.

Los bolus preprandiales se calculan según el *índice insulina / ración de hidrato de carbono* y teniendo en cuenta la glucemia preingesta. En caso de hiperglucemia hay que añadir un “bolus” corrector utilizando el índice de sensibilidad. La eficacia se valora según las glucemias a las dos horas post-ingesta que deben ser inferiores a 140 mg/dl.

El *índice de sensibilidad* (= 1.800/dosis total de insulina al día) indica cuánto disminuye la glucemia una unidad de análogo de insulina de acción rápida. Este índice se utiliza para corregir hiperglucemias. Siempre hay que tener en cuenta la dosis de insulina administrada hasta 3 horas antes y descontar la cantidad de insulina del “bolus” previo, que puede permanecer activo.

En la educación específica que deben recibir previa a la instauración de este tipo de terapia hay que hacer hincapié en cómo actuar ante la existencia de cetosis. Se debe cambiar el catéter cada 2-3 días, o cuando la glucemia sea > de 300 mg/dl con cetonemia > de 0,6 mmol/l y que no responda a la administración de un “bolus” corrector, o

bien, ante cualquier signo de infección de la zona de inserción.

EFECTOS ADVERSOS

Entre las desventajas del uso de la ISCI podríamos apuntar el incremento de peso. Este hecho, que fue evidenciado en los primeros estudios, no se ha encontrado en los más recientes. Raile y cols.⁹ en un estudio prospectivo realizado en 12 adolescentes, observaron que los pacientes tratados con ISCI recibían menor cantidad de insulina y el número de comidas al día era menor sin incremento del peso. Un factor positivo con el uso de ISCI es que, con este tipo de tratamiento, se necesita con menor frecuencia administrar suplementos de hidratos de carbono por presentar un menor número de hipoglucemias, lo que permite disminuir el aporte calórico.

Otro de los riesgos referidos ha sido el incremento de episodios de cetoacidosis. Si la bomba falla y no se detecta precozmente, se “cae” en cetosis de manera más rápida debido a que no existe un depósito de insulina en el tejido celular subcutáneo. Un meta-análisis realizado en 1993 por Wang y cols.²³, encontró que la cetoacidosis es más frecuente en la terapia con bomba que en la terapia convencional, sin embargo, estudios posteriores han demostrado que este riesgo se reduce a medida que aumenta la experiencia del equipo diabetológico y de los pacientes²⁴. En los últimos años se ha demostrado que el uso de ISCI no incrementa el riesgo de hipoglucemias graves^{12,14,16}.

Otro de los riesgos con esta terapia es el de la infección en la zona de inyección. Este riesgo se minimiza con medidas de asepsia al realizar el cambio del catéter y al no prolongar su uso más de 2-3 días.

La aceptación de este tipo de terapia es, en general, buena. El estudio de Slijper²⁵ demostró que los niños recién diagnosticados de diabetes tipo 1 y tratados con ISCI se quejaban menos de las restricciones impuestas por su diabetes que los que eran tratados con métodos convencionales.

Un aspecto importante a tener en cuenta cuando no mejora el control metabólico es valorar el número de “bolus” pre-ingesta que omiten algunos pacientes, sobre todo en los adolescentes. Burdick y cols.²⁶ en 48 niños con una edad media de 15,3 años, encuentran una correlación significativa entre los niveles de HbA1c y el número de “bolus” omitidos antes de la ingesta.

EXPERIENCIA DEL GRUPO EN TERAPIA ISCI

Actualmente, 28 niños y adolescentes son tratados con ISCI en nuestra Unidad de Diabetes Pediátrica. En una valo-

ración reciente de 17 pacientes con más de un año de tratamiento objetivamos una disminución de la HbA1c en un 0,6% a los tres meses del inicio, que se mantuvo al año de tratamiento. También evidenciamos una disminución de la incidencia de hipoglucemias graves de $0,47 \pm 1,23$ episodios por año a $0,06 \pm 0,24$.

La disminución de la dosis de insulina ha sido de un 15% en pacientes puberales, y sin cambios en los prepuberales. No hemos observado variaciones en el IMC. Los pacientes nos han referido haber mejorado su calidad de vida fundamentalmente gracias a la flexibilidad horaria que les ofrece el tratamiento con ISCI.

En conclusión, el tratamiento con ISCI puede ser una excelente alternativa terapéutica para el niño y adolescente con DM1 pues permite un mejor ajuste de la dosis de insulina y una mejor respuesta a los cambios metabólicos característicos de este grupo de edad. Facilita la flexibilidad de vida permitiendo cambios en el horario de

comidas y una mejor adaptación al tipo de vida, de los adolescentes. Y, finalmente, permite conseguir un mejor control metabólico con disminución del riesgo de hipoglucemia, lo que es muy importante, sobre todo en el niño más pequeño.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

- La terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) representa una alternativa al tratamiento con múltiples dosis de insulina en niños y adolescentes con diabetes tipo 1.
- La ISCI permite alcanzar una mayor flexibilidad de vida y disminuye el riesgo de hipoglucemias graves en este grupo de edad.
- Este tratamiento debe realizarse en centros hospitalarios acreditados y con cobertura asistencial de 24 horas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes Control and Complications Research Group: Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86.
2. Lorenz R. The problem with intensive therapy. *Diabetes Care* 1998; 21: 2021-122.
3. Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ, Becker DJ, Ohki Y, Ellis D, et al. Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1989; 12: 686-93.
4. Svensson M, Eriksson J, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 955-62.
5. Donaghue K, Fairchild J, Craig M, Chan A, Hing S, Cutler L, et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003; 26: 1224-9.
6. Pickup JC, Keen H, Parsons J, Alberti K. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycemia. *Br J Med* 1978; 1: 204-7.
7. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. Evidence base for expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 593-8.
8. Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Insulin pump therapy in the 21st century. Strategies for successful use in adults, adolescents, and children with diabetes *Postgraduate Medicine* 2002; 111: 69-77.
9. Raile R, Noelle V, Landgraf R, Aschwarz HP. Weight in adolescents with type 1 diabetes mellitus during continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy. *J of Pediatr End & Metab* 2002; 15: 607-12.
10. Tubiana-Rufi N, de Lonlay P, Bloch J, Czernichow P. Remission of severe hypoglycemia incidents in young diabetic children treated with subcutaneous infusion. *Arch Pediatr* 1996; 3: 969-76.
11. Kaufman FR, Halvorson M, Kim C, Pitukcheewanot P. Use of insulin pump therapy at night time only for children 7-10 years of age with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 579-82.
12. Plotnick L, Clark L, Brancati F, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1142-6.
13. Liberatore R Jr, Perlman K, Buccino J, Artiles-Sisk A, Daneman D. Continuous subcutaneous insulin infusion pump treatment in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 223-6.
14. Boland E, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane W. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779-84.
15. Maniatis A, Klingensmith G, Slover R, Mowry C, Chase HP. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001; 107: 351-6.
16. Weinzimer S, Ahern J, Doyle E, Vincent M, Dziura J, Steffen A, et al. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics* 2004; 114: 1601-5.
17. DiMeglio L, Pottorff T, Boyd S, France L, Fineberg N, Eugster E. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004; 145: 380-4.
18. Conrad S, McGrath M, Gitelman S. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 140: 235-40.

19. Litton R, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 141: 490-95.
20. Celona-Jacobs N, Weinzimer SA, Rearson M, Hartz D, Katz L, Murphy K. Insulin therapy in children: a cautionary tale. *Diabetes* 2001; S2: A67.
21. Ahern JA, Boland EA, Doane R, Ahern JJ, Rose P, Vicent M, et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatr Diabetes* 2002; 3: 10-5.
22. DiMaglio LA, Boyd SR, Pottorff TM, Cleveland JL, Fineberg N, Eugster EA. Preschoolers are not miniature adolescents: a comparison of insulin pump doses in two groups of children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 865-70.
23. 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.
24. Kaufman FR, Halvorson M, Miller D, Mackenzie M, Fisher L, Pitukcheewanont P. Insulin pump therapy in type 1 pediatric patients: Now and into the year 2000. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 338-52.
25. Slijper F, DeBeaufort C, Bruining GJ, De Visser JJ, Aarsen RS, Kicken DA, et al. Psychological impact of continuous subcutaneous insulin infusion pump therapy in non-selected newly diagnosed insulin dependent (type 1) diabetic children: evaluation after 2 years of therapy. *Diabetes & Metab* 1990; 16: 273-77.
26. Burdick J, Chase HP, Slover RH, Knievel K, Scrimgeour L, Maniatis AK, et al. Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics* 2004; 113: 221-4.



volver sumario