

# Infusores subcutáneos continuos de insulina: resultados a medio plazo en un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Continuos subcutaneous insulin infusion: results after 3 years of follow up in type 1 diabetic patients

Anunciación Beisti Ortego<sup>1</sup>, Mercedes Rodríguez Rigual<sup>2</sup>, Marta Ferrer Lozano<sup>2</sup>, Jose Ignacio Perales Martínez<sup>3</sup>, Sonia Abió Albero<sup>4</sup>, Graciela Lou Francés<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Fundación Hospital Calahorra. Zaragoza

<sup>2</sup>Unidad de Diabetes. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

<sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Barbastro. Zaragoza

<sup>4</sup>Servicio de Pediatría. Hospital San Jorge. Huesca

## Resumen

**Introducción:** El tratamiento intensivo con insulina es de elección en la diabetes mellitus tipo 1. Los últimos años se ha incrementado la implantación de dispositivos de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en pacientes pediátricos como alternativa a la pauta de múltiples dosis de insulina. **Objetivo:** Analizar la eficacia del tratamiento con ISCI en un grupo de pacientes pediátricos en cuanto a disminución de la HbA1c. Evaluación de cambios antropométricos tras cambio de régimen de múltiples dosis de insulina (MDI) a ISCI y analizar el nivel de satisfacción con su uso. **Material y Método:** Estudio descriptivo del año previo, y los primeros 3 años posteriores al inicio de ISCI de 35 pacientes menores de 18 años. **Resultados:** La media de edad al implante de ISCI fue de 11'14 años (púberes 65,4%, prepúberes 34,3%). Con el paso de MDI a ISCI objetivamos reducción en los requerimientos de insulina (MDI 1,05 u/kg/día; primer año 0,76 U/Kg/d, segundo 0,77 U/Kg/d), reducción de la insulina en forma basal (MDI 58%; ISCI 43-46%), aumento del número bolus/día (MDI 3,79; ISCI 4,4-5,2). Objetivamos relación significativa inversa entre el número de bolus y la HbA1c (p: 0'002). Se

consideraron "respondedores" a los pacientes que con el uso de ISCI presentaron HbA1c < 7,5% o disminución de HbA1c  $\geq$  10% respecto al año previo. Así, los primeros 6 meses observamos como 47% de los pacientes fueron "respondedores", el primer año un 48,3%, el segundo año un 28% y el tercer año un 31,2%. Se produjo un aumento no significativo del IMC los 2 primeros años tras el inicio de ISCI, (IMC sds media -0,14; primer año 0,12, segundo 0,15). No se observó reducción significativa en las cifras de HbA1c. El 86'3% de los pacientes mostraron alto grado de satisfacción con su uso. **Conclusiones:** El hecho de que el aumento del número de bolus disminuya la HbA1c favorece la justificación del uso de ISCI. Es importante estimular al nuevo portador de ISCI en el incremento del número de bolus (relacionado con el número de glucemias). La mayoría de los pacientes se encontraron satisfechos con el cambio a ISCI.

**Palabras clave:** infusor subcutáneo continuo de insulina, diabetes mellitus tipo 1, infancia

## Abstract

**Introduction:** There are many different modalities of therapy in type 1 diabetes mellitus. The continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) is nowadays the most physiological way of treatment for these patients. **Objective:** To assess the impact on treatment parameters, evaluate metabolic and anthropometric outcomes after changing multiple daily injections (MDI) to CSII and their satisfaction with the use of these devices. **Materials and Method:**

## Correspondencia:

Anunciación Beisti Ortego  
Servicio de Pediatría, Fundación Hospital Calahorra,  
Jose maría Contín, 41, 50100, Zaragoza, Tel: 690100691  
E-mail: abeistiortego@gmail.com  
E-mail: nuna\_85@hotmail.com

A descriptive study of the previous year, and the first three years on CSII of 35 patients under 18 years. We assessed the degree of satisfaction through a survey. *Results:* The mean age at implantation of CSII was 11'14 years (pubertal 65.4 %, 34.3 % pre-pubertal). Dose of insulin was reduced (MDI 1.05 U/kg/day, 6 months of CSII 0.8 U/kg/d, first year 0.76 U/kg/d, second 0.77 U/kg/d), with lower percentage of basal insulin (MDI 58 %; ISCI 43-46 %), increased number of bolus per day (MDI 3.79, CSII). Relating these parameters together, we found lower HbA1c related to more bolus per day ( $p < 0.002$ ). Mean HbA1c MDI was 7'83 %, first year of CSII 7.68 %, the second and third years 7'95 and 7'98 % respectively, with not significant differences. We considered "good responders" to CSII patients who had HbA1c  $< 7.5$  % or an HbA1c reduction  $\geq 10$  % from the previous year: The first 6 months we observed as 47 % of patients were "good responders", first year by 48.3 %, second 28% and third year 31.2%. There was a non-significant increase in BMI the first 2 years after the start of CSII (IMD average sds  $-0.14$ , first year 0.12, 0.15 second year). 86'3 % of patients were satisfied with CSII treatment. *Conclusions:* The fact that the increase in bolus decrease HbA1c favors the use of CSII. Therefore, is important to encourage the new user of ISCI in increasing the number of bolus (related to blood sugar levels). In addition, the high satisfaction showed by the patients supports CSII treatment.

*Key words:* *continuous subcutaneous insulin infusion, mellitus type 1 diabetes, childhood*

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la endocrinopatía más frecuente en la infancia y adolescencia, con una incidencia en la comunidad de Aragón de 17,9/100.000 habitantes/año, en menores de 15 años<sup>1</sup>.

La administración de insulina exógena es actualmente el único tratamiento posible. El objetivo y principal dificultad de este tratamiento es asemejar los niveles de insulina a los fisiológicos y adaptarlos a las necesidades del paciente en cada momento del día, para optimizar los niveles de glucemia.

El "Diabetes Control and Complication Trial" (DCCT)<sup>2</sup> documenta la importancia del tratamiento intensivo de la DM1 para conseguir un control glucémico óptimo y con ello, mejores niveles de HbA1c. Este y otros estudios posteriores apoyan la necesidad de implantarlo desde el inicio de la enfermedad, pues ha demostrado más eficacia que el tratamiento convencional (combinación de NPH e insulina regular)<sup>3-6</sup>. El tratamiento intensivo consiste en la administración de múltiples dosis de insulina unida a un

autocontrol glucémico estrecho mediante la realización frecuente de glucemias capilares. Los dos principales regímenes intensivos de tratamiento en la diabetes mellitus tipo 1 son la terapia de múltiples dosis de insulina (MDI) y la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) o bomba de insulina. Este régimen intensivo unido a una terapia nutricional adecuada y a la práctica de ejercicio físico regular constituyen los pilares del tratamiento en la DM1.

La terapia con ISCI se conoce desde hace más de 25 años pero su uso en la edad pediátrica de forma rutinaria es relativamente reciente debido a la mejora tecnológica de los dispositivos<sup>7</sup>, y ya se han publicado diferentes documentos de consenso para su indicación en la edad pediátrica<sup>8,9</sup>. En muchas ocasiones son las familias o el paciente quienes solicitan el cambio a ISCI, puesto que supone una importante reducción del número de inyecciones diarias y además, utilizando la ratio insulina/carbohidratos, permite mayor flexibilidad en las comidas. Además, favorece la socialización del niño o adolescente, viendo por tanto una posibilidad de mejora de su calidad de vida con el cambio a ISCI.

Aunque la utilización de sensores de glucosa potenciando a la ISCI se encuentra en pleno desarrollo, en la actualidad, la ISCI todavía no incorpora un sistema cerrado fiable de actuación en función de los niveles de glucemia. Así pues, el éxito de la terapia ISCI en cuanto a mejoría metabólica, reside principalmente en la medición de forma frecuente de la glucemia y el reajuste por parte del paciente o sus padres de la dosis de insulina a administrar, al igual que con la terapia MDI.

## Objetivo

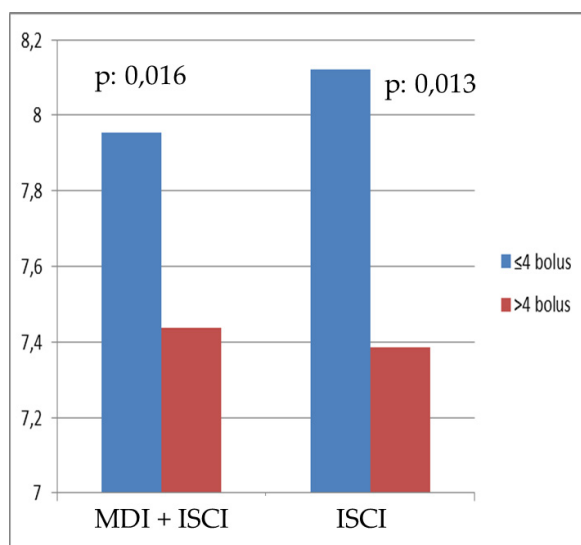
El objetivo de este estudio es describir los resultados obtenidos con el uso de ISCI en la población pediátrica de Aragón e investigar si en nuestra población el uso de ISCI en la edad pediátrica logra disminuir la HbA1c y si ha supuesto un avance en la satisfacción del tratamiento de nuestros pacientes, con el fin de mejorar en la indicación de su implantación y su adecuada utilización.

## Pacientes y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de 35 pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 (según criterios de la ISPAD 2009<sup>10</sup>), en seguimiento en una unidad de endocrinología pediátrica de un hospital de tercer nivel. Las variables recogidas fueron: sexo, estadio puberal según Tanner<sup>11</sup>, edad al inicio DM1, años de evolución y de utilización de ISCI. Se analizaron las dosis de insulina (UI/Kg/día), porcentaje basal/bolos, número de bolos/día, cambios de

**Tabla 1.** Evolución de los parámetros de la terapia y el control metabólico a lo largo del estudio.

|                                  | MIDI (I)  | ISCI (6m)  | ISCI (1a)  | ISCI (2a)   | ISCI (3a)  | P     |
|----------------------------------|-----------|------------|------------|-------------|------------|-------|
| <b>Dosis insulina (U/kg/día)</b> | 1 ± 0,3   | 0,80 ± 0,2 | 0,76 ± 0,1 | 0,77 ± 0,1  | 0,85 ± 0,1 | <0,05 |
| <b>% Basal</b>                   | 58,1 ± 10 | 43,8 ± 8,3 | 46,5 ± 7   | 46,3 ± 10,1 | 50,8 ± 6,6 | <0,05 |
| <b>% Bolus</b>                   | 41 ± 12   | 56,2 ± 8,3 | 53 ± 6,4   | 53,9 ± 10,5 | 49,2 ± 6,6 | <0,05 |
| <b>Nº Bolus/día</b>              | 3,8 ± 0,5 | 5,2 ± 1,7  | 4,9 ± 1,3  | 5 ± 1,1     | 4,4 ± 0,8  | <0,05 |
| <b>HbA1c</b>                     | 7,8 ± 1   | 7,7 ± 0,9  | 7,6 ± 0,8  | 7,9 ± 1     | 7,9 ± 1    | ns    |

**Figura 1.** Comparación de la HbA1c% media, en función del número de bolos diarios.

catéter/semana, el IMC expresado en desviación estándar de la media para la edad y sexo según las tablas del centro Andrea Prader<sup>12</sup> y el % de HbA1c en forma de media del año previo al inicio de la bomba de insulina (I), la correspondiente al uso de MDI, 6 primeros meses (6m), primer (1a), segundo (2a) y tercer año (3a) de utilización de ISCI. Los pacientes contestaron una encuesta con 5 ítems acerca de la comodidad, dificultad, y conformidad con su uso en comparación a la terapia MDI.

## Resultados

Se analizaron de manera retrospectiva 35 pacientes, edad media 11,14 ± 4,56 años, (60% niñas), siendo prepúberes el 34,3%, portadores de ISCI durante un tiempo mayor a un año. La media de edad al diagnóstico de DM1 fue de 5,31 años con 5,77 ± 4,26 años de evolución de DM1 al inicio de ISCI.

Los motivos de cambio de MDI a ISCI fueron los siguientes: El 51,4% fueron pacientes con aceptable/

buen control en los que se consensó el cambio, el 20% fue por mal control debido a labilidad glucémica, el 17,1%, por mal control por mal cumplimiento, y con menos frecuencia, por demanda familiar en el 11,4% restante.

Se observaron diferencias significativas con el sistema de ISCI respecto al tratamiento previo con MDI en cuanto a: Utilización de menor dosis de insulina, mayor porcentaje de insulina en forma de bolos y la administración de un mayor número de bolos al día. El primer año de uso de ISCI encontramos cierta tendencia a la mejoría metabólica que no llega a ser significativa, pero posteriormente no se observa ningún cambio con respecto al uso de MDI ni en el segundo, ni en el tercer año de ISCI (tabla 1).

Se consideraron “respondedores” a los pacientes que con el uso de ISCI presentaron HbA1c < 7,5% o una disminución de al menos un 10% de su HbA1c respecto al año previo. Así, los primeros 6 meses obtuvimos un 47% de “respondedores”, el primer año un 48,3%, el segundo año un 28% y el tercer año un 31,2%.

Se analizó la correlación entre la frecuencia de cambio de catéter (media de 2,07 veces/semana) y el control metabólico (HbA1c media 7,79%), la dosis de insulina y la mejora metabólica, sin que encontramos diferencias significativas (p= 0,1).

Al analizar el número de bolos/día en los diferentes controles de seguimiento cada 3 meses tanto con ISCI como con MDI, encontramos que la media de bolos/día fue de 4,59 ± 1,38 y la de HbA1c de 7,8 ± 0,93%, evidenciándose una correlación negativa (rho: -0,32, p=0,002), entre el número de bolos y el control metabólico en forma de HbA1c, independientemente de la modalidad de tratamiento. Se subdividieron los controles de seguimiento en dos grupos, en función del número de bolos administrados/día: grupo 1: ≤ 4 bolus/día; grupo 2: > 4 bolus/día, obteniendo el grupo 2 menores cifras de HbA1c tanto en terapia MDI, como en ISCI, como globalmente (p=0,016) como en los controles de ISCI aisladamente (p:0,013) (Figura 1).

Con el fin de evaluar el grado de satisfacción de nuestros pacientes con el uso de ISCI, se realizó una sencilla encuesta de tan solo 5 ítems, con una participación del 62% de la muestra: Todos los pacientes se encontraban cómodos y contentos con el uso de ISCI, la mayoría (81,8%) veía menos difícil el manejo de su diabetes con ISCI frente a la terapia con MDI, aunque 3 pacientes querían volver a la terapia con múltiples dosis de insulina (una de las cuales, de hecho ya había vuelto a MDI). En cuanto a los puntos negativos del uso de ISCI, 9 pacientes consideraron el autoanálisis como la parte más costosa del tratamiento, 4 de ellos consideraron el control dietético y en 8 casos se señalaron otras opciones como el cambio de catéter o la incomodidad del dispositivo para vestirse o nadar.

## Discusión

La utilización de ISCI se ha demostrado segura y eficaz en pacientes pediátricos con DM1, pero existen resultados controvertidos en cuanto a su superioridad frente a la pauta MDI. Se han publicado datos contradictorios acerca de la mejora de HbA1c y de la frecuencia de aparición de complicaciones. El tipo de régimen insulínico utilizado parece tener relación con los resultados metabólicos, pero esta relación y la forma de medirlo resulta difícil.

En estudios observacionales realizados en niños y adolescentes, la ISCI parece obtener resultados metabólicos similares o ligeramente mejores en cuanto a las cifras de HbA1c, disminuyendo, eso sí, los episodios de hipoglucemia y mejorando la calidad de vida de estos pacientes frente al régimen de múltiples dosis de insulina<sup>13,14</sup>. En niños prepúberes, algunos ensayos aleatorizados pequeños, de menos de un año de duración, comparando ISCI con MDI no encontraron mejoría metabólica<sup>15-17</sup>, mientras que otros como Levy-Shraga *et al*, sí logran una reducción de la HbA1c con ISCI en su estudio con 5 años de seguimiento<sup>18</sup> y Mameli *et al*<sup>19</sup> en un reciente estudio multicéntrico, observan también una mejoría mantenida, aunque curiosamente solo en varones, a los 7 primeros años de uso de ISCI. En la tabla 2 se muestra un resumen del análisis de los estudios hasta la fecha.

Debemos considerar que la mayoría de estudios publicados en población pediátrica son de corta duración y sólo muestran mejoría al comienzo del tratamiento con ISCI<sup>20</sup>, pudiendo posteriormente empeorar la adhesión al tratamiento, deteriorándose así el control metabólico, sobretodo en la adolescencia<sup>21-23</sup>. En nuestro estudio también objetivamos esta tendencia al empeoramiento metabólico en relación al tiempo de uso de ISCI, siendo los primeros 6 meses los de mayor reducción de HbA1c, si-

guiéndose de un leve empeoramiento posterior, aunque no significativo. Así pues, globalmente se describe una mejoría inicial al cambiar MDI a ISCI, pero hay que destacar que todos estos pacientes son reeducados al inicio del tratamiento y reciben una motivación que podría justificar por sí sola la mejoría de la hemoglobina. Independientemente del tipo de terapia, el autocontrol glucémico frecuente resulta crucial en la mejoría metabólica, siendo los pacientes con un control glucémico estrecho (glucometría  $\geq 4$  veces/día) los que obtienen HbA1c más baja<sup>24</sup>.

La ISCI parece lograr una reducción en los episodios de hipoglucemia grave<sup>25</sup>, sin embargo esta reducción no siempre ha resultado significativa en los diferentes estudios comparativos MDI-ISCI<sup>22,24,26</sup>. En cuanto a las variaciones somatométricas que pudieran darse en los pacientes que cambian a ISCI desde MDI, la mayoría de estudios no muestran un aumento significativo del IMC con el uso de ISCI, si bien en nuestro caso, observamos un incremento en los valores z score del IMC con ISCI respecto a régimen previo con MDI, encontrándose estos valores siempre dentro de la normalidad. Los cambios encontrados podrían ser debidos a que con la ISCI se logre un mejor aprovechamiento de los nutrientes ingeridos, aunque también podría este cambio estar condicionado por encontrarse la mayor parte de nuestros pacientes fase de desarrollo puberal.

La bibliografía muestra que la reducción media de la dosis total de insulina con ISCI se encuentra entre un 20-25% con respecto a las necesidades con MDI. Aproximadamente un 30-40% de la dosis total se administra en forma de basal en prepúberes y 40-50% en el caso de púberes, y el resto en forma de bolos<sup>27</sup>. Nuestros pacientes también redujeron de forma significativa las dosis de insulina diarias con el cambio a ISCI, probablemente por la mejor biodisponibilidad de la insulina. La tasa basal/bolos al cambiar de MDI a ISCI se redujo desde un 1,41 al 0,77-1,02 (dependiendo de los años de evolución de uso de ISCI), utilizando por tanto, mayores porcentajes de insulina en forma de bolos que en forma basal con el uso de ISCI. Danne *et al*<sup>28</sup> recogen datos de bombas de insulina de 1041 pacientes menores de 18 años, de 16 países europeos. En su estudio muestran mejores resultados metabólicos en pacientes prescolares y preadolescentes respecto a adolescentes, y al igual que en nuestro estudio, observan una correlación indirecta significativa entre el número de bolos diarios y los resultados de HbA1c, una menor proporción de insulina basal y más bolos, sin encontrar una correlación entre la dosis insulínica y la HbA1c. A la par de lo comentado anteriormente, también encontraban peores resultados metabólicos (HbA1c) a partir del año y medio de uso de ISCI.

Tabla 2. Resumen estudios comparativos MDI-ISCI.

| Referencia y año          | Diseño                     | NºSujetos/<br>estudios | Edad            | Duración    | HbA1c | Comentarios                        |
|---------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|-------------|-------|------------------------------------|
| Fox LA et al, 2005        | Aleatorizado               | 26                     | < 4 años        | 6 meses     | Igual |                                    |
| DiMeglio LA et al, 2004   | Aleatorizado               | 37                     | < 5 años        | 6 meses     | Igual |                                    |
| Maniatis AK et al, 2001   | Descriptivo                | 56                     | 7-23 años       | < 1 año     | ↓/=   | No diferencias en la cohorte total |
| Plotnick LP et al, 2003   | Descriptivo                | 95                     | 4-18 años       | 3 años      | ↓     | Mejoría sólo el primer año         |
| Pickup JC et al, 2008     | Metanálisis                | 22 estudios            | adultos y niños | ≥ 6 meses   | ↓     |                                    |
| Monami M et al, 2010      | Metanálisis                | 11 estudios            | adultos y niños | ≥ 3 meses   | ↓     | Mejoría en > 10 años               |
| Jakisch BI, 2008          | Descriptivo, multicéntrico | 434                    | < 18 años       | 3 años      | ↓/=   | Mejoría sólo el primer año         |
| Pankowska E et al, 2009   | Metanálisis                | 6 ensayos              | 1-21 años       | 4-12 meses  | ↓     |                                    |
| Batellino et al, 2006     |                            | 400                    |                 | 4 años      | ↓/=   | Mejoría primeros 3 meses           |
| Colino E et al, 2016      | Descriptivo                | 90                     | 6.5–13.9 años   | 1-8 años    | ↓     |                                    |
| Paris CA, 2009            | Descriptivo, multicéntrico | 2743                   | < 21 años       | Transversal | ↓     |                                    |
| Mameli C et al, 2014      | Descriptivo, multicéntrico | 115                    | 5-20 años       | 7 años      | ↓     | Mantenida mejoría sólo en varones  |
| Levy-Shraga Y et al, 2013 | Descriptivo                | 113                    | < 6 años        | 5 años      | ↓     |                                    |
| Batajoo RJ et al, 2013    | Descriptivo                | 131                    | 7'2 ± 3'9       | 30 meses    | Igual |                                    |
| Schulten RJ et al, 2016   | Descriptivo                | 78                     | < 18 años       | 29 meses    | ↓     |                                    |

En cuanto al impacto en la calidad de vida del paciente, parece existir unanimidad en cuanto a su mejora con el régimen ISCI en diferentes estudios al respecto, pero debemos tener en cuenta que resulta difícil medirla de manera objetiva, sobre todo en los pacientes pediátricos. El ensayo publicado por Fox *et al*<sup>15</sup> mostraba una mejoría en los test de calidad de vida en los padres relacionados con la diabetes tras el inicio de la bomba, aunque las madres mostraban mayor estrés con el uso de ISCI; no obstante, todos decidieron continuar con ISCI tras finalizar el ensayo, lo que a juicio de los autores, sugiere un mayor grado de satisfacción con ISCI frente a las MDI. Al igual de lo observado en nuestro estudio, las series publicadas de niños de todas las edades coinciden en buenos resultados en cuanto a satisfacción de los pacientes y/o padres con el uso de ISCI<sup>23,29,30</sup>. Si bien nuestros resultados son limitados, por el escaso número de encuestas, y que el diseño de ésta no sea estandarizado, pero los resultados van en la misma dirección de la literatura científica.

En España no hay muchos estudios publicados acerca del uso de bomba de insulina en la edad pediátrica. Debemos destacar un trabajo realizado en Madrid que analiza los datos de 90 pacientes diabéticos durante el primer año de terapia ISCI, seguidos en algunos casos hasta 8 años<sup>27</sup>. Al año de haber iniciado la terapia ISCI, el 96% de los niños presentaban HbA1c < 7,5% (que posteriormente se mantuvo estable), y se objetivó una mayor mejoría en los que presentaban niveles de HbA1c más altos al inicio. Manifiestan también una disminución en el número de episodios de hipoglucemia grave y los pacientes refirieron mejoría en su calidad de vida fundamentalmente gracias a la flexibilidad horaria que les concede la ISCI.

Un considerable número de endocrinólogos pediátricos experimentados han aportado información suficiente para establecer la ISCI como una opción viable para una selección de pacientes pediátricos sin importar la edad. Los estudios prospectivos controlados mejorarán nuestra comprensión de la

relación riesgo-coste-beneficio de la terapia con bomba de insulina en niños con diabetes tipo 1. El futuro de ISCI no obstante, reside en la capacidad de monitorizar de forma continua los niveles de glucemia y administrar de forma concomitante insulina acorde a estos niveles de forma automática, reduciendo así al máximo el número de inyecciones y mejorando el control metabólico.

## Conclusiones

En nuestro estudio, la mayor parte de los niños que cambian de MDI a ISCI se encuentran más satisfechos con esta segunda terapia, aunque el control metabólico (en cuanto a las cifras de HbA1c se refiere), no mejora significativamente.

El principal factor que logra una reducción de las cifras de HbA1c es el número de bolos diarios, alcanzándose una mayor reducción en los niveles de HbA1c con un mayor número de bolos al día.

La terapia ISCI podría facilitar la administración de un mayor número de bolos, pues con ISCI esto no significaría un mayor número de inyecciones, pero debemos estimular a los pacientes con ISCI y a sus cuidadores a administrar este mayor número de bolos.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.

## Referencias Bibliográficas

1. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, Rodrigo Val MP, Compés Dea ML, Soria Aznar J. Registro de diabetes mellitus tipo 1 en Aragón: 20 años de seguimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4(1):13-21. <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2013.Mar.148>.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977.
3. Chase HP, Dixon B et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin. *J Pediatr* 2003; 143:737.
4. Hathout EH, Fujishige L et al. Effect of therapy with insulin glargine (lantus) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5:801.
5. Berhe T, Postellon D, Wilson B, Stone R. Feasibility and safety of insulin pump therapy in children aged 2 to 7 years with type 1 diabetes: a retrospective study. *Pediatrics* 2006; 117:2132.
6. Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, Parton EA, Wyatt DT. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics* 2004; 114:e91.
7. Merino Torres JF, Grupo de trabajo de la sociedad española de diabetes. Nuevas tecnologías en el seguimiento y control del paciente diabético. Editorial de la Sociedad Española de Diabetes. 2007.
8. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1653.
9. Barrio Castellanos R, García Cuartero B, Rodríguez Rigual M, et al. Documento de consenso sobre tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica. *An Pediatr*.2010; 72(5):352e1-352.e4.
10. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12): 3-12.
11. Tanner. Growth at adolescence, 1966. Appleton.
12. Ferrández-Longás A, Mayayo E, Labarta JI, Bagué L, Puga B, Rueda C, Estudio longitudinal de crecimiento y desarrollo. Centro Andrea Prader. Zaragoza 1980-2002. Patrones de crecimiento y desarrollo en España. Atlas de gráficos y tablas. Madrid: Ergon. 2004. p. 61-115.
13. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, Mowry CJ, Chase HP. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001; 107:351-6.

- 
14. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1142-6.
  15. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, et al. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1277.
  16. 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; 145:380.
  17. 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; 4(3):127-31.
  18. Levy-Shraga Y, Lerner-Geva L, Modan-Moses D, Graph-Barel C, Mazor-Aronovitch K, Boyko V, Pinhas-Hamiel O. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in preschool children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; 121(4):225-9.
  19. Schulten RJ, Piet J, Bruijning PC, de Waal WJ. Lower dose basal insulin infusion has positive effect on glycaemic control for children with type I diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Pediatr Diabetes* 2016. (19)
  20. Jakisch BI, Wagner WM et al. Treatment short report: comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) in paediatric type 1 diabetes: a multicentre matched-pair cohort analysis over 3 years. *Diabetic Medicine* 2008; 25: 80-85.
  21. Pankowska E, Blazik M, et al. 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: 52-58.
  22. Battelino T. Risk and benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment in school children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2006; 7 (Suppl 4): 20-24.
  23. Mameli C, Scaramuzza AE, Ho J, Cardona-Hernandez R, Suarez-Ortega L, Zuccotti GV. A 7-year follow-up retrospective, international, multicenter study of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2014; 51(2):205-10.
  24. Paris CA, Imperatore G, et al. Predictors of insulin regimens and impact on outcomes in youth with type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *J Pediatr* 2009; 155:183.
  25. 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.
  26. Monami M, Lamanna C, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2010; 47 (Suppl 1):S77-S81.
  27. Colino E, Martín-Frías M, Yelmo R, Álvarez MA, Roldán B, Barrio R. Impact of insulin pump therapy on long-term glycemic control in a pediatric Spanish cohort. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 113:69-76.
  28. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetología* 2008; 51:1594-1601.
  29. Lichtenberger-Geslin L, Boudailliez B, Braun K, Bach V, Mercier A, Bony-Trifunovic H. Does insulin pump therapy improve quality of life and satisfaction in children and adolescents with type 1 diabetes?. *Arch Pediatr* 2013; 20(3):248-56.
  30. Muller-Godeffroy E, Treichel S, Wagner VM. Education and psychological aspects investigation of quality of life and family burden issues during insulin pump therapy in children with Type 1 diabetes mellitus; a large-scale multicentre pilot study. *Diabetic Medicine* 2009; 26: 493-501.
-