

Caracterización y control metabólico de los pacientes pediátricos con diabetes mellitus de tipo 1 tratados con múltiples dosis de insulina

Characterisation and metabolic control of pediatric patients with type 1 diabetes mellitus treated with multiple doses of insulin

María Vázquez Sánchez, Esther Pitarch Roca, Verónica Gimeno-Hernández Garza, Irene Antónanzas Torres, Marta Ferrer Lozano, Antonio de Arriba Muñoz

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza (España)

Resumen

Antecedentes. La insulinoterapia mediante múltiples dosis de insulina (MDI) es el sistema de tratamiento más utilizado en pacientes pediátricos con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1).

Objetivos. Caracterización y análisis del control metabólico de los pacientes pediátricos con DM1 tratados con MDI.

Métodos. Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en pacientes < 18 años con DM1 tratados con MDI, en seguimiento en un hospital terciario y con visita presencial entre noviembre de 2019 y marzo de 2020, previa al inicio de la pandemia por el SARS-CoV-2. Se recogieron datos epidemiológicos, evolutivos y parámetros de control de la última revisión. El análisis se realizó mediante IBM SPSS Statistics v25, aceptando la significación si $p < 0,05$.

Resultados. Se estudió a 90 pacientes (50%, varones), con edad actual de $12,5 \pm 3,5$ años, tiempo de evolución desde el inicio de $4,5 \pm 3,5$ años y hemoglobina glucosilada (HbA1c) media del $7,2 \pm 0,83\%$. El 14,4% mostraba antecedentes familiares de DM1. La HbA1c al inicio fue del $11,3 \pm 2,5\%$, con un 37,8% de cetoacidosis. El 91,1%

portaba sensor (77,8%, tipo flash), observando mayor tiempo en rango y menores necesidades de insulina respecto a los no portadores ($59 \pm 15,92\%$ frente a $51,8 \pm 5,07\%$, $p = 0,031$; $0,85 \pm 0,27$ UI/kg/día frente a $0,99 \pm 0,13$ UI/kg/día, $p = 0,025$). Los adolescentes presentaron mayor coeficiente de variabilidad ($41,17 \pm 7,46\%$) y última HbA1c ($7,57 \pm 0,83\%$) más elevada que el resto de los grupos etarios ($p = 0,027$; $p = 0,03$).

Conclusiones. La monitorización continua de glucosa es beneficiosa para el control óptimo de la DM1 infantil. Se ha observado un peor control metabólico a mayor tiempo de evolución. Los adolescentes representan el grupo etario con peor control glucémico, por lo que es importante reforzar la educación diabetológica en dicha etapa.

Palabras clave: diabetes mellitus de tipo 1, glucemia, hemoglobina glucosilada, insulina, pediatría.

Abstract

Background. Multiple dose of insulin injection therapy (MDI) is the most widely used treatment system in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus (DM1).

Objectives. Characterisation and metabolic control analysis of pediatric patients with DM1 treated with MDI.

Methods. Observational, descriptive and retrospective study in <18-year-old patients with DM1 treated with MDI, at follow-up in a tertiary hospital and with face-

Correspondencia:

María Vázquez Sánchez, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España,
Tel: 654738169
E-mail: mvazquezsan@gmail.com

to-face visits between November 2019 and March 2020, prior to the onset of the SARS-CoV-2 pandemic. Epidemiological and evolutionary data and control parameters were collected from the last review. The analysis was performed using IBM SPSS Statistics v25, accepting significance if $p < 0.05$.

Results. Ninety patients were examined (50% male), who are currently 12.5 ± 3.5 years old, time of evolution from onset 4.5 ± 3.5 years and HbA1c mean of $7.2 \pm 0.83\%$. 14.4% showed a family history of DM1. HbA1c at onset was $11.3 \pm 2.5\%$, with 37.8% ketoacidosis. 91.1% carried a sensor (77.8% "Flash" type), and higher time in range (TIR) and lower insulin needs were observed compared to non-carriers ($59 \pm 15.92\%$ vs. $51.8 \pm 5.07\%$ $p = 0.031$; 0.85 ± 0.27 IU/kg/day vs. 0.99 ± 0.13 IU/kg/day; $p = 0.025$). Adolescents had a higher coefficient of variation (CV: $41.17 \pm 7.46\%$) and a higher HbA1c ($7.57 \pm 0.83\%$) than the rest of the age groups ($p = 0.027$; $p = 0.03$).

Conclusions. Continuous glucose monitoring is beneficial for optimal control of childhood DM1. A worse metabolic control has been observed at a longer time of evolution. Adolescents represent the age group with the worst glycemic control, so it is important to reinforce diabetological education at this stage.

Key words: *blood glucose, diabetes mellitus type 1, glycated haemoglobin A, insulin, pediatrics.*

Introducción

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica relativamente frecuente en la edad pediátrica, con una incidencia anual de aproximadamente 80000 niños a nivel mundial. Se caracteriza por una hiperglucemia mantenida provocada por una secreción insuficiente de insulina pancreática⁽¹⁾.

El tratamiento de la DM1 se basa en tres pilares fundamentales: insulinoterapia, alimentación y ejercicio físico. La administración de insulina exógena trata de sustituir los efectos endocrinos que ejercería la insulina pancreática. Para ello, es necesaria la inyección subcutánea (SC) de una o varias dosis diarias de insulina basal junto con bolos de insulina rápida preprandiales⁽¹⁻³⁾.

En relación con la insulinoterapia encontramos dos sistemas de administración: las múltiples dosis de insulina (MDI) y la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). La segunda precisa una bomba de insulina que permite su administración de forma sostenida, por lo que constituye una técnica que, *a priori*, se asemejaría más a la secreción pulsátil de insulina pancreática⁽²⁻⁴⁾. Ambos sistemas pueden complementarse con el empleo de un sensor que

permita la monitorización continua de glucosa en el líquido intersticial. Estos dispositivos se crearon hace más de 20 años y han ido perfeccionándose en cuanto a velocidad, almacenamiento de datos, adición de sistemas de alarmas, etc⁽⁵⁾.

La monitorización continua de glucosa consiste en la medición de glucosa del líquido intersticial mediante un sensor subcutáneo conectado a un pequeño transmisor que envía cada cinco minutos la información por vía inalámbrica a un receptor portado por el paciente. Sin embargo, la medición de la glucemia del líquido intersticial depende de la glucemia real y del flujo sanguíneo, por lo que sufre un retardo en comparación con la verdadera cifra de glucemia que se detectaría en la sangre. Por este motivo, es conveniente comprobar la glucemia capilar en los casos de hipoglucemia⁽⁵⁾. Por otro lado, existen los llamados 'calculadores de bolo', que facilitan la estimación de insulina rápida que se debe administrar en los pacientes que no emplean sensor^(1,2).

En la práctica clínica, se emplean tres marcas de sensor: FreeStyle®, Guardian® y Dexcom®. El primero es discontinuo o de tipo flash, por lo que es necesario realizar 'escaneos' para conocer la glucemia. Por el contrario, Guardian® y Dexcom® son sensores continuos que registran todas las mediciones de glucosa sin necesidad de 'escaneos'⁽²⁻⁶⁾. Actualmente existen también bombas de infusión continua con sensor integrado, de modo que la dosis necesaria de insulina se ajusta automáticamente⁽⁶⁾.

Los objetivos de control glucémico establecidos por distintas guías internacionales, como la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes⁽⁷⁾ o la American Diabetes Association⁽⁸⁾, son los siguientes: hemoglobina glucosilada (HbA1c) $< 7\%$, tiempo en rango (TIR) $> 70\%$ y coeficiente de variación (CV) $< 36\%$. Otros criterios de buen control son: TIR $> 70\%$, porcentaje de hiperglucemias $< 25\%$ y porcentaje de hipoglucemias $< 5\%$ ^(1,2).

La edad del paciente, el manejo del inicio, las necesidades de insulina y la evolución de la enfermedad podrían condicionar el tipo de tratamiento empleado de forma individualizada. Por tanto, el objetivo principal de este estudio es analizar la posible asociación entre las características epidemiológicas del paciente con los parámetros de control metabólico obtenidos en su última revisión.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en pacientes con DM1 menores de 18 años tratados con MDI, en seguimiento en un hospital terciario

y con visita presencial entre noviembre de 2019 y marzo de 2020, previa al inicio de la pandemia por SARS-CoV-2.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyó a los pacientes menores de 18 años afectados de DM1, con inicio diabético con una edad inferior a 15 años y revisión en consulta entre noviembre de 2019 y marzo de 2020, ambos inclusive. Estos criterios los cumplieron 107 pacientes, independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad, de los cuales se excluyó a: ocho por control actual en consulta de adultos; cuatro por recogida insuficiente de datos en consulta; uno por traslado desde otro centro tras varios años del inicio; y cuatro por seguimiento inadecuado. Finalmente, se obtuvo una muestra total de 90 pacientes (Figura 1).

Se estudiaron variables generales: sexo, edad actual, grupo de edad (<6 años, 6-13 años y >13 años), edad en el diagnóstico, comorbilidades (enfermedad celíaca, patología tiroidea, otras enfermedades autoinmunes y enfermedades no autoinmunes), antecedentes familiares de primer y segundo grado de DM1 y otras patologías (DM1, DM2, enfermedad celíaca, patología tiroidea, otras enfermedades autoinmunes y enfermedades no autoinmunes).

En cuanto al inicio y la evolución, se examinó la existencia y la gravedad de cetoacidosis diabética (CAD) en el inicio (leve: pH 7,2-7,29 o HCO₃ 10-14,9 mEq/L; moderada: pH 7,1-7,19 o HCO₃ 5-9,9 mEq/L; o grave: pH < 7,1 o HCO₃ < 5 mEq/L), HbA1c en el inicio (%) y HbA1c media anual (%), HbA1c global de todo el tiempo de evolución (%),

tiempo de evolución (años), número de descompensaciones graves en el último año (ingreso hospitalario o intensificación de educación diabetológica debido al mal control metabólico), microalbuminuria (sí/no, definida como el cociente albúmina/creatinina > 30 mg/g en dos o más visitas sucesivas) y alteración del fondo de ojo (sí/no).

Las variables relativas a la última revisión fueron: glucemia promedio del sensor (mg/dL), HbA1c (%) en consulta, CV (relación entre la desviación estándar y la glucemia promedio, medida en %), TIR (porcentaje de tiempo que el paciente presenta glucemia en rango 70-180 mg/dL), tiempo de hiperglucemia (porcentaje de tiempo con glucemia > 180 mg/dL) e hipoglucemia (porcentaje de tiempo con glucemia < 70 mg/dL), sensor (sí/no) y tipo de sensor, número de escaneos diarios, uso del sensor (%), dosis diaria de insulina (UI/kg/día) y porcentaje bolo/basal.

Análisis estadístico

El análisis se realizó mediante el programa IBM SPSS Statistics v.25. Los resultados se expresaron mediante medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Se emplearon diferentes test estadísticos en función del tipo de variables a estudio (cualitativas, cuantitativas y ordinales). Se comprobaron los supuestos de normalidad de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. En función de los resultados obtenidos, se utilizaron test paramétricos si se cumplió la normalidad y no paramétricos en caso de no cumplirse. Se estableció significación estadística si $p < 0,05$.

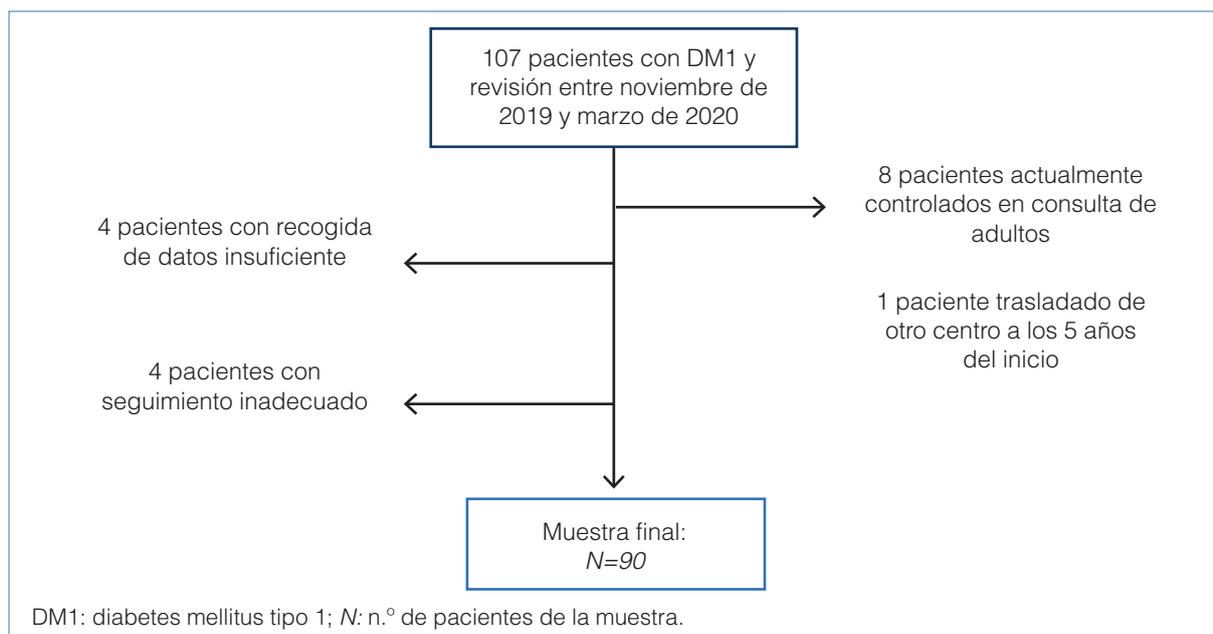


Figura 1. Diagrama de selección de los pacientes del estudio.

Aspectos éticos

Los datos han sido tratados de forma confidencial, cumpliendo los criterios establecidos en el Reglamento General de Protección de Datos 2016/679 y la Ley Orgánica 3/2018 acerca del tratamiento de datos personales. El estudio se aprobó por el comité de ética de la investigación y se ajustó al

cumplimiento de la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica.

Resultados

Los principales resultados del análisis descriptivo se recogen en la [Tabla 1](#).

Tabla 1. Caracterización de pacientes con DM1 tratados con MDI, evolución de la enfermedad y parámetros de control metabólico de la última revisión.

	N	\bar{x}	s	%
Edad (años)	90	12,5	3,5	
Sexo (%)	90			
Hombres	45			50
Mujeres	45			50
Comorbilidades (%)	24			26,7
Enfermedad celíaca	4			4,4
Patología tiroidea	6			6,7
Otras autoinmunes	1			1,1
Otras no autoinmunes	11			12,2
Antecedentes familiares (%)	46			51,1
DM1	13			14,4
DM2	8			8,9
Enfermedad celíaca	2			2,2
Patología tiroidea	7			7,8
Otras autoinmunes	5			5,6
Otras no autoinmunes	11			12,2
Edad en el diagnóstico (años)	90	8	3,5	
CAD en el diagnóstico (%)	44			37,8
Leve	11			12,2
Moderada	13			14,4
Grave	10			11,1
HbA1c en el inicio (%)	90	11,3	2,5	
Tiempo de evolución (años)	90	4,5	3,5	
Portadores de sensor (%)	82			91,1
Sensor continuo (%)	12			13,3
Tipo de sensor (%)				
FreeStyle®	70			77,8
Guardian®	1			1,1
Dexcom®	11			12,2
Insulina basal (%)	90	45,5	11,1	
Descompensaciones (%)	7			7,8
Fondo de ojo alterado (%)	0			0
Microalbuminuria (%)	1			1,1
HbA1c (%)	90	7,2	0,8	
Última revisión				
HbA1c (%)	90	7,3	0,9	
TIR (%)	87	58,6	15,6	
CV (%)	87	39,7	7,4	
Glucemia promedio (mg/dL)	87	165,2	28,6	
Tiempo en hipoglucemia (%)	87	5,4	5,3	
Tiempo en hiperglucemia (%)	87	36,5	15,8	
Dosis de insulina (UI/kg/día)	90	0,86	0,27	

CAD: cetoacidosis diabética; CV: coeficiente de variación; DM1: diabetes mellitus de tipo 1; DM2: diabetes mellitus de tipo 2; HbA1c: hemoglobina glucosilada; N: n.º de pacientes; TIR: tiempo en rango; \bar{x} : media aritmética; s: desviación típica.

El paciente más joven en el inicio tenía 1,24 años, en comparación con el de mayor edad, con 14,45 años. El 51,1% contaba con antecedentes familiares de algún tipo y el 8,9% presentaba un familiar de primer grado afecto de DM1. La HbA1c media al inicio fue del 11,34 ± 2,48%; la mayor fue del 17,9%, y la menor, del 5,9%, en una paciente estudiada desde la infancia temprana por alto riesgo de DM1. Solamente un paciente presentó complicaciones crónicas: microalbuminuria persistente con cifras de albúmina/creatinina > 100 mg/g tras 13 años de evolución de la enfermedad.

El 91,1% portaba algún tipo de sensor, el 5,6% no portaba sensor, pero sí 'calculadores de bolo', y el 3,3% no empleaba ningún tipo de dispositivo de ayuda. Los usuarios de 'calculadores de bolo' precisan mediciones de glucemia capilar para conocer el bolo de insulina que se debe administrar. La descarga de datos de los 'calculadores de bolo' nos permite conocer la glucemia promedio, el TIR, el CV, el tiempo de hipoglucemia y el tiempo de hiperglucemia. En los pacientes que no emplean ningún dispositivo (3,3%) se perdieron esos datos. Los portadores de sensor flash mostraban 11,18 ± 9,63 escaneos diarios y uso del sensor del 83,03 ± 19,8%. Los portadores de sensor continuo no necesitaron escaneos.

En cuanto al control óptimo de la enfermedad, en la última revisión encontramos una HbA1c < 7% en el 32,22%, un TIR > 70% en el 20,7% y un CV < 36% en el 33,33%. El 11,5% cumplía buen control del TIR y el CV; el 16,11%, del TIR y la HbA1c; el 14,9%, de la HbA1c y el CV; y únicamente el 9,2% cumplía los tres parámetros. En el estudio de otras variables encontramos glucemia promedio < 155 mg/dL en el 35,56%, tiempo de hipoglucemia < 5% en el 60% y tiempo de hiperglucemia < 25% en el 21,11%. Solamente el 5,56% cumplía todos los parámetros y en todos ellos se observó escaso tiempo de evolución de la enfermedad (<2 años) (Tabla 2).

El 42,22% se asoció a un buen control de la DM1, con una HbA1c global < 7% a lo largo de los años.

En la Tabla 3 se muestran las sucesivas HbA1c anuales. Se reflejan los 90 pacientes estudiados, y se observa que el paciente con mayor tiempo de evolución de enfermedad fue diagnosticado hace 16 años.

Inicio

El sexo y la edad en el momento del diagnóstico se distribuyeron de forma homogénea entre los niños con CAD en el inicio ($p = 0,17$; $p = 0,572$). El 40,3% de los pacientes sin antecedentes familiares de DM1 presentó CAD, frente al 12,5% de los que tenían antecedentes. No obstante, en todos los pacientes con antecedentes familiares de DM1 y CAD en el inicio (12,5%), ésta fue de tipo grave.

Se ha encontrado asociación entre el porcentaje de HbA1c en el inicio y la existencia de CAD en dicho momento ($p = 0,006$). Los pacientes sin CAD presentaron una HbA1c al inicio del 10,64 ± 2,52% frente al 12,68 ± 1,76% en las CAD leves, el 12,32 ± 1,72% en las CAD moderadas y el 12,61 ± 2,48% en las CAD graves. La HbA1c en el inicio fue superior en las mujeres (12,21 ± 2,46% frente a 10,44 ± 2,19%; $p = 0,001$) y a mayor edad del paciente ($r = 0,3$; $p = 0,005$). Al aumentar un año de edad al inicio, se incrementó la HbA1c en el inicio un 0,208% ($p = 0,005$).

Evolución anual y parámetros de última revisión

Se observa que por cada año de evolución de enfermedad aumenta 3,46 mg/dL la glucemia promedio ($p = 0,000$; $r = 0,43$), el 0,512% el CV ($p = 0,022$; $r = 0,25$), el 1,8% el tiempo de hiperglucemia ($p = 0,000$; $r = 0,41$), el 0,102% la última HbA1c ($p = 0,000$; $r = 0,41$), el 0,081% la HbA1c global ($p = 0,001$; $r = 0,35$) y 0,027 UI/kg/día las necesidades de insulina ($p = 0,0027$; $r = 0,36$). Asimismo, disminuye un 1,78% el TIR ($p = 0,000$; $r = -0,4$).

Por cada año que se incrementa la edad actual, aumenta la glucemia promedio en 1,75 mg/dL ($p = 0,047$; $r = 0,21$), la última HbA1c un 0,077% ($p = 0,004$; $r = 0,30$) y la HbA1c global un 0,065% ($p = 0,009$; $r = 0,27$).

Tabla 2. Parámetros de control glucémico en los pacientes con un muy buen control de la enfermedad.

	Glucemia media (mg/dL)	HbA1c (%)	TIR (%)	Tiempo en hiperglucemia (%)	Tiempo en hipoglucemia (%)	CV (%)	Tiempo de evolución (años)
Paciente 1	107	5,4	96	3	1	18	0,8
Paciente 2	117	5,9	94	4	2	26,2	0,9
Paciente 3	154	6,2	81	19	0	32,3	0,3
Paciente 4	122	6,9	91	6	3	28	1,9
Paciente 5	127	5,8	94	5	1	23,1	0,6

CV: coeficiente de variación; HbA1c: hemoglobina glucosilada; TIR: tiempo en rango.

Tabla 3. HbA1c anual

HbA1c (%) ACTUAL					
	N	Mínimo	Máximo	\bar{x}	s
HbA1c1	90	4,5	10,6	6,8	0,7
HbA1c2	79	5	8,8	7,2	0,7
HbA1c3	60	5	8,9	7,4	0,7
HbA1c4	52	5	9,4	7,4	0,7
HbA1c5	37	5,3	8,5	7,4	0,6
HbA1c6	29	5	8,6	7,5	0,7
HbA1c7	24	4,8	9,5	7,5	0,9
HbA1c8	22	5,2	9,5	7,6	1
HbA1c9	16	6,5	8,8	7,4	0,6
HbA1c10	8	6,7	7,7	7,2	0,4
HbA1c11	6	7,2	8,3	7,7	0,4
HbA1c12	5	7,3	9,1	7,9	0,7
HbA1c13	4	7,7	10,9	8,8	1,5
HbA1c14	2	8,1	9,7	8,9	1,1
HbA1c15	1	8	8	8	-
HbA1c16	1	8,4	8,4	8,4	-

HbA1c: hemoglobina glucosilada; HbA1c1: hemoglobina glucosilada del 1.º año; HbA1c2: hemoglobina glucosilada del 2.º año; HbA1c3: hemoglobina glucosilada del 3.º año; HbA1c4: hemoglobina glucosilada del 4.º año; HbA1c5: hemoglobina glucosilada del 5.º año; HbA1c6: hemoglobina glucosilada del 6.º año; HbA1c7: hemoglobina glucosilada del 7.º año; HbA1c8: hemoglobina glucosilada del 8.º año; HbA1c9: hemoglobina glucosilada del 9.º año; HbA1c10: hemoglobina glucosilada del 10.º año; HbA1c11: hemoglobina glucosilada del 11.º año; HbA1c12: hemoglobina glucosilada del 12.º año; HbA1c13: hemoglobina glucosilada del 13.º año; HbA1c14: hemoglobina glucosilada del 14.º año; HbA1c15: hemoglobina glucosilada del 15.º año; HbA1c16: hemoglobina glucosilada del 16.º año; N: muestra total; s: desviación típica; \bar{x} : media aritmética.

La mayor edad en el momento del diagnóstico parece aportar beneficios en diversas variables de control metabólico de la última revisión. Por cada año que aumenta

la edad del inicio, disminuye la glucemia promedio 1,778 mg/dL ($p = 0,04$; $r = -0,22$), el tiempo hiperglucemia el 1,568% ($p = 0,001$; $r = -0,35$) y las necesidades de insulina 0,019 UI/kg/día ($p = 0,017$; $r = -0,25$), aumentando el TIR el 1,544% ($p = 0,001$; $r = 0,35$).

La CAD en el inicio no influye en los parámetros de la última consulta: glucemia promedio ($p = 0,13$), TIR ($p = 0,66$), tiempo de hipoglucemia ($p = 0,46$), tiempo de hiperglucemia $p = 0,85$) y última HbA1c ($p = 0,09$). La HbA1c en el inicio tampoco influye en dichos parámetros. Sin embargo, los pacientes con CAD en el inicio presentaron más descompensaciones en el último año ($p = 0,001$). El 57,1% de las descompensaciones se asoció a CAD grave, y el 14,3%, a CAD leve. Únicamente el 28,6% de los descompensados no presentó CAD en el inicio.

La dosis total de insulina diaria es inferior en los que tienen antecedentes familiares de DM1 en familiares de primer grado ($p = 0,045$). Por otro lado, los niños con comorbilidades (enfermedad celíaca, patología tiroidea y otras enfermedades autoinmunes) asociadas precisan menores dosis de insulina que el resto de los niños ($0,82 \pm 0,26$ UI/kg/día frente a $0,96 \pm 0,26$ UI/kg/día; $p = 0,035$). La existencia o ausencia de CAD en el inicio no guarda relación con la dosis total de insulina ($p = 0,77$). Sin embargo, se ha evidenciado correlación entre dosis de insulina y HbA1c en el inicio ($r = 0,21$). Se precisan 0,023 UI/kg/día más de insulina en la última visita por cada 1% más de HbA1c en el inicio ($p = 0,045$; $r = 0,21$).

No se ha observado asociación entre HbA1c global y sexo: mujeres ($7,23 \pm 1\%$) frente a varones ($7,16 \pm 0,63\%$) ($p = 0,69$). Tampoco se ha visto relación entre la HbA1c y la CAD en el momento del diagnóstico ($p = 0,14$). La HbA1c global fue homogénea independientemente del uso de sensor: el $7,18 \pm 0,85\%$ con sensor frente al $7,39 \pm 0,51\%$ sin sensor ($p = 0,33$). Tampoco se revelaron diferencias entre sensor continuo y discontinuo (el $7,09 \pm 0,39\%$ con sensor continuo y el $7,19 \pm 0,91\%$ con sensor discontinuo; $p = 0,53$).

Tabla 4. Parámetros de control glucémico: sensor frente a no sensor

	ÚLTIMA REVISIÓN		
	SENSOR	NO SENSOR	p
Glucemia promedio (mg/dL)	165,2 ± 29,4	164,6 ± 6,1	0,88
HbA1c (%)	7,3 ± 0,9	7,4 ± 0,6	0,82
CV (%)	38,8 ± 7,6	41,6 ± 3,6	0,18
TIR (%)	59 ± 15,9	51,8 ± 5,1	0,031
Tiempo en hipoglucemia (%)	5,4 ± 5,4	5,0 ± 2,6	0,85
Tiempo en hiperglucemia (%)	36,1 ± 16,2	43,2 ± 3,9	0,11
Dosis total de insulina (UI/kg)	0,9 ± 0,3	1 ± 0,1	0,025

CV: coeficiente de variación; HbA1c: hemoglobina glucosilada; p: significación estadística; TIR: tiempo en rango.

Tabla 5. Parámetros de control glucémico: sensor continuo frente a sensor discontinuo

	ÚLTIMA REVISIÓN		
	SENSOR CONTINUO	SENSOR DISCONTINUO	<i>p</i>
Glucemia promedio (mg/dL)	161,1 ± 25	165,9 ± 30,2	0,6
HbA1c (%)	7,3 ± 0,8	7,3 ± 0,9	0,9
CV (%)	37,1 ± 5,1	39,2 ± 7,9	0,24
TIR (%)	59,5 ± 12,1	58,9 ± 16,6	0,9
Tiempo en hipoglucemia (%)	4,1 ± 2,9	5,7 ± 5,8	0,15
Tiempo en hiperglucemia (%)	37,4 ± 14	35,8 ± 16,6	0,75
Dosis total de insulina (UI/kg)	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,79

CV: coeficiente de variación; HbA1c: hemoglobina glucosilada; *p*: significación estadística; TIR: tiempo en rango.

Tabla 6. Parámetros de control glucémico según la marca del sensor

	ÚLTIMA REVISIÓN			<i>p</i>
	FLASH®	GUARDIAN®	DEXCOM®	
Glucemia promedio (mg/dL)	165,9 ± 30,2	121 ± 0	164,7 ± 22,6	0,32
HbA1c (%)	7,3 ± 0,9	7,5 ± 0	7,3 ± 0,8	0,98
CV (%)	39,2 ± 7,9	40,9 ± 0	36,7 ± 5,2	0,99
TIR (%)	58,9 ± 16,6	60 ± 0	59,5 ± 12,7	0,64
Tiempo en hipoglucemia (%)	5,7 ± 5,8	5 ± 0	4,0 ± 3,0	0,92
Tiempo en hiperglucemia (%)	35,8 ± 16,6	33 ± 0	37,8 ± 14,6	0,75
Dosis total de insulina (UI/kg)	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0	0,8 ± 0,2	0,98

CV: coeficiente de variación; HbA1c: hemoglobina glucosilada; *p*: significación estadística; TIR: tiempo en rango.

En la última revisión se observa un mayor TIR y menores necesidades de insulina entre los portadores de sensor ($p = 0,031$ y $p = 0,025$) (Tablas 4, 5 y 6).

Grupos de edad

Encontramos cinco pacientes <6 años, 41 pacientes de 6-13 años y 44 pacientes >13 años. Existe mayor tendencia a la aparición de CAD en el inicio en los niños más mayores, que no llega a ser significativa estadísticamente ($p = 0,063$). El 8,9% de los niños <6 años presentó CAD en el inicio, frente al 50% en los de 6-13 años y el 41,1% en los >13 años. La HbA1c media en el inicio es superior en los >13 años: el 11,91 ± 2,45% frente al 11,14 ±

2,26% en los de 6-13 años y el 8,08 ± 2,16% en los <6 años; $p = 0,003$).

No se observaron diferencias entre grupos en el uso de sensor ($p = 0,07$), a pesar de que el 15,9% de los >13 años no lo emplea, frente al 0% de los <6 años y el 2,4% de los de 6-13 años. Un mayor porcentaje relativo (60%) de pacientes <6 años porta sensor continuo, aunque, en cifras absolutas, los niños de 6-13 años y los de >13 años son usuarios más frecuentes de este tipo de sensor (48,8 y 45,1% frente a 6,1%; $p = 0,012$). También hay diferencias en la marca de sensor: el 60% de los niños <6 años utiliza Dexcom®, mientras que el sensor FreeStyle® de tipo flash es el más habitual en el grupo de 6-13 años (87,5%) y >13 años (89,2%); $p = 0,022$.

Tabla 7. Parámetros de control glucémico según los grupos de edad

	ÚLTIMA REVISIÓN			<i>p</i>
	<6 AÑOS (N=5)	6-13 AÑOS (N=41)	>13 AÑOS (N=44)	
Glucemia promedio (mg/dL)	159,4 ± 20,0	158,6 ± 25,7	172,5 ± 30,9	0,78
HbA1c (%)	7 ± 0,7	7,1 ± 0,9	7,57 ± 0,8	0,03
CV (%)	39,2 ± 4,8	36,8 ± 7,1	41,8 ± 7,5	0,027
TIR (%)	59 ± 10,9	61,6 ± 15,1	55,5 ± 16,2	0,2
Tiempo en hipoglucemia (%)	6,2 ± 4,3	4,5 ± 4	6,2 ± 6,5	0,35
Tiempo en hiperglucemia (%)	36 ± 14,3	33,8 ± 14,1	39,2 ± 17,4	0,32
Dosis total de insulina (UI/kg)	0,7 ± 1	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,49

CV: coeficiente de variación; HbA1c: hemoglobina glucosilada; *p*: significación estadística; TIR: tiempo en rango.

En la evolución, las descompensaciones observadas no se relacionan con el grupo etario ($p = 0,76$). En la última revisión se observaron diferencias en diferentes parámetros de control según el grupo etario. Se mostraron mayores CV y última HbA1c en pacientes >13 años ($p = 0,027$ y $p = 0,03$) (Tabla 7).

Discusión

El retraso diagnóstico de la DM1 en pediatría es relativamente frecuente y, como consecuencia, la CAD es una de las principales formas de inicio en la infancia⁽⁹⁾. En España se estima un 25-40% de CAD en el inicio, lo cual concuerda con lo obtenido en nuestra muestra (37,8%)⁽¹⁰⁾.

En una cohorte estudiada por Conde Barreiro et al⁽¹¹⁾ se evidenció una HbA1c en el momento del diagnóstico del 11,4% (RI 5,6-17,6%), similar a este nuevo estudio: 11,34% (RI 5,9-17,9%). A su vez, se constató una mayor HbA1c en el inicio en las mujeres, hecho que también se ha demostrado en el presente estudio: HbA1c del $12,21 \pm 2,46\%$ en las mujeres frente al $10,44 \pm 2,19\%$ en los varones ($p = 0,001$).

Si analizamos nuestros resultados según grupos de edad, observamos que la HbA1c en el inicio fue significativamente superior en los niños más mayores (11,91%), igual que lo referido por Conde Barreiro et al⁽¹¹⁾ (12,1%). En dicho estudio se mostraron mayores tasas de CAD en el grupo de menor edad (45,2%) y lo mismo ocurría en un estudio multicéntrico comunicado por el Grupo de Trabajo de Diabetes de la SEEP (51,7%)⁽¹²⁾. A diferencia de ellos, en nuestra muestra existe una tendencia a la aparición de CAD en el inicio en los niños más mayores, sin llegar a encontrar diferencias significativas entre grupos de edad: el 8,9% en los <6 años, el 50% en los de 6-13 años y el 41,1% en los >13 años ($p = 0,063$).

La asociación de DM1 con otras enfermedades autoinmunes es habitual, por lo que se aconseja un estudio de autoinmunidad al inicio⁽⁹⁾. En nuestra muestra, el 14,5% de los pacientes padecía otra enfermedad autoinmune, y la más frecuente era la patología tiroidea (6,7%), cifra inferior a la descrita en la bibliografía (17-30%)⁽¹³⁾. Seguidamente, el 4,4% de los pacientes estudiados está afectado de enfermedad celíaca, valores concordantes con otras series (3,5-9,8%)⁽¹⁴⁾.

La DM1 es una enfermedad ligada a genes del HLA de clase DR3 y DR4, y son más susceptibles los individuos con dos alelos DR3/DR4⁽¹⁵⁾. Como consecuencia, se describen antecedentes familiares de DM1 en el 15-20% de los afectados a nivel mundial, y se trata de un familiar de primer grado en el 10-15% de los casos⁽¹⁴⁾. En nuestros resultados se objetivaron antecedentes familiares de DM1 en el 14,4%

y en familiares de primer grado en el 8,9%. Esta cifra es inferior a la descrita a nivel mundial (15-20%), pero superior a otras reflejadas en España: el 4,1% en Asturias, el 5% en Castilla y León o el 6,4% en Galicia⁽¹⁴⁾. Estos altos porcentajes podrían hacernos pensar que las familias con antecedentes de DM1 detectarían precozmente el inicio de DM1 en el niño. Sin embargo, ha resultado llamativo que todos los pacientes estudiados con antecedentes familiares de DM1 y CAD en el inicio (12,5%) presentaron una CAD de tipo grave.

En lo que respecta a la evolución de la enfermedad, no se ha demostrado que los pacientes con CAD en el inicio presenten un peor control. Sin embargo, en algunos estudios, parece que la CAD en el inicio se relaciona con cifras posteriores más elevadas de HbA1c, independientemente del nivel socioeconómico, el área geográfica y el sistema de tratamiento⁽¹⁶⁾. En nuestra muestra no se ha objetivado dicha relación ($p = 0,14$). No obstante, resulta interesante el hecho de que los pacientes que presentaron CAD en el inicio han presentado descompensaciones en el último año con mayor frecuencia al resto ($p = 0,001$). Además, el 57,1% de los que precisaron intervención en el último año por descompensación se asoció a CAD grave en el inicio, y el 14,3%, a CAD leve. También se ha evidenciado que se precisaron 0,023 UI/kg/día más de insulina diaria en la última visita por cada 1% más de HbA1c en el inicio ($p = 0,0045$; $r = 0,21$).

Por otra parte, se ha observado un aumento de necesidades de insulina y un empeoramiento del control glucémico a lo largo de la evolución de la enfermedad. Esto se ve reflejado en que, por cada año que se incrementa la edad actual del niño, aumenta la glucemia promedio en 1,75 mg/dL ($p = 0,047$; $r = 0,21$), la última HbA1c un 0,077% ($p = 0,004$; $r = 0,3$) y la HbA1c global un 0,065% ($p = 0,009$; $r = 0,27$). A su vez, por cada año de evolución, se incrementan 0,027 UI/kg/día las necesidades de insulina ($p = 0,0027$; $r = 0,36$) y un 0,102% la última HbA1c ($p = 0$; $r = 0,41$). Sin embargo, estos resultados cobran escasa relevancia en la práctica clínica habitual.

En cuanto a las complicaciones crónicas en los pacientes a estudio, no se han mostrado alteraciones en el fondo de ojo y solamente un paciente (1,1%) presentó microalbuminuria persistente en controles sucesivos, tras 13 años de evolución de la enfermedad desde el inicio. Estas cifras concuerdan con la bibliografía, puesto que la retinopatía diabética es rara a edad inferior a los 20 años⁽¹⁷⁾. Sin embargo, se estima una prevalencia del 50% a los 10 años de enfermedad y del 70% a los 20 años⁽¹⁴⁾. En lo referente a la microalbuminuria, puede aparecer en el 40% de los pacientes tras 11 años de enfermedad, con una prevalencia de nefropatía diabética del 20-40% a los 20 años de enfermedad^(15,17). Por tanto, se recomienda su cribado en pacientes mayores de 11

años (tras dos años del diagnóstico en adolescentes y tras cinco años en prepúberes)⁽¹⁷⁾.

La monitorización continua de glucosa ha demostrado beneficios en la disminución de la HbA1c^(18,19) y en el aumento del TIR⁽²⁰⁾, por lo que se recomienda en todos los pacientes pediátricos con DM1. En una revisión de Smith A et al⁽¹⁸⁾ se estimaba una reducción media del 0,5% de la HbA1c en pacientes adultos con DM1 tras seis meses de su utilización. En nuestra cohorte a estudio, la gran mayoría de los pacientes (91,1%) disponen de sensor para la monitorización (el 77,8% de tipo flash y el 13,3% de tipo continuo). En este sentido, se observa un TIR más elevado entre los que portan sensor: $59 \pm 15,92\%$ frente a $51,8 \pm 5,07\%$ ($p = 0,031$). Además, la dosis diaria de insulina es menor en los pacientes con sensor: $0,85 \pm 0,27$ frente a $0,99 \pm 0,13$ UI/kg/día ($p = 0,025$). A pesar de que algunos autores apuestan por la reducción de hipoglucemias gracias a la monitorización continua de glucosa^(21,22), no se observaron diferencias en nuestros resultados, al ser ya bajas las cifras de hipoglucemias sin sensor: tiempo de hipoglucemia, $5,4 \pm 5,4\%$ con sensor frente a $5 \pm 2,6\%$ sin sensor ($p = 0,85$).

En los parámetros de control de la última revisión se ha observado un CV más elevado en el grupo de los >13 años (el $41,17 \pm 7,46\%$ frente al $36,8 \pm 7,14\%$ en los de 6-13 años y el $39,24 \pm 4,75\%$ en los <6 años; $p = 0,027$). Por otro lado, la última HbA1c también es superior en los >13 años respecto a otros grupos (el $7,57 \pm 0,83\%$ en los >13 años frente al $7,09 \pm 0,89\%$ en los de 6-13 años y el $7,02 \pm 0,68\%$ en los <6 años; $p = 0,03$). En un estudio llevado a cabo por Amiel et al⁽²³⁾, queda de manifiesto una reducción de la acción de la insulina del 25-30% en adolescentes en comparación con niños prepúberes. Yetim et al⁽²⁴⁾ investigaron las conductas propias de este grupo etario que podrían favorecer el empeoramiento glucémico: empleo excesivo de pantallas, reducción de la actividad física, alimentación inadecuada, tóxicos, etc. En el estudio TEENS⁽²⁵⁾, en el que participaron adolescentes afectados de DM1 de los cinco continentes, se evidenció que el 70,9% presentaba una HbA1c > 7% (promedio: 7,1-10,3%). Esto se reflejó también en el registro EXCHANGE⁽²⁶⁾, en el que se observó una HbA1c del 9% en este grupo. Al mismo tiempo, en el estudio TEENS⁽²⁵⁾ se correlacionaron las cifras altas de HbA1c con una peor calidad de vida del adolescente, medida a través del módulo de diabetes PedsQL. Por este motivo, es fundamental reforzar la educación diabetológica en este grupo etario.

Los objetivos de control glucémico establecidos por distintas guías internacionales, como la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes⁽⁷⁾ o la American Diabetes Association⁽⁸⁾, son los siguientes: HbA1c < 7%, TIR > 70% y CV < 36%. En esta cohorte,

el 36,67% mostraba una HbA1c < 7%, el 21,11% un TIR > 70% y el 32,22% un CV < 36%. Solamente el 9,2% de los pacientes cumplían los tres criterios anteriores y se demostraba que un tiempo de evolución corto desde el inicio de la enfermedad favorecía un mejor control metabólico.

Como vemos, un buen control glucémico con MDI es posible, aunque los avances científicos y tecnológicos han promovido la diversificación de los distintos sistemas de insulino terapia. A priori, la ISCI podría mejorar las cifras de control óptimo obtenidas. En la bibliografía existe gran controversia acerca de la efectividad de ambos tratamientos (MDI/ISCI), por lo que las recomendaciones de uno u otro no son concluyentes⁽²⁷⁾. Algunos autores sí que relacionan el tratamiento con ISCI con una mejor calidad de vida para el niño y la familia, pero todavía es un tema en discusión⁽²⁷⁾. En la práctica clínica, se prefiere una individualización del tratamiento en función de las características del paciente: edad, necesidades de insulina, evolución de la enfermedad, contexto sociofamiliar, etc.⁽¹⁵⁾.

En resumen, los pacientes tratados con MDI en lugar de ISCI pueden presentar un buen control metabólico. A pesar de ello, la mayoría de los pacientes no logran cumplir los objetivos de control recomendados por las distintas guías internacionales. Esto se ve influenciado por la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad, y los adolescentes son el grupo etario de peor control glucémico. Por consiguiente, es preciso reforzar la educación diabetológica en esta etapa e individualizar el uso de los distintos avances tecnológicos y los sistemas de tratamiento en función de las características de cada paciente.

Conclusiones

1. El cumplimiento de los principales objetivos de control recomendados por las guías internacionales se observa aproximadamente en el 10% de los pacientes y es más frecuente en los de menos tiempo de evolución.
2. La muestra de pacientes a estudio es homogénea para sexo y se asocia con relativa frecuencia a otras comorbilidades y antecedentes familiares de DM1 y otras enfermedades autoinmunes. La mayoría de los pacientes son portadores de sensor, y el de tipo flash es el más comúnmente utilizado. La aparición de complicaciones agudas y/o crónicas ha resultado infrecuente.
3. Los valores del inicio diabético parecen ser determinantes en la evolución posterior, ya que una mayor HbA1c en el inicio se asocia a mayor dosis de insulina en su evolución y el inicio con CAD a descompensaciones de forma más frecuente.

4. La monitorización continua de glucosa mejora el control metabólico de los pacientes con DM1 tratados con MDI, y se objetivan un TIR superior y menores necesidades de insulina.
5. El grupo de mayores de 13 años fue el de peor control metabólico, con mayores cifras de CV y HbA1c. Es importante reforzar la importancia de un control glucémico óptimo en los adolescentes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. Guerrero-Fernández J, González Casado I, Barrera Bonis AC, Itza Martín N, Mora Palma C, Salamanca Fresno L. Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica. 1 ed. Majadahonda, Madrid (España): ERGON; 2018.
2. Grupo de trabajo de diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Lo que debes saber sobre la diabetes en la edad pediátrica. 4 ed. Madrid (España): Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.
3. Rodríguez Contreras J, González Casado I. Manejo y seguimiento del niño diabético. *Pediatr Integral* 2015; XIX: 456-66.
4. Barrio Castellanos R, Ros Pérez P. Diabetes tipo 1 en la edad pediátrica: insulinoterapia. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1: 77-89.
5. Menéndez Torre E. Monitorización de la glucemia en la diabetes. Perspectiva histórica y evolución tecnológica. *Av Diabetol* 2010; 26 (Supl 1): S1-4.
6. Giménez M, Díaz-Soto G, Andía V, Ruiz de Adana MS, García-Cuartero B, Rigla M, et al. Documento de consenso SED-SEEP sobre el uso de la monitorización continua de la glucosa en España. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018; 65 (Supl 1): 24-8.
7. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (Suppl 27): S105-14.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2021 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes* 2021; 39: 14-43.
9. Rubio Cabezas O, Argente Oliver J. Diabetes mellitus: formas de presentación clínica y diagnóstico diferencial de la hiperglucemia en la infancia y adolescencia. *An Pediatr (Barc)* 2012; 77: 344. e1-344. e16.
10. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Siguero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)* 2014; 81: 189.e1-189. e12.
11. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, Rodrigo Val MP, Compés Dea ML, Soria Aznar J, et al. Registro de diabetes mellitus tipo 1 en Aragón: 20 años de seguimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4: 13-21.
12. Oyarzabal M, Barrio R, García Cuartero B, Gómez Gila A, González I, Hermoso F, et al. Ceptoacidosis al diagnóstico de diabetes tipo 1 en edad pediátrica. Estudio multicéntrico. *Av Diabetol* 2010; 26 (Supl 2): S34-105.
13. Orzan A, Novac C, Mihu M, Tirgoviste CI, Balgradean M. Type 1 diabetes and thyroid autoimmunity in children. *Maedica (Bucur)* 2016; 11: 308-12.
14. Osorio Álvarez S, Riestra Rodríguez MR, López Sánchez R, Alonso Pérez F, Oltra Rodríguez E. Prevalencia y datos asistenciales de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en Asturias. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019; 66: 188-94.
15. Forga L. Epidemiología en la diabetes tipo 1: ayudando a encajar las piezas del puzzle. *Endocrinol Nutr* 2015; 62: 149-51.
16. Rubio Cabezas O, Argente Oliver J. Diabetes mellitus en niños y adolescentes: complicaciones crónicas y enfermedades asociadas. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66: 282-9.
17. Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, Imperatore G, Saydah S, Mayer-Davis E, et al. Diabetic ke-

- toacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes* 2019; 20: 172-9.
18. Smith A, Harris C. Type 1 diabetes: management strategies. *Am Fam Physician* 2018; 98: 154-62.
 19. Lawson ML, Verbeeten KC, Courtney JM, Bradley BJ, McAssey K, Clarson C, et al. Timing of CGM initiation in pediatric diabetes: The CGM TIME Trial. *Pediatr Diabetes* 2021; 22: 279-87.
 20. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SD, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019; 42: 1593-603.
 21. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Cuidado de la Diabetes* 2017; 40: 1631-40.
 22. Urakami T. Severe hypoglycemia: is it still a threat for children and adolescents with type 1 diabetes? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 609.
 23. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315: 215-9.
 24. Yetim A, Alikashioglu M, Baş F, Eliaçık K, Çıg G, Erginöz E, et al. Glycemic control and health behaviors in adolescents with type 1 diabetes. *Turk J Pediatr* 2018; 60: 244-54.
 25. Anderson BJ, Laffel LM, Domenger C, Danne T, Phillip M, Mazza C, et al. Factors associated with diabetes - specific health - related quality of life in youth with type 1 diabetes: the global TEENs study. *Diabetes Care* 2017; 40: 1002-9.
 26. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care* 2015; 38: 971-8.