

Nuevos esquemas de tratamiento con insulina en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en un Hospital Público

Ethel Codner D¹., Verónica Mericq G¹., Rossana Román R¹.,
Irene Hrllic², Alejandro Martínez A³., Nancy Unanue M¹.,
Jeannette Cáceres V⁴., Alejandra Avila A⁵., Fernando Cassorla G.¹

Resumen

En la última década se ha demostrado la importancia del control glicémico en la prevención de las complicaciones microvasculares de la DM1. Para lograr este objetivo se ha propiciado el uso de esquemas terapéuticos de insulina intensificados. *Objetivo:* Comunicar los nuevos esquemas terapéuticos que se utilizan en niños y adolescentes con DM1 y sus resultados en el control metabólico. *Método:* Se evaluaron los esquemas insulínicos utilizados por todos los pacientes < 19 años en control durante 2003, clasificándolos en tratamiento intensificado (doble o triple dosis de NPH o Glargina) o convencional (≤ 2 dosis/día). Se consignaron las dosis utilizadas, la HbA1c promedio, el resultado del programa educativo (conocimiento de cantidad de hidratos de carbono, intercambio de alimentos, cambio de dosis según ingesta de hidratos de carbono (HdC) y proporción Insulina/ HdC) y se compararon los resultados obtenidos con las distintas modalidades de tratamiento. *Resultados:* Se estudiaron 69 pacientes con DM1 (36 mujeres), de $12,0 \pm 3,7$ años (2-19 años), 59,7% púberes. Todos utilizaban una insulina basal (69,2% de la dosis diaria) y otra prandial; 87% de los pacientes requirieron tres o más dosis diarias de insulina y 13% utilizaba esquema convencional de dos dosis de NPH. Los pacientes en tratamiento intensificado recibían tres o cuatro dosis diarias de insulina prandial, con los siguientes esquemas de insulina basal: dos dosis diarias de NPH (28%), glargina (10%) y tres dosis diarias de NPH (49%). 88,4% de los pacientes modificaba la dosis de insulina rápida según la glicemia y 46,4% consideraba la ingesta de HC; 27% conocía la relación HdC/insulina y 79,7% se colocaba refuerzos adicionales de insulina al comer fuera de sus horarios. La HbA1C del grupo fue de $8,6 \pm 1,4\%$; 30,4% de los pacientes logró el objetivo de HbA1c establecido en el programa, sin diferencias respecto al esquema de

1. Médico, Endocrinólogo Infantil. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (I.D.I.M.I.), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja Arriarán, Servicio de Salud Santiago Centro, Chile.
2. Estudiante de Medicina. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (I.D.I.M.I.), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja Arriarán, Servicio de Salud Santiago Centro, Chile.
3. Becado de Endocrinología Infantil. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (I.D.I.M.I.), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja Arriarán, Servicio de Salud Santiago Centro, Chile.
4. Nutricionista. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (I.D.I.M.I.), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja Arriarán, Servicio de Salud Santiago Centro, Chile.
5. Enfermera Universitaria. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (I.D.I.M.I.), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja Arriarán, Servicio de Salud Santiago Centro, Chile.

Trabajo recibido el 23 de julio, devuelto para corregir el 27 de septiembre de 2004, segunda versión el 17 de noviembre de 2004, aceptado para publicación el 19 de noviembre de 2004.

insulinoterapia basal utilizado. Por análisis de covarianza sólo la dosis total y basal de insulina se correlacionaron significativamente con la HbA1C ($p < 0,05$). **Conclusiones:** Utilizamos una amplia variedad de esquemas terapéuticos con insulina y no encontramos diferencias en control metabólico entre los distintos esquemas. 30% de nuestros pacientes logran adecuado control metabólico. Sólo la dosis total y basal de insulina se correlacionan con los valores de HbA1c.

(Palabras clave: diabetes mellitus, insulina, adolescentes).

Rev Chil Pediatr 75 (6); 520-529, 2004

New schemes of insulin treatment in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus attending a Public Hospital

Introduction: During the last decade the importance of glycaemic control in the prevention of microvascular complications of type 1 diabetes mellitus (DM1) has been demonstrated. To achieve this goal, different modalities of intensive therapy have been recommended. **Objective:** To communicate a novel therapeutic modality employed in paediatric patients and the metabolic control achieved. **Methods:** All DM patients < 19 years were included. Insulin treatment was consigned and classified as intensive (at least 3 daily doses, 2 or 3 NPH daily doses, or glargin) or conventional (2 or less doses). Number of doses, mean HbA1c during 2003, results of educative programmes were evaluated and compared. **Results:** 69 patients (36 females) were studied, 59,7% were pubertal, with a mean age of $12,0 \pm 3,7$ years. All patients used a basal insulin (69,2% daily dose) and a prandial insulin. Intensive therapy was used by 87% of children. Patients with multiple daily doses received 3 or 4 injections of a short or rapid acting insulin. Basal insulin was glargin in 10%, twice daily NPH in 28% and thrice daily in 49%. Patients modified dose according to glucose level occurred in 88,4%, and 46,4% considered carbohydrate intake. 27% knew the carbohydrate/insulin ratio and 79,7% used additional insulin when eating extra carbohydrates. The BbA1c was $8,6 \pm 1,4\%$ without differences in terms of insulin modality used. 30,4% achieved the proposed goals of HbA1c. The total and basal insulin usage correlated with the HbA1c. **Conclusions:** Multiple modalities of insulin therapy are available, no difference in metabolic control between the modalities was detected. We have achieved very good control in 30% of the patients, only insulin daily dose and basal dose correlated significantly with HbA1c.

(Key words: diabetes mellitus, insulin, adolescence, intensive treatment).

Rev Chil Pediatr 75 (6); 520-529, 2004

INTRODUCCIÓN

El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) en Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) y el UKPDS en Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) demostraron la importancia que tienen los niveles de glicemia en la aparición y progresión de las complicaciones microvasculares en adolescentes y adultos^{1,2}. En el DCCT se observó que los adolescentes entre los 13 y 17 años, a pesar de las mayores dificultades que tienen en lograr un control glicémico óptimo, presentan los mismos beneficios que los adultos en la prevención de las complicaciones microvasculares³. Tanto los adultos como los adolescentes tratados con la modalidad intensificada en

el DCCT, presentaron persistencia de los efectos benéficos aún cuatro años después de finalizado el estudio^{4,5}.

El tratamiento intensificado requiere de un equipo multidisciplinario capaz de motivar y educar a los pacientes en un tratamiento de múltiples dosis de insulina, control glicémico frecuente y entrenamiento nutricional⁶. En el DCCT los pacientes fueron tratados con múltiples dosis o bomba de infusión de insulina, y además se incorporó un equipo multidisciplinario consistente en médicos, enfermeras, nutricionistas, asistente social y psicólogos que brindaron el apoyo óptimo para lograr niveles de glicemias normales. Por otra parte, este estudio produjo un aumento en las exigencias del tratamiento

de la enfermedad, obligando a los pacientes a realizar múltiples inyecciones de insulina y controles de glicemia.

El año 1999 iniciamos un programa multidisciplinario de intensificación del tratamiento de la DM1 en niños y adolescentes que se encontraban en control en el Hospital Clínico San Borja Arriarán, y recientemente publicamos los resultados del control metabólico logrado en este centro⁷, demostrando que es posible obtener niveles de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1C) semejante a los obtenidos en otros centros internacionales que tratan adolescentes. En ese estudio los pacientes con tratamiento intensificado fueron tratados con dos dosis diarias de NPH y tres de cristalina. Desde entonces, han aparecido nuevos análogos de insulina y hemos iniciado el uso de nuevas esquemas de tratamiento. El objetivo de este trabajo es describir los nuevos esquemas terapéuticos y sus resultados en control glicémico alcanzado en pacientes infanto-juveniles con DM1 tratados en un hospital público.

PACIENTES Y MÉTODO

Se evaluaron los esquemas de insulina usados en todos los pacientes con DM1 menores de 19 años en control en el Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), localizado en el Hospital San Borja Arriarán (n : 69) durante el año 2003. Se excluyeron los pacientes que tenían otras causas de DM, tales como MODY, DM2, Síndrome de Wolfram, o formas no clasificables de DM.

Tratamiento insulínico

El esquema de insulina se clasificó como convencional, si el tratamiento consistía en

una o dos inyecciones diarias, y como intensivo si se usó 3 o más inyecciones diarias. A su vez el esquema intensivo se tabuló según la insulina basal utilizada en las siguientes categorías: NPH tres veces al día, NPH dos veces al día y glargina. La insulinoterapia en cada paciente se modificó con el fin de lograr los siguientes objetivos: evitar las complicaciones agudas, lograr un crecimiento y desarrollo normal, lograr una HbA1c y glicemia consideradas adecuada para su edad (modificadas de las recomendaciones del Barbara Davis Diabetes Center⁸) (tabla 1) y mantención de un bienestar emocional y un estilo de vida lo más normal posible.

Se adiestró a los pacientes a cambiar la dosis de insulina prandial (cristalina o lispro) considerando la glicemia y la ingesta de hidratos de carbonos. Todos los pacientes y/o sus padres, fueron entrenados en el aporte de dosis adicionales de insulina en caso de necesidad ("refuerzos adicionales").

El esquema de tratamiento intensivo, descrito previamente⁷, consistió principalmente en medición de glicemia capilar en forma ambulatoria al menos 3 ó 4 veces al día, disponibilidad de control médico frecuente, apoyo telefónico permanente por medio de teléfono celular (AA) 24 horas del día (para cambio de dosis y manejo de urgencias), educación individualizada y grupal, apoyo de salud mental y asistente social.

Tratamiento nutricional

Se realizó entrenamiento nutricional según las recomendaciones de la *American Diabetes Association* del año 1994⁹ y desde el año 2003 se cambió a las nuevas recomendaciones del año 2002¹⁰. La educación nutricional consistió en varias sesiones in-

Tabla 1. Objetivos de control glicémico y HbA1c según la edad del paciente (modificado de Chase HP⁸)

	Glicemia ayuno (mg/dl)	Glicemia postprandial (mg/dl)	HbA1C (%)
Menor de 4 años	110-150	130-200	7,5-9,0
4-6,99 años	100-140	130-180	7,2-8,5
7-11 años	100-140	120-180	< 8
Mayor de 11 años	90-130	120-160	< 7,5

dividuales consecutivas hasta que la madre o el paciente reconocieran la cantidad de hidratos de carbono de los principales alimentos y fueran capaces de intercambiar los alimentos; inicialmente con medidas caseras y posteriormente, con cuantificación de gramos de carbohidratos. Una vez que el paciente dominaba este manejo básico, se realizó educación en el cambio de dosis de la insulina prandial según la ingesta de hidratos de carbono. Además, desde el año 2003 se comenzó a realizar educación individualizada de relación de hidratos de carbono cubiertos por una unidad de insulina (carbohidratos/insulina) según la fórmula 450 dividido por la dosis total de insulina^{11,12}. Los resultados del programa educativo y nutricional se evaluaron según el número de pacientes capaces de cambiar la dosis de insulina prandial de acuerdo a la glicemia, a la ingesta de hidratos de carbono, capacidad de cuantificar e intercambiar hidratos de carbono y de utilizar la relación carbohidratos/insulina y de refuerzos adicionales.

Control metabólico y de crecimiento

Se evaluó la hemoglobina glicosilada A1C con el método Bayer DCA-2000 en forma trimestral, y se determinó el promedio del año 2003 para cada paciente. La evaluación antropométrica se realizó utilizando las curvas NCHS 2000¹³, expresando los resultados como desviaciones estándares (DS) para la edad y sexo (Puntaje Z). Se clasificó el estadio puberal según los criterios de Marshall y Tanner, y se consideraron los sujetos como prepuberales cuando el volumen testicular era menor de 4 cc en los varones o las

mamas se encontraban en estadio de Tanner I en las mujeres^{14,15}.

Evaluación de los resultados y análisis estadístico

Se compararon los resultados obtenidos en las diferentes formas de tratamiento intensivo utilizando ANOVA seguido del método LSD para comparaciones múltiples y análisis de proporciones con prueba de χ^2 cuadrado de Pearson. La comparación de la dosis de insulina en los púberes vs prepúberes se realizó con prueba de T no pareada. Se realizaron correlaciones bivariadas (Pearson) y luego un ANCOVA para analizar el efecto de múltiples variables independientes sobre la HbA1c. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$. Los resultados se muestran como promedio \pm desviación estándar.

RESULTADOS

El grupo de pacientes con DM1 tratados en el IDIMI durante el año 2003, (tablas 2 y 3), constó de 69 niños y adolescentes (36 mujeres), con una edad promedio de $12,0 \pm 3,7$ años (rango: 2 -18,9 años) y una duración de la diabetes de $4,9 \pm 3,3$ años (tabla 2). Cuarenta y ocho de ellos eran puberales (69,7%). Veintiún pacientes lograron el objetivo de HbA1c planteado en la tabla 1.

La descripción del esquema insulínico empleado se detalla en las tablas 3 y 4. Todos los pacientes estaban en tratamiento con una insulina basal y otra usada como prandial. La insulina prandial, aportada como

Tabla 2. Características clínicas de los niños adolescentes con DM1 en control en el Hospital San Borja Arriarán durante el año 2003

	Grupo total de pacientes estudiados
Número de pacientes estudiado (N)	69
Sexo (Hombre/Mujer)	33/36
Edad (años)	$12,0 \pm 3,7$
Edad al diagnóstico (años)	$7,0 \pm 3,7$
Duración de la enfermedad (años)	$4,9 \pm 3,3$
Talla DS (Puntaje Z)	$-0,5 \pm 1,1$
BMI DS (Puntaje Z)	$0,5 \pm 0,7$
Púberes (%)	48 (69,7)

Tabla 3. Tratamiento insulínico efectuado en el grupo total de enfermos y resultados metabólicos y educacionales según insulina basal empleada

	Grupo Total	Tratamiento Intensivo			Tratamiento Convencional
		Tres dosis diarias de NPH	Dos dosis diarias de NPH	Glargina	
Número pacientes (N)	69	34	19	7	9
Puberes/Prepúberes	48/21	27/7	9/10	6/1†	6/3
Duración de la Diabetes (años)	4,9 ± 3,3	6,2 ± 3,4	4,7 ± 2,7	4,1 ± 3,1	1,6 ± 1,6
Edad (años)	12,0 ± 3,7	12,5 ± 3,6	11,4 ± 3,9	11,7 ± 4,8	11,7 ± 3,4
Dosis insulina (U/kg/día)	0,9 ± 0,4	1,1 ± 0,3*	0,8 ± 0,5	0,7 ± 0,3	0,6 ± 0,3
Dosis insulina prandial (U/kg/día)	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,1
Dosis insulina basal (U/kg/día)	0,6 ± 0,3	0,8 ± 0,3*	0,6 ± 0,3	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Glicemia capilar (N/día)	3,8 ± 1,1	3,6 ± 0,9	3,7 ± 0,8	5,0 ± 2,2 ¥	3,4 ± 0,7
HbA1c (%)	8,6 ± 1,4	8,8 ± 1,2	8,3 ± 0,9	9,0 ± 1,3	8,5 ± 2,5
Logra HbA1c diana (%)	21 (30,4%)	13 (38,2)	4 (21,1)	1 (14,3)	3 (33,3)
Sabe contar Hidratos de carbono (%)	57 (82,6)	28 (82,4)	15 (80)	7 (100)	7 (77,8)
Cambia dosis de insulina según glicemia (%)	61 (88,4)	31 (91,2)	15 (78,9)	7 (100)	8 (88,9)
Cambia dosis de insulina según cantidad de hidratos de carbono (%)	32 (46,4)	17 (50)	7 (36,8)	6 (85,7)	2 (22,2)
Sabe relación carbono-hidratos/insulina (%)	19 (27,5)	8 (24)	4 (21,1)	6 (86)†	1 (11,1)

* $p < 0,05$ (ANOVA) NPH 3/día vs glargin, NPH3/día vs NPH 2/día.¥ $p < 0,01$ (ANOVA) glargin vs NPH 2/día† χ^2 de Pearson, $p < 0,05$ †† χ^2 de Pearson, $p < 0,01$

cristalina o lispro correspondió a un 30,8% ($0,3 \pm 0,1$ U/kg/día) de la dosis total diaria y la insulina basal, en la forma de NPH o de glargin, a un 69,2% ($0,6 \pm 0,3$ U/kg/día) (tabla 3). La dosis total de insulina fue mayor en los pacientes púberes que en los prepúberes ($1,0 \pm 0,4$ vs $0,8 \pm 0,3$ U/kg/día, t Student $p = 0,04$), dado por mayor requerimiento de insulina basal en este grupo ($0,7 \pm 0,3$ vs $0,5 \pm 0,2$ U/kg/día, t Student $p = 0,02$). El número de inyecciones diarias fue $3,14 \pm 0,1$ inyecciones/día.

Los resultados según tipo de tratamien-

to, se muestran en las tablas 3 y 4. Sesenta pacientes (87%) se trajeron con esquema intensivo: 34 con tres dosis diarias de NPH, 19 con dos dosis diarias de NPH y 7 con glargin. No existieron diferencias significativas en cuanto a HbA1c promedio entre los grupos, ni en el porcentaje que logró los objetivos planteados en la tabla 1. La antropometría fue semejante en todos los grupos (resultados no informados). La proporción de pacientes púberes fue diferente en los tres grupos de tratamiento intensivo (χ^2 cuadrado de Pearson, $p = 0,03$).

Tabla 4. Esquemas de insulina utilizado según la insulinemia basal, prandial y horario de administración

	Total (N)	Inyecciones diarias (N/día)
Tratamiento intensivo con \geq 3 dosis al día		
Tres dosis diarias de NPH		
NPH + cristalina d,a,c	27	3
NPH + lispro d,a,c	1	3
NPH + cristalina d,a,c, + una dosisadicional de cristalina o	1	4
NPH d,a,b + cristalina d,a, c	4	4
NPH d,a,b + lispro d,a,c	1	4
Dos dosis diarias de NPH		
NPH d y c, + cristalina d,a,c	10	3
NPH d,c + lispro d,a,c	1	3
NPH d,a + cristalina d,a lispro c	1	3
NPH d,a +crist d,a,c	1	3
NPH d, b + cristalina d,a,c	6	4
Glargina		
Glargina + humalog d,a,c	4	4
Glargina + mezcla de humalog concristalina d,a,c	2	4
Glargina mas huamlog diluída d,a,c	1	4
Tratamiento convencional con \leq 2 dosis al día		
NPH + cristalina d	1	1
NPH+ crist d y c	8	2
Total	69	

d: desayuno

a: almuerzo

c: cena

o: once o colación media tarde

b: al acostarse

El esquema más utilizado correspondió a tres dosis diarias de NPH, que fue empleado en treinta y cuatro pacientes (49,3%) y fue el más indicado en pacientes púberes (54,2%). La HbA1c en este grupo fue de $8,8 \pm 1,2\%$. En 28 pacientes se utilizó con insulina prandial inyectada al desayuno, almuerzo y cena; 5 pacientes utilizaron NPH al desayuno y almuerzo con cristalina o lispro, una dosis de insulina prandial a la cena y una dosis de NPH al acostarse (tabla 4). Diecinueve pacientes estaban en tratamiento intensificado con dos dosis diarias de NPH más insulinas prandiales, cuya HbA1c fue $8,3 \pm 0,9\%$. Diez de los veintiún pacientes prepuberales usaron alguno de estos esquemas intensificados de dos dosis dia-

rias de NPH y tres de insulina prandial: 11 se inyectaron la NPH al desayuno y cena, dos en el desayuno y almuerzo, y 6 pacientes en el desayuno y al acostarse.

Siete pacientes se encontraban en tratamiento con glargin (tabla 4), todos eran púberes, salvo un paciente de dos años en que fracasó el tratamiento con NPH por inestabilidad de las glicemias y se indicó glargin y lispro diluída. La HbA1c en los pacientes tratados con glargin fue $9,0 \pm 1,3\%$. Todos estos pacientes recibieron al menos 4 inyecciones diarias y usaron lispro como insulina prandial.

Nueve pacientes (13%) se encontraban en tratamiento conservador con una o dos dosis diarias; entre ellos, un paciente púber

con DM de 1,5 años de evolución que ha requerido sólo una dosis diaria matinal de insulina NPH y cristalina, y los ocho restantes se encuentran con tratamiento de dos inyecciones diarias de NPH y cristalina previo al desayuno y comida. Tres pacientes tienen una mala adherencia al tratamiento y no es posible indicar otro esquema. En los cinco restantes, que tienen una DM1 de 4 a 12 meses de duración, este esquema terapéutico ha permitido lograr los objetivos planteados. La HbA1c en el grupo con tratamiento convencional fue $8,5 \pm 2,5\%$.

Al analizar el resultado del programa educativo (tabla 3), se determinó que el 88,4% de los pacientes cambia la insulina según glicemia, el 46,4% modifica la insulina según la ingesta de hidratos de carbono, y 57 (82,6%) intercambia adecuadamente los hidratos de carbono. Los doce pacientes que no saben cuantificar los hidratos de carbono tienen HbA1c de $9,5 \pm 0,5$, y ninguno logró los objetivos planteados. El 27,5% conoce la relación de insulina-hidratos de carbono que utiliza. Al evaluar si los pacientes colocan dosis adicionales ("refuerzos extras") al comer fuera de su horario, el 79,7% admitió realizarlo habitualmente. No existieron diferencias por sexo ni por estadio puberal. Al comparar los resultados del programa educacional según el esquema de insulinoterapia sólo se encontró diferencia en la proporción de pacientes que sabe la relación carbohidratos/insulina (χ^2 de Pearson, $p = 0,003$).

Efecto de diferentes variables sobre el control metabólico

La dosis total y basal de insulina tuvo una correlación positiva con la HbA1c ($r: 0,42$ y $r: 0,46$, respectivamente, ambas $p \leq 0,001$ por correlación de Pearson). Se realizó un análisis de covarianza para ver el efecto de las diferentes variables sobre la hemoglobina glicosilada. La dosis de insulina diaria y la dosis de insulina basal, ambas expresadas en U/kg/día, fueron factores determinantes en la covarianza de la HbA1c ($p \leq 0,001$ por ANCOVA). La capacidad de intercambiar hidratos de carbono y colocar refuerzos adicionales, el esquema de insulina basal empleado, el sexo, el estadio puberal, puntaje Z de IMC, duración de la enfermedad, el número de dosis y glicemias capilares no se correlacionaron en este grupo con la varianza de la HbA1c.

DISCUSIÓN

Este estudio describe los diversos esquemas de insulina empleados en el tratamiento multidisciplinario intensificado efectuado en niños y adolescentes con DM1 en un hospital público chileno. Se implementaron diferentes esquemas de insulina para lograr un control metabólico óptimo para la edad del paciente, de acuerdo al estilo de vida de cada individuo. Nuestra metodología de adecuar el tratamiento con insulina a las necesidades de cada paciente no permite establecer con certeza la efectividad de los diferentes esquemas de insulina sobre el control metabólico.

El objetivo del tratamiento intensificado en DM1 es tratar de imitar la secreción fisiológica de insulina¹⁶. En los sujetos sanos el páncreas secreta en los períodos de ayuno insulina a un ritmo muy bajo que frena la neoglucogenia hepática y la cetogénesis, evitando la hiperglicemia de ayuno y la cetoacidosis. Esta forma de secreción de insulina es conocida como "insulina basal". Junto con la ingesta de alimento, se produce la "secreción prandial", en que los niveles de insulina plasmática aumentan rápida e intensamente. El aporte exógeno de insulina en los sujetos con tratamiento intensificado de la DM1 trata de imitar este patrón administrando una insulina basal y otra prandial aportada con las comidas⁶.

En esta serie la mayoría de los pacientes se trataron con las insulinas disponibles en el Hospital Público Chileno (insulina NPH y cristalina), lo que no constituye un esquema intensificado ideal, pues utilizando un análogo de insulina ultrarrápido y una insulina basal sin pico⁶ se imita mejor la secreción fisiológica de insulina. Siete de nuestros pacientes fueron tratados con insulina glargina, análogo de la insulina humana cuya absorción es sostenida, sin pico y con duración aproximadamente 24 horas en la mayoría de los pacientes, por lo que se la considera una verdadera insulina basal¹⁷. Esta insulina basal permite mayor flexibilidad en el horario de las comidas, disminuye la frecuencia de hipoglicemia, pero no permite la ingesta de colaciones importantes. El uso de esta insulina está aprobado para los pacientes mayores de seis años, pero recientemente se han publicado reportes de niños menores de esta edad tratados con esta insulina basal^{18,19}. Uno de nuestros pacientes, de dos

años presentó inestabilidad glicémica al ser tratado con insulina NPH, problema que se resolvió con el cambio a glargina.

La forma más frecuente de aportar insulina basal fue con tres dosis diarias de NPH. La mitad de los púberes utilizó esta modalidad, que permite distribuir la insulina en pequeñas dosis, y aportar una insulina que se asemeja más a la basal⁶. En el año 2001 sólo una minoría de nuestros pacientes eran tratados con este esquema⁷. El principal motivo para agregar la tercera dosis de NPH fue la presencia de hiperglicemia de tarde y la necesidad de cenar más tarde. Este esquema con tres dosis diarias de insulina NPH ha sido utilizado en otras series, demostrando mejoría del control metabólico con respecto al uso de dos dosis diarias de NPH, pero obteniendo resultados menos satisfactorios que con el uso de glargina^{20,21}. Este esquema aunque complejo, se puede realizar con las insulinas disponibles en los hospitales públicos chilenos y tiene la ventaja de permitir aumentar la ingesta en la colación de la tarde y comer con la familia en el horario habitual en que se acostumbra en Latinoamérica.

El esquema con dos dosis diarias de NPH y tres dosis de insulina prandial fue el más utilizado para los prepúberes y era el que se usó en la mayoría de los pacientes el año 2001. Este esquema es más sencillo de realizar que usar tres dosis diarias de NPH, pero no permite atrasar la dosis de la cena, obligando al paciente a comer más temprano que la hora habitual de la cena en los países latinos⁶. Pensamos que este esquema se acomoda a niños menores que comen temprano y tienen escasa variabilidad en los horarios.

El tratamiento intensificado fue evaluado inicialmente en adolescentes y adultos¹, pero recientemente se ha hecho evidente que el control metabólico en los primeros años de enfermedad en los pacientes prepúberes juega un rol en la aparición de las complicaciones crónicas^{22,23}, razón por la cual se ha puesto cada vez un mayor énfasis en lograr un buen manejo de este grupo etario. En este estudio el 90,5% de los pacientes prepúberes estaba en tratamiento con tres dosis al día, a diferencia del año 2001 en que sólo estaba el 30,1%⁷. Otra de las razones para aumentar el número de inyecciones, es que el riesgo de hipoglicemia disminuye al fraccionar la dosis total en varias dosis²⁴ y que se

ha demostrado en que pacientes escolares en tratamiento intensificado no presentarían mayores alteraciones neurológicas secundarias a hipoglicemia que aquéllos en tratamiento conservador²⁵.

Con estos antecedentes se ha preconizado que el objetivo del tratamiento de DM1 en pacientes pediátricos con DM1 es tener una HbA1c $\leq 8,0\%$ ²⁶, criterio utilizado en nuestro trabajo previo⁷. Nosotros hemos decidido adecuar los objetivos de HbA1c de acuerdo a la edad del paciente⁸ para tener glicemias algo más elevadas en los preescolares, donde las alteraciones neurológicas secundarias a la hipoglicemia podrían ser mayores.

Utilizando estas modalidades de tratamiento el 30,4% de los pacientes logró el objetivo propuesto en la tabla 1, resultado que es semejante a lo logrado en otros estudios²⁷. En esta serie hemos observado un leve deterioro de la HbA1c desde 8,2% en el estudio previo⁷ a 8,6%, pero aún así, se compara favorablemente con los resultados obtenidos recientemente en 100 niñas de 4 hospitales públicos de Santiago²⁸ y se mantiene en niveles semejante a los niveles obtenidos en centros reconocidos mundialmente²⁹. La Clínica Joslin, de la Universidad de Harvard informó sus resultados en 300 pacientes, mostrando una HbA1c de 8,6%³⁰. Durante el año 2003 existieron diversos factores que podrían explicar el deterioro de la HbA1c: un aumento de los pacientes púberes, una mayor duración de la diabetes, ingreso de dos pacientes con problemas sociales que han exhibido un inadecuado control metabólico y una clasificación más estricta de los pacientes que realmente tienen diagnóstico de DM1.

El hecho que el 87% de los pacientes esté utilizando 3 dosis diarias, pero sólo el 30% de ellos lograra los objetivos de control metabólico, sugiere que el número de inyecciones usadas no es el único elemento importante en lograr el éxito terapéutico. Pensamos que la omisión de insulina y la falta de adherencia al tratamiento podrían explicar este hecho. Recientemente se evaluó a un grupo de adolescentes chilenos, y se observó que un 50% de ellos omite o disminuye la dosis de insulina³¹. Otro factor que puede estar involucrado en que los pacientes no hayan logrado los objetivos planteados puede ser que el porcentaje de pacientes que sabía cambiar la dosis de insulina

según la ingesta era sólo el 49%. El estudio de covarianza efectuado en nuestro estudio demostró que sólo la dosis total tiene un efecto sobre la HbA1c, relacionándose inversamente. Aunque nuestro esquema de tratamiento incluyó educación permanente por enfermera y nutricionista, el apoyo psicológico y de asistente social fue ocasional, creemos que en el futuro nuestros esfuerzos deberían estar dedicados a crear nuevas formas de educación y apoyo, tanto desde el punto de vista familiar, social y psicológico³²⁻³⁴.

En conclusión, hemos demostrado que los diversos esquemas de tratamiento insulínico ofrecen una diversa gama de posibilidades para realizar un tratamiento individualizado según las necesidades de cada paciente, pero no logramos observar diferencias en el control metabólico entre los diferentes esquemas empleados. Un 87% usaron tres dosis diarias de insulina, pero sólo el 30% de los pacientes logró los objetivos propuestos, sugiriendo que tendremos que implementar nuevas técnicas educativas y de apoyo psicológico que permitan estimular la adhesión al tratamiento en el porcentaje restante. Esperamos que todos los esfuerzos realizados para optimizar el control metabólico en los niños se reflejen en una mejor calidad de vida durante su vida adulta.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a todos los pacientes y sus familias que realizaron grandes esfuerzos en lograr un manejo óptimo de su enfermedad. También queremos agradecer al Dr. Rodrigo Bazaes C. por su ayuda en el análisis estadístico.

REFERENCIAS

- 1.- *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. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
- 2.- *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- 3.- *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. *J Pediatr* 1994; 125: 177-88.
- 4.- *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*: Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: Outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001; 139: 804-12.
- 5.- *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group*. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-9.
- 6.- *Hirsch IB*: Intensive treatment of type 1 diabetes. *Med Clin North Am* 1998; 82: 689-719.
- 7.- *Codner E, Mericq V, García H, et al*: Resultados de un programa multidisciplinario de tratamiento intensificado de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en un Hospital Público. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 857-64.
- 8.- *Chase HP, Lockspeiser T, Peery B, et al*: The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 430-4.
- 9.- *Franz MJ, Horton ES, Bantle JP, et al*: Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 1994; 17: 490-518.
- 10.- *Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al*: Evidence-Based Nutrition Principles and Recommendations for the Treatment and Prevention of Diabetes and Related Complications. *Diabetes Care* 2002; 25: 148-98.
- 11.- *Waldrön S, Hanas R, Palmvig B*: How do we educate young people to balance carbohydrate intake with adjustments of insulin? *Horm Res* 2002; 57: 62-5.
- 12.- *Warshaw H, Bolderman KM*: Practical Carbohydrate Count: A How-to-Teach Guide for Health Professionals: McGraw-Hill, 2003.
- 13.- *Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, et al*: Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements

- to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002; 109: 45-60.
- 14.- *Marshall WA, Tanner JM*: Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
- 15.- *Marshall WA, Tanner JM*: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
- 16.- *Codner E*: Síndrome hiperglicémico. En: *Beas F., ed. Endocrinología del niño y el adolescente*. Santiago: Editorial Mediterráneo 2002; 235-57.
- 17.- *Gillies PS, Figgitt DP, Lamb HM*: Insulin glargine. *Drugs* 2000; 59: 253-60.
- 18.- *Chase HP, Dixon B, Pearson J, 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: 737-40.
- 19.- *Goonetilleke R, Pollitzer M, Mann N*: Insulin for toddlers with difficult diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1505.
- 20.- *Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, et al*: Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999; 22: 468-77.
- 21.- *Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, et al*: Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care* 2003; 26: 1490-6.
- 22.- *Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, et al*: Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003; 26: 1224-9.
- 23.- *Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G*: Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden. *Diabetes Care* 2004; 27: 955-62.
- 24.- *Bolli GB*: How to ameliorate the problem of hypoglycemia in intensive as well as nonintensive treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 43-52.
- 25.- *Wysocki T, Harris MA, Mauras N, et al*: Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003; 26: 1100-5.
- 26.- *Chase HP*: Glycemic control in prepubertal years. *Diabetes Care* 2003; 26: 1304-5.
- 27.- *Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC, et al*: Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 1146-53.
- 28.- *Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D, et al*: Ponderal Gain, Waist-to-hip Ratio and Pubertal Development in Girls with Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 182-9.
- 29.- *Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, et al*: Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidore Study Group. *Diabetes Care* 2001; 24: 1342-7.
- 30.- *Levine BS, Anderson BJ, Butler DA, Antisdel JE, Brackett J, Laffel LM*: Predictors of glycemic control and short-term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2001; 139: 197-203.
- 31.- *Martínez A, Fernández D, Mook-Kanamori D, Codner E*: Abnormal eating behaviour and insulin omission in adolescents with diabetes mellitus type 1. Association with glycemic control and body mass index". XVI Annual Meeting of the Latin-American Society of Pediatric Endocrinology (SLEP), Cancún, México, 2003.
- 32.- *Grey M, Boland EA, Davidson M, Yu C, Sullivan-Bolyai S, Tamborlane WV*: Short-term effects of coping skills training as adjunct to intensive therapy in adolescents. *Diabetes Care* 1998; 21: 902-8.
- 33.- *Laffel LM, Vangsness L, Connell A, Goebel-Fabbri A, Butler D, Anderson BJ*: Impact of ambulatory, family-focused teamwork intervention on glycemic control in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 142: 409-16.
- 34.- *Svoren BM, Butler D, Levine BS, Anderson BJ, Laffel LM*: Reducing acute adverse outcomes in youths with type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2003; 112: 914-22.