

Ponencia

Avances en el tratamiento de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica

M.P. BAHÍLLO CUIESES

Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid, España.

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción de las células beta pancreáticas, que conlleva a una disminución de funcionalidad de las mismas con la consiguiente insulinopenia. El tratamiento ha experimentado grandes cambios desde la introducción de nuevas insulinas y sobre todo desde la introducción y el avance de las nuevas tecnologías, habiendo cambiado totalmente el paradigma de atención del paciente pediátrico con diabetes tipo 1, persiguiéndose la consecución de un control metabólico óptimo. Cabe destacar también el papel importante de la educación diabetológica estructurada, reglada y continuada como coadyuvante a la tecnología para mejorar el control metabólico, la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. A continuación, se enumeran los principales avances en el tratamiento.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Han pasado ya casi 100 años desde el descubrimiento de la insulina por Banting y Best en 1921, lo cual cambió la perspectiva de tratamiento y el futuro de las personas con diabetes tipo 1, previamente abocadas a un fallecimiento precoz tras recibir dietas muy restrictivas en hidratos de carbono como única alternativa de tratamiento. Las insulinas han mejorado exponencialmente en los últimos años

destacando la aparición de los análogos de insulina de acción prolongada y los análogos de insulina de acción rápida. La introducción de las mismas ha permitido instaurar los tratamientos con múltiples dosis de insulina y pautas bolo-basal que remedian mejor la secreción pancreática fisiológica de insulina. En el último año se han introducido en pediatría los análogos de acción ultra-rápida de insulina (insulina faster aspart, Fiasp®) y está pendiente de aprobarse la insulina lispro ultra-rápida ya disponible en EE.UU. desde junio de 2020 (Lyunmjev®) las cuales permitirán imitar aún mejor el perfil fisiológico de insulina, disminuyendo las excursiones postprandiales y reduciendo los tiempos de espera en la administración de insulina.

Otra gran mejora son las nuevas formulaciones de glucagón. La administración de glucagón en hipoglucemia severa y según las formulaciones actuales, suponía un reto debido a su administración intramuscular sumado a la necesidad de su reconstitución previa a la administración. Gracias a las nuevas formulaciones existen formas más estables de glucagón que evitan la necesidad de su reconstitución (dasiglucagón) y que estarán disponibles en plumas precargadas y con autoinyector en un futuro próximo. Pero sin duda el gran avance es el glucagón de administración nasal (Baqsimi® de Lilly) que facilitará su administración por cuidadores y profesores en caso de hipoglucemia severa. El glucagón nasal está aprobado para niños mayores de 4 años por la UE en enero de 2020 pero está pendiente de negociación de precio. Estas nuevas formulaciones van a suponer un avance para

Correspondencia: M.P. Bahillo Curieses. Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Avenida Ramón y Cajal, 3. 47005 Valladolid.
Correo electrónico: mpbahillo@saludcastillayleon.es

© 2020 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

el tratamiento de la hipoglucemia severa, que sigue siendo un importante problema sobre todo en el ámbito escolar.

AVANCES EN LA MEDICIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA

La medición de los niveles de glucemia capilar mediante tiras reactivas supuso un gran avance en el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, la gran revolución y logro a nivel de innovación tecnológica lo constituyeron los sistemas de monitorización de glucosa intersticial (MGI), compuestos por un sensor que se inserta subcutáneamente cada 7-14 días según el modelo y un lector/receptor que en ocasiones es sustituido por una aplicación (app) instalada en un teléfono móvil. Existen dos tipos de sistemas de MGI:

- Sistemas de monitorización flash o intermitente de glucosa (MFG): Proporciona los valores de glucemia intersticial cuando acercamos el lector o el móvil, en el que previamente se ha descargado una app, al sensor. Cuando se escanea el sensor obtenemos el valor de glucosa junto con una gráfica de cómo ha estado la glucosa en las últimas horas y unas flechas de tendencia. Solo existe un dispositivo en el mercado que inicialmente no disponía de alarmas, aunque la nueva versión comercializada si dispone de ellas.
- Sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG). Estos sistemas proporcionan de manera continua y en tiempo real el valor de glucosa, actualizando este valor cada cinco minutos y proporcionando gráficas y alarmas, junto a flechas ascendentes o descendentes que indican la tendencia. Algunos de ellos llevan asociada una app que permite acceso remoto a los datos de MCG.

Los sistemas de MGI han avanzado mucho en los últimos años, y han mejorado en precisión y exactitud. Algunos de ellos vienen calibrados de fábrica y otros precisan calibraciones con valores de glucemia capilar. En algunos, sus datos pueden incluso sustituir a las glucemias capilares para la toma de decisiones terapéuticas, dada su precisión, salvo en determinadas circunstancias.

AVANCES EN LAS FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINA

Los dispositivos de administración de insulina han mejorado mucho desde las primeras jeringuillas reutilizables, hasta obtener las agujas de tamaño más pequeño y las plumas actuales que permiten incluso la administración de

medias unidades de insulina. Existen también puertos para la administración de insulina (Iport Advance de Medtronic® e Insuflo de Convatec®) que se insertan en el tejido celular subcutáneo durante 3-4 días y permiten la administración de insulina a su través, reduciendo de manera considerable el número de pinchazos. Pero la tecnología, también ha irrumpido con la aparición de plumas inteligentes o capuchones que acoplados a las plumas de insulina comercializadas (Insulclock®) las convierten en plumas inteligentes. Dichas plumas, a parte del suministro de insulina tienen otras funciones, como administrar dosis de insulina más pequeñas (de 0,1 en 0,1 UI a partir de 0,5 UI), informar sobre horarios y dosis suministradas o de la temperatura de la insulina pero sobre todo van asociadas a una app que permite la descarga de dichos datos, con creación de gráficos que permiten realizar un seguimiento adecuado, e incluso algunas llevan un calculador de bolo integrado que ayuda a calcular la dosis para la ingesta o las correcciones, teniendo en cuenta la insulina activa de la dosis previa. Pero sin duda, el gran avance en la administración de insulina lo constituyeron los infusores subcutáneos continuos de insulina más conocidos como bombas de insulina, los cuales permiten una administración de dosis más fisiológicas de insulina, pudiendo administrar dosis distintas e individualizadas en diferentes tramos horarios y remediando mejor la secreción fisiológica pancreática. Su formato y tamaño, ha cambiado mucho desde la primera bomba comercializada que tenía grandes dimensiones y precisaba incluso de un destornillador para administrar las dosis de insulina. Así ahora su tamaño y funcionalidad ha mejorado mucho en los últimos años, existiendo distintos modelos en el mercado que incluyen bombas “parche” y bombas con mando a distancia entre otros. Sin embargo, el mayor logro a nivel tecnológico, lo ha supuesto la asociación entre las bombas de insulina y los sistemas de monitorización de glucosa, permitiendo en primer lugar la aparición de bombas de insulina que contaban con un algoritmo que paraba la infusión de insulina en caso de hipoglucemia avanzando posteriormente a los sistemas que lograban detener la infusión de insulina antes de llegar a la hipoglucemia y reanudaban la infusión para evitar hiperglucemia de rebote. Pero sin lugar a duda, el mayor hito ha tenido lugar en los últimos años con la aparición de los sistemas automatizados de infusión de insulina o páncreas artificiales híbridos (sistemas de asa cerrada híbrida). Estos sistemas constan de tres componentes: una bomba de insulina, un sensor de monitorización intersticial de glucosa y un algoritmo incluido en un microprocesador que automatiza la infusión de insulina para mantener la glucemia en un objetivo predefinido. Se trata de sistemas híbridos porque aún requieren de la colaboración del

paciente que ha de realizar el contaje adecuado de hidratos de carbono y administrar el bolo de insulina necesario para la comida, requiriéndose también su intervención para el manejo del ejercicio. Estos sistemas automatizados se han perfeccionado con los últimos modelos, que además de las funciones anteriores administran bolos correctores de forma automática, permiten individualizar el objetivo glucémico acercándose a objetivos más estrictos y cuentan con bluetooth lo cual permite el acceso remoto a los datos de la infusión. En un futuro próximo no lejano, se conseguirán sistemas totalmente automatizados de infusión de insulina en los que no sea necesaria la colaboración del paciente anunciando ingestas ni ejercicio, es decir sistemas completos de asa cerrada (páncreas artificial), proyecto en el que ya están trabajando distintos grupos de científicos con muy buenos resultados sobre todo en la franja nocturna. También en un futuro dispondremos de bombas bihormonales que administren de forma simultánea insulina y glucagón, imitando mejor la secreción fisiológica pancreática y facilitando el control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 1.

CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS DE CONTROL METABÓLICO

Desde el ensayo clínico DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) la HbA_{1c} surgió como el *gold standard* en el control metabólico de la diabetes tipo 1. Este ensayo clínico marcó un antes y después en el tratamiento de la diabetes demostrando que un tratamiento intensivo conseguía menores niveles de HbA_{1c} que un tratamiento convencional, correlacionándose los niveles de HbA_{1c} con las complicaciones a largo plazo. El DCCT demuestra que el tratamiento de la diabetes tipo 1 debe ser intensivo y precoz, siendo fundamental el buen control metabólico en los primeros diez años de enfermedad. Durante años, se ha realizado el seguimiento de los pacientes con diabetes tipo 1 mediante los cuadernos de glucemia que aportaban los pacientes con sus correspondientes anotaciones y la determinación de la HbA_{1c} venosa o capilar. Sin embargo, la HbA_{1c}, aunque se correlaciona muy bien con las complicaciones a largo plazo, tiene sus limitaciones, entre ellas que no nos informa de la variabilidad glucémica, ni de las excursiones glucémicas, ni de los patrones diarios, pudiendo estar su medición alterada en caso de determinadas enfermedades como la anemia. Con la aparición de los sistemas de MGI, se han incorporado nuevas medidas de control glucémico, tal y como refleja el Consenso Internacional de Monitorización Continua de Glucosa y más recientemente el Consenso Internacional del

Tiempo en Rango. Estos parámetros son el tiempo en rango (TIR) definido como el porcentaje de tiempo que la glucosa permanece entre 70-180 mg/dl, el tiempo por encima de rango (dividido en nivel 1 (180-250 mg/dl) y nivel 2 (por encima de 250 mg/dl)), el tiempo por debajo de rango (dividido en dos niveles: nivel 1 glucosa 70-55 mg/dl y en nivel 2 glucosa < 54 mg/dl), la media de glucosa, la desviación estándar de glucosa y el coeficiente de variación. Todos estos parámetros se incorporan a diario en el control de nuestros pacientes pediátricos y en sus correspondientes informes, junto a otros parámetros como son la HbA_{1c} estimada o el indicador de gestión de glucosa (GMI). Por otro lado, a parte de estos parámetros, es fundamental el análisis de los gráficos de glucosa tanto diarios como el gráfico global correspondiente al periodo de descarga de los dispositivos, conocido como perfil ambulatorio de glucosa o AGP.

Tanto los sistemas de MIG como las bombas de insulina, especialmente los sistemas automatizados de infusión de insulina, han permitido la mejoría del control metabólico definido no solo por los niveles de HbA_{1c} sino aumentando el tiempo en rango, disminuyendo las hipoglucemias y la variabilidad glucémica y lo que es también importante han permitido mejorar la calidad de vida del paciente y su familia, permitiendo reducir la carga que supone la diabetes.

AVANCES EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

La aparición de medidores de glucosa que permitían “volcar” sus datos en el ordenador mediante la conexión por un cable supuso un gran avance, superado sin duda por los dispositivos actuales muchos de los cuales vuelcan directamente los datos a plataformas o a la nube permitiendo el seguimiento remoto tanto por el profesional sanitario como por los propios cuidadores del niño. Según realizan la medición de glucosa, la mayoría de los sistemas van volcando directamente los datos a la nube a través de diversas plataformas. A estas plataformas tiene acceso el profesional sanitario, vinculando la cuenta de la consulta con la cuenta de cada uno de los pacientes, pero también tiene acceso el propio paciente. A través de estas plataformas se generan una gran variedad de informes que permiten analizar el control metabólico del paciente, realizando un entrenamiento del mismo de tal forma que se fomente su autonomía. Por otro lado, estos sistemas son fundamentales para la realización de consultas telemáticas, con la posibilidad de compartir datos, sistema que ha resultado de gran utilidad durante la pandemia covid19 y que ahora está permitiendo la implementación de las consultas telemáticas. La telemedicina servirá no solo

para el control de la diabetes, sino para la educación diabetológica, y contacto estrecho entre el profesional sanitario y el paciente pudiendo ahorrar tiempo y desplazamientos, así como ahorrar pérdida de horas escolares y de trabajo y evitando riesgos de contagio en épocas de epidemia.

Una de las mayores demandas de los padres de los niños con diabetes, era poder tener acceso en todo momento a los niveles de glucosa en tiempo real de sus hijos fundamentalmente durante el periodo escolar o durante el periodo de sueño. Esta demanda se hizo realidad con los sistemas de MCG ya que disponen de apps que permiten el acceso remoto a los datos siempre y cuando el niño lleve consigo un dispositivo electrónico con datos móviles al cual se van a volcar los datos de MCG y a su vez se van a transmitir a sus seguidores. Sin embargo, con los dispositivos de MFG estas necesidades no están totalmente cubiertas con las aplicaciones oficiales, siendo cubiertas a través del movimiento "Do it yourself" y el proyecto Nightscout, desarrollados ambos de manera independiente a las agencias reguladoras, y a través de los cuales los padres y cuidadores que deseen (ilimitados) tienen acceso las 24 horas a los datos del sensor. Para ello se utilizan dispositivos no homologados que se acoplan al sensor de MFG, convirtiéndola en una MCG y permitiendo un acceso remoto no solo cuando el niño hace un escaneo o lectura sino en la totalidad del tiempo teniendo acceso a una gráfica continua de glucosa. Los usuarios de este movimiento utilizan apps no homologadas por las casas comerciales, y además pueden utilizar la plataforma Nightscout para volcar los datos en la nube tanto de sensores como de bombas de insulina, permitiendo el acceso remoto desde cualquier dispositivo disponiendo de la url y con un número de seguidores ilimitado.

APPS, REDES SOCIALES, PACIENTE EXPERTO, PACIENTE EMPODERADO

Existen gran número de apps que facilitan el control de la diabetes, tanto para registro de datos, como para cálculo de raciones, cálculo de bolos, y análisis de comidas entre otras.

Por otro lado, en las consultas se fomenta la autonomía del paciente mediante el aprendizaje del análisis de los datos disponibles en plataformas y apps, y se fomenta el contacto con otros pacientes expertos con diabetes tipo 1, fundamentalmente a través de las redes sociales y blogs de pacientes expertos.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de la diabetes tipo 1 pediátrica ha experimentado un profundo cambio en los últimos años en relación con la implementación de nuevas tecnologías que han permitido introducir nuevos parámetros de control metabólico y nuevas vías de seguimiento del paciente que permiten la mejora del control metabólico y de la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Lachin JM, Orchard TJ, Nathan DM. DCCT/EDID Research Group. Update on cardiovascular outcomes at 30 years of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014; 37: 39-43.
- Bahillo-Curieses MP, Borrachero-Guijarro JM. ¡Sueño cumplido! Acceso remoto a la monitorización continua de glucosa en la edad pediátrica. *Diabetes (Fundación SED)*. 2020; 62: 55-9.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biesler 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.
- Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal R, Close KL, de Vries JH, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017; 40: 1631-40.
- Barrio R. Advances in the treatment of pediatric type 1 diabetes. *An Pediatr (Barc)*. 2020 [En prensa]. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.09.001.
- Barrio Castellanos R, Ros Pérez P. Tecnología en la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica. *Pediatr Integral*. 2020; XXIV: 241-7.
- Bondía J. Páncreas artificial. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2020; 11 (Suppl 1): 8-13.