

Tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina en el niño y adolescente con diabetes tipo 1

BEATRIZ GARCÍA CUARTERO^a Y RAQUEL BARRIO CASTELLANOS^b

^aUnidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid. España.

^bUnidad de Diabetes y Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

bgarcia.c.hso@salud.madrid.org; rbarrio.hrc@salud.madrid.org

Introducción

En el momento actual, el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en el niño y adolescente se centra en un equilibrio entre la calidad de vida y un óptimo control metabólico para evitar tanto las complicaciones agudas como las crónicas. Los avances tecnológicos, entre ellos la introducción de los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), la monitorización continua de glucosa intersticial (MCG) y los sistemas de descarga y análisis de sus datos, forman parte, en la actualidad, del tratamiento de los pacientes con DM1 en la edad pediátrica¹⁻⁶.

La ISCI permite un aporte de insulina que remeda mejor la secreción fisiológica. Los sistemas de MCG han permitido

do conocer mejor el perfil glucémico de cada paciente. Las alarmas facilitan una actuación más precoz por parte del paciente para evitar tanto las hiperglucemias, como las hipoglucemias. En este sentido, la integración de la bomba y el sensor de glucosa en la bomba Paradigm VEO (Medtronic) ha supuesto un avance importante y ha permitido la función de suspensión de la infusión de insulina durante 2 h ante la presencia de una hipoglucemia cuando el paciente no actúa⁷. Su utilización junto con la integración en la bomba de los datos obtenidos mediante la MCG y la utilización de algoritmos específicos han permitido el inicio del desarrollo del asa cerrada que dará, en un futuro próximo, una gran autonomía al paciente.

Evidencias en el tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina

El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) puso en evidencia que el buen control metabólico permite disminuir y/o retrasar la aparición de las complicaciones crónicas de la DM1⁸. El seguimiento de este estudio en el estudio EDIC ha demostrado la existencia de la llamada «memoria metabólica», lo que apoya la necesidad de obtener un adecuado control metabólico desde el diagnóstico de la enfermedad⁹. Aunque está todavía en discusión, hay datos que apoyan la hipótesis de que la variabilidad glucémica incrementa el riesgo de aparición de las complicaciones crónicas¹⁰.

En el DCCT, en el grupo con tratamiento intensivo se evidenció un incremento del riesgo de las hipoglucemias graves; sin embargo, en estudios posteriores se ha evidenciado su disminución cuando se utiliza el tratamiento con ISCI². Las hipoglucemias graves repetidas pueden tener repercusión en las funciones cognitivas¹¹.

Diferentes estudios no aleatorizados que comparan el tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) e ISCI y diferentes metanálisis y revisiones han demostrado que la

Puntos clave

- La introducción de los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), así como los de monitorización continua de glucosa (MCG), han supuesto un salto cualitativo en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
- La mejoría en estos nuevos dispositivos desde el punto de vista tecnológico ha permitido que su utilización sea posible también en el campo pediátrico. Esto ha hecho necesario establecer unas indicaciones precisas para su utilización.
- La ISCI es una alternativa terapéutica que permite disminuir las hipoglucemias, mejorar el control metabólico y la calidad de vida.
- Una buena elección del candidato junto con una educación diabetológica específica son las bases del éxito de este tipo de terapia.

Tabla 1. Indicaciones de tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina

Indicaciones absolutas
1. Hipoglucemias graves recurrentes
2. Fluctuaciones importantes de la glucemia a pesar de una buena Hb _{A1c}
3. Mal control metabólico (Hb _{A1c} > 7%)
4. Complicaciones microvasculares y/o riesgo de complicaciones macrovasculares
5. Buen control metabólico con mala calidad de vida

Indicaciones relativas
1. Niños pequeños (lactantes y neonatos)
2. Pacientes con fenómeno del alba
3. Pacientes con fobia a las agujas
4. Embarazo en adolescentes
5. Tendencia a la cetosis
6. Atletas de competición

No son candidatos
1. Pacientes con problemas psicológicos o sociales
2. Los no cumplidores
3. Los que rechazan la enfermedad
4. Los portadores de discapacidades
5. Aquellos con expectativas erróneas de lo que este tipo de tratamiento puede aportar
6. Pacientes con trastorno de la conducta alimentaria
7. Los pacientes con enfermedades cutáneas y/o alergias a los materiales empleados

Hb_{A1c}: hemoglobina glucosilada.

terapia con ISCI es bien tolerada, mejora la hemoglobina glucosilada (Hb_{A1c}), disminuye las necesidades de insulina y reduce las hipoglucemias¹²⁻¹⁵. Además, esta terapia parece ser especialmente eficaz en los niños más pequeños, en los que mejora de forma significativa la calidad de vida de ellos y sus familias^{16,17}. Finalmente, el tratamiento con ISCI no tiene repercusión sobre el índice de masa corporal (IMC) ni aumenta el riesgo de cetoacidosis¹⁸.

Indicaciones, ventajas e inconvenientes del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina

La ISCI es una buena alternativa terapéutica para cualquier paciente con DM1 en edad pediátrica, siempre que tenga un adecuado soporte médico y familiar. Una buena selección del paciente y una adecuada educación diabetológica son los puntos fundamentales para el éxito de este tipo de terapia (tabla 1)^{13,14}. Es imprescindible cuantificar los hidratos de carbono de cada ingesta y monitorizar la glucemia capilar al menos 6-7 veces al día. Las ventajas y desventajas quedan reflejadas en la tabla 2^{19,20}.

Aspectos prácticos del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina

La bomba de insulina es un dispositivo de pequeño tamaño que permite administrar la insulina de forma continua a través de un catéter con una cánula flexible que se inserta

Tabla 2. Ventajas y desventajas

Ventajas
1. Permite un aporte más fisiológico de la insulina y un mejor ajuste de la insulina en relación con las comidas y el ejercicio
2. Facilita la administración de bolos correctores ante hiperglucemias aisladas
3. Disminuye el riesgo de hipoglucemias graves
4. Mejora la calidad de vida
5. Permite disminuir la variabilidad glucémica y por tanto mejorar el control metabólico

Desventajas
1. Potencial incremento del riesgo de cetoacidosis (en la actualidad no evidenciado)
2. Posibilidad de mayor ganancia de peso
3. Es más fácil el olvido de bolos preprandiales. Los adolescentes con el tiempo no responden a las alarmas de administración de bolos
4. Rechazo a esta terapia o su discontinuidad en relación con causas sociales y psicológicas, en particular en el adolescente ¹³

en el tejido subcutáneo y que se cambia cada 2-3 días. En su interior tiene un reservorio donde se almacena la insulina. Se utilizan análogos de acción rápida. El único aprobado por la Food and Drug Administration para su utilización en ISCI en la edad pediátrica es la insulina Novorapid®²¹.

La bomba suministra de manera casi continua una pequeña cantidad de insulina que denominamos tasa basal, y antes de cada ingesta se precisa la administración de bolos. Tanto los tramos de basal como los bolos deben ser programados por el paciente basándose en los resultados de las glucemias capilares^{19,20}.

Cálculo de la tasa basal y de los bolos en el paso de múltiples dosis de insulina a infusión subcutánea continua de insulina

Debido a que la acción de la insulina infundida de manera continua es mejor las necesidades serán menores en ISCI que en MDI. El cálculo de las dosis al pasar de MDI a ISCI se hará basándose en la dosis total de insulina utilizadas previamente y en los perfiles glucémicos capilares u obtenidos mediante MCG. Como en la actualidad se pasa siempre del tratamiento con análogos de acción prolongada y rápida, haremos una reducción del análogo de acción prolongada para trasformarlo en la tasa basal y dejaremos igual los bolos preprandiales²¹.

Tasa basal y bolos preprandiales

Las necesidades basales de insulina son diferentes en las distintas etapas de la vida, con marcadas diferencias entre el niño y el adolescente (fig. 1).

En el paso de MDI a ISCI en el niño prepúber, si se pasa de insulina NPH o glargin, hay que reducir la dosis en un 20% y en los púberes en un 25%. Si utilizan insulina levemir la reducción sería en prepúber 25% y en púber 35%²².

La dosis de los bolos preprandiales se mantiene como en MDI hasta su posterior ajuste. Inicialmente se programan varios perfiles basales, dependiendo del grado de informa-

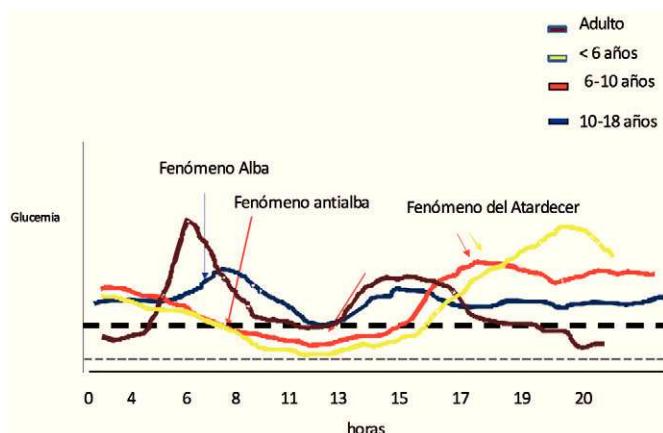


Figura 1. Necesidades de insulina a lo largo de día en relación con la edad.

ción sobre los controles glucémicos previos. El ajuste se hace cuando existe un aumento o disminución mayor de 30 mg/dl en varias horas sucesivas y se hará con variaciones de 0,025-0,10 U/h, según la edad del paciente. El efecto de cualquier variación se evidenciará en 1 o 2 h¹⁹⁻²¹.

Basal temporal

Es la modificación de la basal habitual, incrementándola o disminuyéndola durante un periodo determinado para ajustarse a alguna situación especial; ejercicio, siesta, hipoglucemia, enfermedades intercurrentes, etc. Se puede programar en porcentaje o en unidades/hora.

Bolo

Es la cantidad de insulina que se administra para cubrir las ingestas o como bolo corrector para solucionar hiperglucemias intercurrentes. Las necesidades de insulina en bolos suelen corresponder a un 60-70% de la dosis total de insulina en niños prepúberes y a un 50-60% en púberes.

Para precisar mejor el cálculo del bolo de cada ingesta es necesario conocer la *ratio* insulina/ración hidratos de carbono (HC) de cada comida. Esta *ratio* es la cantidad de

insulina que se necesita para metabolizar una ración de HC en cada ingesta que se ajustará según la glucemia de 2 h postingesta y es diferente para las distintas comidas del día²¹.

Siempre es difícil evitar los picos de hiperglucemia posprandial. Una de las ventajas del tratamiento con ISCI es poder contar con diferentes tipos de bolo (normal, cuadrado o expandido, dual o multionda o mixto y múltiple) que se ajustan mejor a diferentes tipos de ingesta. Algunos autores recomiendan utilizar la unidad grasa-proteínas para tener en cuenta el efecto retardatorio sobre la glucemia de las ingestas ricas en grasa y proteínas. Este tipo de ingesta se cubre mejor con un bolo dual prolongado.

En los más pequeños se puede fraccionar el bolo según la ingesta que vayan realizando.

El bolo se administrará 15 min antes de la ingesta si la glucemia está dentro de los objetivos establecidos y se esperará más tiempo si existe hiperglucemia, de manera proporcional al grado de la misma.

Las bombas que llevan ayuda de bolo tienen una memoria incorporada que nos permite ver el histórico de los bolos, lo que va a permitir al clínico objetivar si el seguimiento del tratamiento es correcto. Parece que la administración de un mayor número de bolos lleva a un mejor control metabólico²³ y la omisión de los mismos lo empeora.

Ajuste insulínico

El ajuste insulínico con la ISCI exige la realización de múltiples controles de glucemia capilar, la cuantificación de la cantidad de HC y la valoración del ejercicio con el fin de conseguir unos adecuados controles glucémicos (tabla 3). La MCG nos ayuda también en este ajuste, aunque no es imprescindible.

Índice de sensibilidad o factor de corrección

Este factor nos indica el descenso de la glucemia en mg/dl que se obtiene al administrar 1 U de análogo de insulina de acción rápida en forma de bolo, y nos ayuda a corregir hiperglucemias accidentales. Este factor se debe calcular cuando el

Tabla 3. Recomendaciones de la IDF-ISPAD 2011 sobre los objetivos de control glucémico

	Riesgo alto	Ideal (persona sin diabetes)	Óptimo	Subóptimo
Glucemia preprandial (mg/dl)	65-100	90-145	> 145	> 162
Glucemia posprandial (mg/dl)	80-126	90-180	180-250	> 250
Glucemia al acostarse (mg/dl)	80-100	120-180	120-200	< 80 o > 200
Glucemia nocturna (mg/dl)	65-100	80-162	< 75 o > 162	< 70 o > 200
Hb_{A1c}				
Estandarización DCCT (%)	< 6,05	< 7,5	7,5-9	> 9,0
IFCC (mmol/mol)	< 43	< 58	58-75	> 75

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial. IFCC: International Federation of Clinical Chemistry.

paciente presenta valores de glucemia estables. Como la sensibilidad a la insulina varía a lo largo del día, es importante calcular el índice de sensibilidad (IS) por los distintos tramos horarios e introducirlos en la bomba.

IS = 1.700/dosis total de insulina diaria.

Bolo corrector

Se utiliza para corregir las hiperglucemias. Su cálculo se basa en la siguiente fórmula: bolo corrector = glucemia real – glucemia deseada/IS.

Función de ayuda de bolo

Algunas bombas tienen un programa de ayuda de bolo para recomendar la insulina que se debe administrar el paciente teniendo en cuenta los HC que va a ingerir, el objetivo glucémico y el remanente de insulina previa. Se calcula teniendo en cuenta el IS por tramos, la ratio insulina/rHC y los objetivos de glucemia en cada tramo horario. Es necesario también introducir el valor de la glucemia en ese momento y las ratios de HC que se van a ingerir²¹.

Complicaciones agudas

En caso de complicaciones agudas como la hipoglucemia, el paciente valorará la posibilidad de pautar una basal temporal durante 30 min a 0 U/hora. En la práctica, esto no se realiza excepto ante hipoglucemias importantes, ya que el efecto de la suspensión de insulina no se ve hasta una hora más tarde y ello puede llevar a hiperglucemias posteriores si el paciente toma un exceso de HC de absorción lenta. En los casos en que la causa fuera el exceso de ejercicio, también se podría pautar para las siguientes horas una basal temporal más baja. En caso de hipoglucemia grave es imprescindible parar la bomba o retirar la cánula y administrar glucagón a dosis habituales²³.

Si los valores de glucemias están por encima de 250 mg/dl sin causa clara, es necesario determinar la presencia de cetonemia, si es positiva (cetonemia > 0,6 mmol/l), es imprescindible poner el primer bolo corrector con pluma o jeringa, repitiéndose este cada 2-3 h mientras la cetonemia persista. Siempre será necesario revisar todo el dispositivo, catéter, insulina, reservorio, zona de punción, entre otros, buscando la causa.

Ejercicio

La actitud ante el ejercicio debe ser totalmente individualizada, existe diferentes pautas que se deben seguir²⁴. Como norma general, es preferible disminuir la dosis de insulina que aumentar la cantidad de alimento. Es necesario determinar la glucemia una hora antes, durante y después del ejercicio. Si la glucemia es mayor de 250 mg/dl y además el paciente presenta cetosis, se debe posponer el ejercicio hasta la resolución del problema. Al realizar ejercicio se puede optar por varias soluciones: suspender la bomba si el ejercicio es intenso (no más de 2 h) o no suspender la bomba, y pautar una basal temporal desde 30-60 min antes del comienzo del ejercicio e incluso prolongarlo hasta horas después de terminar el mismo.

Perspectivas futuras

Son múltiples los grupos que trabajan en diferentes aspectos técnicos para conseguir el asa cerrada. Para ello es necesario encontrar los algoritmos matemáticos que permitan la respuesta adecuada por parte de la bomba a los datos del sensor. Cubrir los picos prandiales, el ajuste insulínico adecuado al realizar ejercicio y mejorar los catéteres para evitar las oclusiones son algunos de estos retos. En este sentido, se necesitan insulinas de acción más rápidas que cubran mejor el pico prandial; existen algunas en fases avanzadas de estudio como la insulina VIAjectTM (LinjetaTM); también se están investigando sistemas para mejorar su absorción, como el calentamiento o la utilización de hialuronidas. Ya hay experiencias con el asa semicerrada nocturna e incluso en el domicilio (AP@home)^{25,26}.

Finalmente, con la utilización de las nuevas tecnologías hay que valorar el balance entre beneficio, seguridad y relación coste-efectividad; todavía se necesita mayor número de estudios en este campo^{27,28}.

Bibliografía



- Importante ● ● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Metanálisis
1. Weinzimer SA, Sikes KA, Steffen AT, Tamborlane WV. Insulin pump treatment of childhood type 1 diabetes. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:1677-88.
 2. Boland ES, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to achieve strict metabolic control, decrease severe hypoglycemia and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1779-84.
 3. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results from the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months treatment. *Diabetologia* 2010;53:2487-95.
 4. Slover RH, Welsh JB, Criego A, Weinzimer SA, Willi SM, Wood MA et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes*. 2012;13:6-11.
 5. Chase HP, Beck RW, Xing D, Tamborlane WV, Coffey J, Fox LA et al. Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes: 12 months follow-up of the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous Glucose monitoring randomised trial. *Diabetes Tech Ther*. 2010;12:507-15.
 6. Mauras N, Beck R, Xing D, Ruedy K, Buckingham B, Tansey M, et al; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to < 10 years. *Diabetes Care*. 2012;35:204-10.
 7. ● ● Keenan DB, Mastrototaro JJ, Zisser H, Cooper KA, Raghavendhar G, Lee SW, et al. Accuracy of the Enlite-6 day glucose sensor with guardian and VEO calibration algorithms. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14:225-31.
 8. ● ● The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
 9. ● ● DCCT/EDIC research group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and complications trial. *J Pediatr*. 2001;139:804-12.
 10. ● Ceriello A, Ihnat MA. Glycaemic Variability: a new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. *Diabet Med* 2010;27:862-67.
 11. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic control of insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1987;316:1376-83.
 12. ● Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1653-62.

13. Pałkowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:52-8.
14. Barrio Castellanos R, García Cuartero B, Gómez Gil A, González Casado I, Hermosos López F, Luzuriaga Tomás C, et al; Grupo Trabajo de diabetes de la SEEP. Documento consenso sobre tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina de la diabetes tipo 1. *An Pediatr* 2010;72:352-4.
15. Gane J, White B, Christie D, Viner R; British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes/British Paediatric and Adolescent Bone Group. Systematic review and meta-analysis of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Arch Dis Child*. 2010;95:A94; doi:10.1136/adc.2010.186338.205.
16. Weinzimer SA, Ahern JA, Doyle EA, Vincent MR, Dziura J, Steffen AT, et al. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: A follow-up report. *J Pediatr* 2004;144:1601-04.
17. Oipari-Arrigan L, Fredericks EM, Burkhardt N, Dale L, Hodge M, Foster C. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:377-83.
18. Nuboer R, Borsbloom GJ, Zothout JA, Koot HM, Bruining J. Effects of insulin pump vs injection treatment on quality of life and impact of disease in children with type 1 diabetes mellitus in a randomized prospective comparison. *Pediatr Diabetes*. 2008;9 4Pt 1:291-6.
19. Battelino T. CSII and continuous glucose monitoring in children and adolescents. En: Pickup J, editor. *Insulin pump therapy and continuous glucose monitoring*. Oxford: Diabetes Library; 2009. p. 53-67.
20. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Wadwa RP, et al. Assessment and monitoring of glycaemic control. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. 2011;50-59.
21. Weinzimer SA, Ternand C, Howard C, Chang CT, Becker DJ, Laffel LM, et al. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:210-5.
22. Colino E, Alvarez MA, Carcavilla A, Alonso M, Ros P, Barrio R. Insulin dose adjustment when changing from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in the pediatric age. *Acta Diabetol*. 2010;47 Suppl 1:1-6.
23. Tamborlane WV, Fredrickson L, Ahern J. Insulin pump therapy in childhood diabetes mellitus. Guidelines for use. *Treat Endocrinol*. 2003;2:11-21.
24. Ridell MC, Iscoe KE. Physical activity, sport and pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2006;7:60-70.
25. Weinzimer S. Closed-loop artificial pancreas: current studies and promise for the future. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19:88-92.
26. Hovorka R, Kumareswaran K, Harris J, M Allen J, Elleri D, Xing D, et al. Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomized controlled studies. *BMJ*. 2011;342:d1855.
27. Mauras N, Beck R, Xing D, Ruedy K, Buckingham B, Tansey M, et al; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to < 10 years. *Diabetes Care*. 2012;35:204-10.
28. Conget Donlo I, Serrano Contreras D, Rodríguez Barrios JM, Levy Mizrahi I, Castell Abat C, et al. Análisis coste-utilidad de las bombas de insulina frente a múltiples dosis diarias en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2006;80:679-95.

Bibliografía recomendada

Gane J, White B, Christie D, Viner R; British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes/British Paediatric and Adolescent Bone Group. Systematic review and meta-analysis of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Arch Dis Childhood*. 2010;95:A94.

Metanálisis donde se revisan los últimos estudios sobre efectividad del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) respecto a la hemoglobina glucosilada (Hb_{A1c}), hipoglucemia y calidad de vida. Evidencia que se consigue una mejoría de la Hb_{A1c} y una disminución de las hipoglucemias a corto plazo. Respecto de calidad de vida los datos no son concluyentes.

Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:52-8.

Metanálisis y revisión sistemática de estudios control aleatorizados que demuestra que a corto plazo el tratamiento con ISCI comparado con múltiples dosis de insulina (MDI) es más efectivo al mejorar el control metabólico (-0,24%) y disminuir las necesidades de insulina.

Direct Research in children Network (DirectNet) Study group. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care*. 2006;29:2200-4.

Estudio aleatorizado en el que se demuestra por primera vez que suspender la ISCI durante el ejercicio previene la hipoglucemia poejercicio, aunque no la hiperglucemia.

Chase HP, Saib SZ, MacKenzie T, Hansen MM, Garg SK. Post-prandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2002;19:317-21.

Estudio prospectivo aleatorizado en adolescentes que demuestra que tras una ingesta rica en hidratos de carbono y grasas, el bolo dual (70%/30% en 2 h) fue el que consiguió disminuir la glucemia antes (90 min) y hasta las 4 h. No hubo diferencias en las hipoglucemias.