

La terapia insulínica flexible con insulina glargina mejora el control glucémico y reduce la hipoglucemía grave en niños preescolares con diabetes mellitus tipo 1

Ramin Alemzadeh, MD, Tsegħai Berhe, MD, y David T. Wyatt, MD

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS: Las pautas de tratamiento sustitutivo con insulina destacan actualmente la importancia de administrar las dosis de insulina durante el día basadas en una elección flexible de alimentos, a la vez que pretenden un mejor control metabólico. Una pauta de insulina diaria múltiple flexible (FMDI) (Lispro antes de comer + glargina antes de acostarse) da lugar a una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) más baja y menos episodios de hipoglucemía que una pauta con múltiples inyecciones diarias (MID) de insulina en los niños en edad escolar y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. El objetivo de este estudio fue determinar la factibilidad de la FMDI en un grupo de niños escolares con diabetes mellitus tipo 1 a partir de una pauta MID (Lispro antes de comer + ultralenta 2 veces al día) comparando el índice de masa corporal, el requerimiento diario total de insulina, la HbA_{1c} y los episodios de hipoglucemía grave.

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN Y MÉTODOS: Los datos se recogieron durante un período de 2 años durante las visitas trimestrales en la consulta de diabetes de 35 pacientes (17 mujeres y 18 varones; $4,8 \pm 1,0$ años de edad) que recibían tratamiento con MID de insulina desde al menos 1 año antes de pasar a la pauta FMDI.

RESULTADOS: Aunque no se produjo un cambio significativo del índice de masa corporal con el tratamiento con FMDI ($17,1 \pm 1,8$ frente a $17,0 \pm 1,7$ kg/m^2), el 43% de los pacientes (6 mujeres y 9 varones) presentaron sobrepeso (índice de masa corporal > percentil 85 para la edad) antes y después del tratamiento. El requerimiento diario total de insulina ($0,67 \pm 0,13$ frente a $0,78 \pm 0,14$ U/kg/día , $p < 0,001$) y las proporciones de insulina embolada/basal ($1,1 \pm 0,4$ frente a $1,9 \pm 0,6$; $p < 0,0001$) estaban aumentados de forma significativa y el control glucémico global mejoró después del cambio a FMDI (HbA_{1c} , el $8,8 \pm 0,9\%$ frente al $3,3 \pm 0,8\%$; $p < 0,01$). Sin embargo, después del tratamiento con FMDI, la HbA_{1c} mejoró sólo en los sujetos con peso normal (el $9,0 \pm 1,0\%$ frente al $8,3 \pm 1,0\%$; $p < 0,05$), pero no en los que tenían sobrepeso (el $8,7 \pm 0,7\%$ frente al $8,4 \pm 0,6\%$). La

tasa global de hipoglucemía grave disminuyó de forma significativa con la pauta de FMDI (25,5 frente a 10,6 sucesos/100 pacientes-año; $p < 0,05$) pero también sólo en los niños con peso normal (29,7 frente a 7,4 sucesos/100 pacientes-año; $p < 0,001$).

CONCLUSIONES: El empleo de FMDI con glargina en niños preescolares con diabetes mellitus tipo 1 se asoció con una mejoría del control glucémico global y una frecuencia menor de hipoglucemía grave. Aunque nuestro estudio no tuvo un grupo control, estos hallazgos sugieren que la pauta con FMDI puede ser una alternativa terapéutica factible a la MID en niños preescolares con diabetes mellitus tipo 1. Sin embargo, el exceso de peso corporal parece evitar una respuesta terapéutica deseable en este grupo de pacientes.

La incidencia de diabetes mellitus (DM) tipo 1 está aumentando rápidamente, sobre todo en los grupos de edad más pequeños¹. Los datos de los Western European Diabetes Centers sugieren una tasa de aumento anual del 3-4% en la población pediátrica general². Sin embargo, las tasas de aumento fueron mayores en el grupo de edad de 0 a 4 años (6,3%) en comparación con el grupo de edad de 5 a 9 años (3,1%) y de 10 a 14 años (2,4%).

El tratamiento de la DM tipo 1 en lactantes y niños preescolares plantea una serie específica de problemas^{3,4}. Conseguir un control metabólico óptimo es difícil, se complica aún más por las habilidades comunicativas limitadas del niño y se asocia con estrés familiar aumentado y alteración de la psicodinámica familiar³. Como resultado de ello, suele instaurarse un tratamiento intensivo con insulina para intentar evitar la hipoglucemía. A pesar de disponer del moderno tratamiento con insulina, más del 50% de los pacientes con DM tipo 1 de inicio en la infancia tienden a presentar complicaciones de la diabetes detectables (nefropatía incipiente y retinopatía de base) después aproximadamente de 12 años de diabetes⁵. Un control glucémico inadecuado sumado durante los primeros 5 años de la diabetes, parece acelerar el tiempo de aparición y supone la necesidad de conseguir un control más estricto incluso en pacientes muy jóvenes⁵.

El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demostró que el tratamiento intensivo con insulina con

Department of Pediatrics. Medical College of Wisconsin. Children's Research Institute. Milwaukee, Wisconsin.

múltiples inyecciones diarias (MID) o con infusiones continuas de insulina subcutánea (CSII) daba lugar a una reducción muy importante del riesgo en comparación con el tratamiento convencional respecto al desarrollo y progresión de las complicaciones diabéticas en adultos y adolescentes⁶. La pauta de terapia insulínica intensiva pretende simular el patrón diurno de insulina que se observa en los individuos no diabéticos. La insulina en bolo (acción rápida) se administra múltiples veces al día para optimizar el control glucémico al limitar la hiperglucemia posprandial. La insulina basal administrada en forma de preparaciones de liberación lenta con absorción prolongada o de CSII, limitan la hiperglucemia preprandial (en ayunas).

Aunque el empleo de CSII va en aumento⁷⁻⁹, el tratamiento con inyecciones de insulina sigue siendo el método más frecuente en los niños con DM tipo 1. Los análogos de la insulina de acción rápida, Lispro (Humalog®, Lilly, Pharmaceuticals) o aspártica (Novolog®, Novo Nordisk Pharmaceuticals) se pueden administrar en pequeñas dosis durante el día y se pueden asociar con la ingesta de carbohidratos y ajustar al horario para dar flexibilidad a la familia en las comidas¹⁰⁻¹². La administración una o 2 veces al día de insulinas de acción prolongada, que pueden simular la secreción basal fisiológica de insulina, también es importante en el control glucémico intensivo^{13,14}. De hecho, el empleo de insulina glargina de acción prolongada (Lantus®, Aventis Pharmaceuticals, Inc.) ha demostrado mejorar el control glucémico y reducir la frecuencia de hipoglucemia en un grupo de preescolares, niños y adolescentes con DM tipos 1 y 2¹⁵. Sin embargo, no ha habido una evaluación específica del tratamiento con insulina diaria múltiple flexible (FMDI) con glargina en niños preescolares con DM tipo 1, por lo que estudiamos su factibilidad y su eficacia comparando la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), el índice de masa corporal (IMC) y la frecuencia de episodios de hipoglucemia (EH) graves en estos pacientes antes y después de iniciar el tratamiento con FMDI.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos de estudio

En el estudio se incluyó a 35 niños preescolares (2,6-6,3 años de edad) que habían completado al menos 1 año de tratamiento con FMDI. Todos los niños eran tratados en el Children's Hospital of Wisconsin (CHW) Diabetes Center (afiliado al Medical College of Wisconsin). Antes de iniciar la pauta flexible con insulina (Lantus al acostarse e insulina Lispro antes de comer), todos los pacientes habían estado con una pauta MID (Lispro antes de comer + ultralenta 2 veces al día) durante al menos 1 año. Después de cambiar de MID a FMDI, todos los pacientes habían estado con FMDI durante al menos 1 año. Antes de iniciar la pauta con FMDI, los educadores en diabetes revisaron los nuevos algoritmos de la insulina para calcular la dosis de las emboladas de insulina y los suplementos de insulina en caso de glucemia (G) elevada con los padres o cuidadores. Los pacientes se valoraron cada 3 meses en las consultas de diabetes. La mayoría de los pacientes también contactaron con el equipo cada 6-8 semanas para revisar los registros de G como hacían previamente con la pauta MID. Se recogieron retrospectivamente datos durante 1 año antes de iniciar la pauta FMDI (durante el tratamiento con MID) y el primer año de tratamiento con FMDI. En cada visita se revisaron los registros de la G y se determinaron la HbA_{1c}, el IMC y el estadio de Tanner.

En cada visita se registraron los datos de hipoglucemia durante los 3 meses anteriores a partir de las anotaciones de la G y se

expresaron como sucesos por 100 pacientes-año. Los episodios de hipoglucemia grave se definieron como una glucemia < 50 mg/dl (< 2,8 mmol/l) asociada con inconsciencia con o sin convulsión. La hipoglucemia moderada se definió como una glucemia inferior a 60 mg/dl (< 3,3 mmol/l) con o sin alteración de la conducta. Este estudio fue aprobado por el comité ético local del Children's Hospital of Wisconsin para la revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes y, por tanto, no fue preciso el consentimiento informado. En la recogida de los datos se omitieron los detalles que pudieran desvelar la identidad de los sujetos.

Valoración nutricional

Todos los padres y los cuidadores empleaban el cálculo de los hidratos de carbono durante, al menos, 1 año antes de iniciar la pauta con FMDI con glargina. Los padres o cuidadores recibieron recomendaciones para planificar la nutrición y las comidas, y formación sobre la aplicación del cálculo de hidratos de carbono para la pauta de insulina flexible por parte de un nutricionista, de acuerdo con las guías establecidas¹⁶. Se recomendó a los cuidadores que limitaran el tamaño de las comidas a un equivalente de carbohidratos si querían evitar inyecciones adicionales de insulina. Se emplearon etiquetas de los alimentos, listas de equivalencias, modelos de alimentos y guías de referencias de restaurantes como herramientas formativas. En cada visita trimestral se valoraron las habilidades para el cálculo de hidratos de carbono. En cada visita se valoraron los parámetros de crecimiento incluyendo talla, peso, percentil para la edad e índice de masa corporal (IMC). De acuerdo con las recomendaciones del National Center for Health Statistics (NCHS), un IMC por encima del percentil 85 para la edad se consideró como sobrepeso y fue un criterio para clasificar a los niños como de peso normal o con sobrepeso¹⁷.

Cálculos de las dosis de insulina y determinación de HbA1c

Antes de cambiar a la pauta con FMDI, todos los pacientes fueron estabilizados con insulina Lispro (vial de Humalog o Humalog Pen Lilly, Indianapolis, Estados Unidos) en forma de insulina en bolo antes de las comidas, y ultralenta como insulina basal antes del desayuno y de la cena durante al menos un año. La dosis diaria total (DDT) de insulina de todos los niños se empleó para calcular la dosis de bolo de entrada y basal de la pauta con FMDI. La dosis diaria total de Lispro previa a las comidas se estimó como el 60% de la DDT del primer año. La proporción Lispro/hidratos de carbono (ICR) se calculó aproximadamente mediante la división de las unidades diarias totales de Lispro previa a las comidas por las equivalencias de hidratos de carbono diarios totales en las comidas (1 equivalencia = 15 g hidratos de carbono). Por ejemplo, en un niño con una equivalencia media diaria de hidratos de carbono de 9 y una DDT de 15 unidades se pautaría que recibiera una dosis de Lispro previa a las comidas de 9,0 unidades (el 60% de la DDT) y tendría una ICR estimada de 1,0 (9,0 unidades diarias antes de las comidas por 9 equivalentes diarios de hidratos de carbono). La dosis suplementaria inicial o de corrección (DC) de insulina Lispro que debía añadirse a esta dosis de hidratos de carbono también se basaba en la ICR estimada. Por ejemplo, el niño con una ICR de 1,0 debería recibir una dosis de corrección de Lispro de 1,0 unidades (redondeando hasta las 0,5 unidades más cercanas) por cada 100 mg/dl (5,6 mmol/l) que la cifra de G está por encima o por debajo de un intervalo ideal de 80-150 mg/dl (4,4-8,3 mmol/l), respectivamente. El algoritmo de dosificación inicial de la insulina se individualizó en la mayoría de los pacientes durante el año para ajustar la sensibilidad variable a la insulina. Además, las familias eran instruidas para ajustar la ICR y la DC según determinaciones de G posprandiales cada 2 h. El restoante 40% de la DDI de insulina se administraba como dosis única de insulina glargina (Lantus®, Aventis Pharmaceuticals, Inc.) en el momento de acostarse.

Los niños preescolares muestran hábitos alimentarios impredecibles, por lo que la insulina Lispro en la comida se administraba aproximadamente 15-30 min después de comer¹⁰. Para los niños que acudían a la guardería, la insulina Lispro de la hora de comer era administrada por el personal de la guardería o las

TABLA 1. Datos demográficos de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con insulina diaria múltiple flexible (FMDI)

Características	Antes		
	Todos los pacientes (n = 35)	Pacientes con peso normal (n = 20)	Pacientes con sobrepeso (n = 15)
Edad (años)	4,8 ± 1,0	5,1 ± 0,5	4,7 ± 1,3
Sexo (V/M)	17/18	11/9	6/9
Edad de inicio (años)	2,7 ± 1,0	2,8 ± 0,9	2,6 ± 0,9
Duración (años)	3,2 ± 0,8	3,4 ± 0,7	3,1 ± 0,9

Los datos se exponen como media ± desviación estándar (DE).
V: varones; M: mujeres.

TABLA 2. Características clínicas de los pacientes antes y 1 año después del tratamiento con insulina diaria múltiple flexible (FMDI) con glargina

Características	Antes			Después		
	Todos los pacientes (n = 35)	Pacientes con peso normal (n = 20)	Pacientes con sobrepeso* (n = 15)	Todos los pacientes (n = 35)	Pacientes con peso normal (n = 20)	Pacientes con sobrepeso* (n = 15)
DDT (U/kg/día)	0,67 ± 0,13	0,72 ± 0,14	0,66 ± 0,11	0,78 ± 0,14 ^a	0,82 ± 0,14 ^b	0,77 ± 0,13 ^b
Proporción de insulina en embolada: basal	1,1 ± 0,4	1,23 ± 0,2	1,0 ± 0,4	1,9 ± 0,6 ^c	2,0 ± 0,6 ^c	1,9 ± 0,5 ^c
Calorías (kcal/día)	1.385 ± 244	1.353 ± 190	1.462 ± 266	1.472 ± 227	1.484 ± 160	1.454 ± 273
IMC (kg/m ²)	17,1 ± 1,8	15,7 ± 1,1	18,6 ± 1,3	17,0 ± 1,7	15,6 ± 0,8	18,4 ± 1,6
HbA _{1c} (%)	8,8 ± 0,9	9,0 ± 1,0	8,7 ± 0,7	8,3 ± 0,8 ^b	8,3 ± 1,0 ^b	8,4 ± 0,6
HG	25,5	29,7	19,8	10,6 ^d	7,4 ^d	14,9
HM	92,1	85,8	65,9	84,7	70,2	72,8

Los datos se exponen como media ± desviación estándar (DE).

IMC > percentil 85 para la edad.

DDT: dosis diaria total; IMC: índice de masa corporal; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HG: hipoglucemias graves; HM: hipoglucemias moderadas.

^ap < 0,001, para la comparación de la terapia insulínica MID (antes) con la terapia FMDI (después) con insulina glargina.

^bp < 0,01, para la comparación de la terapia insulínica MID (antes) con la terapia FMDI (después) con insulina glargina.

^cp < 0,001, para la comparación de la terapia insulínica MID (antes) con la terapia FMDI (después) con insulina glargina.

^dp < 0,05, para la comparación de la terapia insulínica MID (antes) con la terapia FMDI (después) con insulina glargina.

enfermeras escolares. Todos los cambios de la insulina se hacían inicialmente tras la consulta con el médico al menos cada 2 semanas durante los primeros 1 o 2 meses por fax o contacto telefónico, y después de forma independiente por parte de las familias de los pacientes según unas recomendaciones básicas que habían aprendido.

La HbA_{1c} se determinó mediante el instrumento Bayer DCA 2000 (Bayer Diagnostics Inc., Tarrytown, Estados Unidos), con un intervalo no diabético del 4,5 al 5,7%.

Análisis estadístico

Los valores descritos representan la media ± desviación estándar (DE). Las características basales se compararon con las pruebas de la t de Student y la χ^2 , y cuando se encontraron diferencias se controlaron en análisis posteriores. Los datos de la HbA_{1c} se analizaron empleando una prueba de la t apareada y un análisis unidireccional de la varianza (ANOVA). La tasa de hipoglucemias moderada y grave se estudió mediante una ecuación de estimación generalizada con regresión de Poisson. Se consideró significativo un valor de p < 0,05.

RESULTADOS

En la tabla 1 se resumen las características demográficas generales, la edad de inicio y la duración de la diabetes. Los pacientes se estratificaron en 2 subgrupos con peso normal y con sobrepeso según los valores del IMC por encima del percentil 85 antes de iniciar la pauta con FMDI. La edad basal media fue 4,8 años, con una duración promedio de 3,2 años. No existieron diferencias significativas entre las características basales de peso normal y sobrepeso.

La tabla 2 resume la DDT de insulina, la ingesta calórica referida, la proporción de insulina en embolada/basal, la HbA_{1c} y la frecuencia de hipoglucemias an-

tes y después del tratamiento con FMDI. No hubo diferencias significativas entre el número de visitas a la consulta antes y durante el tratamiento con FMDI en ningún grupo (datos no mostrados). La DDT de insulina aumentó con la pauta de FMDI (0,67 ± 0,13 frente a 0,78 ± 0,14 U/kg/día; p < 0,001). Esto se asoció con un aumento de la proporción entre insulina en embolada y basal en la pauta con FMDI en comparación con la pauta con MID (1,9 ± 0,6 frente a 1,1 ± 0,4; p < 0,0001). La DDT aumentó tanto en los niños con peso normal (0,72 ± 0,14 frente a 0,81 ± 0,14; p < 0,01) como con sobrepeso (0,66 ± 0,11 frente a 0,77 ± 0,13; p < 0,01), por lo que no hubo diferencia en la DDT entre los 2 subgrupos después de un año de tratamiento. Además, no hubo diferencia en la ingesta calórica declarada antes y después de un año de tratamiento o entre los subgrupos.

No se produjo un cambio significativo del IMC antes y después de iniciar el tratamiento con FMDI (17,1 ± 1,8 frente a 17,0 ± 1,7 kg/m²). La prevalencia de pacientes con sobrepeso antes y después de un año de FMDI no cambió (6 mujeres y 9 varones, 43%).

Hubo una reducción significativa de la HbA_{1c} después de un año de tratamiento con FMDI (el 8,8 ± 0,9% frente al 3,3 ± 0,8%; p < 0,01). Sin embargo, la HbA_{1c} mejoró sólo en los sujetos con peso normal (el 9,0 ± 1,0% frente al 8,3 ± 1,0%; p < 0,05), pero no en los que tenían sobrepeso (el 8,7 ± 0,7% frente al 8,4 ± 0,6%). Después de un año con tratamiento con FMDI, el 22% de los pacientes (8 de 35; 4 mujeres y 4 varones) conservaba o había conseguido una HbA_{1c} < 8,0%, y el 20% de los pacientes (7 de 35; 3 mujeres y 4 varones) presentaba una mejoría de la HbA_{1c} ≥ 1,0%.

La tasa de hipoglucemia grave (HG) disminuyó de forma significativa en todo el grupo (25,5 frente a 10,6 sucesos/100 pacientes-año; $p < 0,05$) pero también sólo en los niños con peso normal y no en los de sobrepeso (29,7 frente a 7,4 sucesos/100 pacientes-año; $p < 0,001$).

No hubo historia de convulsiones hipoglucémicas durante el tratamiento con FMDI. La frecuencia de hipoglucemia moderada fue similar entre la pauta con MID o con FMDI (92,1 frente a 84,7 sucesos/100 pacientes-año). Ninguno de los pacientes experimentó cetoacidosis diabética en el último año de tratamiento con MID y durante el año de la pauta con FMDI.

DISCUSIÓN

Se ha demostrado previamente que el empleo de glargina en población pediátrica mejora el control glucémico en niños y adolescentes con DM de tipo 1^{15,18,19}. Nuestro estudio amplía esta observación e incluye a niños preescolares. En nuestro trabajo, hubo una mejoría significativa en el control glucémico con tratamiento con FMDI (reducción de la HbA_{1c}) y una reducción de la tasa de hipoglucemia grave a pesar de un control más estricto. Sin embargo, este beneficio estuvo limitado a los niños con peso normal.

El tratamiento intensivo con insulina se ha asociado habitualmente con un aumento excesivo de peso^{20,21}. Esto no ocurrió en este grupo de preescolares o en un grupo descrito previamente de niños y adolescentes¹². Sin embargo, el 43% de los pacientes en este estudio tuvieron sobrepeso antes y después del tratamiento con FMDI. De forma similar, Libman et al demostraron que ha habido una tendencia creciente global en la prevalencia de niños y adolescentes con sobrepeso (el 12,6-36,8%) al inicio de la diabetes tratada con insulina durante un período de 20 años²². Estas observaciones indican que la prevalencia de sobrepeso en los niños con DM de tipo 1 está aumentando de forma paralela a la misma tendencia en la población general²³. La comparación posterior de los niños de nuestra consulta de diabetes con una población de niños de la misma región podría confirmar las tasas de exceso de peso, pero actualmente no se dispone de estos datos regionales.

En nuestro estudio, no sólo mejoró el control glucémico global, sino que además el 27% (7 pacientes) de los pacientes con FMDI tuvieron una mejoría $\geq 1\%$ de la HbA_{1c}. Este grado de reducción de la HbA_{1c} se asoció con una reducción del riesgo de complicaciones microvasculares del 21 al 49% en el DCCT^{6,24}. Además, el 22% de los pacientes conservaron o mejoraron un control glucémico óptimo definido por una HbA_{1c} $< 8,0\%$ en pacientes pediátricos²⁵. Sin embargo, la mejoría del control glucémico (HbA_{1c}) sólo se observó en niños con peso normal y no con sobrepeso que declararon una ingesta calórica y una dosis diaria de insulina (corregida por el peso corporal) similares²⁶. La explicación más probable de esos datos paradójicos en los niños con sobrepeso es que la ingesta calórica fue subdeclarada o subestimada y dio lugar a bolos de insulina Lispro, que no se ajustaron adecuadamente con la ingesta real de hidratos de carbono en las comidas²⁷. Este desajuste puede representar un intento de padres angustiados por evitar la hipoglucemia.

La duración de la diabetes prepuberal es un predictor significativo de retinopatía en adultos jóvenes. Se ha

descrito que el efecto del tiempo sobre el riesgo de retinopatía y microalbuminuria no es uniforme, con un mayor retraso en el inicio de las complicaciones en los que presentan una duración prepuberal más prolongada²⁸; lo que implica que puede ser necesario tener más cuidado al establecer los objetivos glucémicos en niños pequeños con un mayor riesgo de hipoglucemia. La hipoglucemia se ha considerado con frecuencia como una complicación frecuente del buen control metabólico^{29,30}. Sin embargo, estudios recientes con los nuevos análogos de la insulina muestran que se puede conseguir un mejor control sin aumentar los sucesos hipoglucémicos^{31,32}. Allen et al demostraron que la mejoría del control metabólico y una monitorización frecuente de la glucemia sin tratamiento intensivo con insulina, se relacionaba con hipoglucemia frecuente, al contrario que los hallazgos del DCCT³³. En nuestro estudio, la frecuencia basal de hipoglucemia grave fue similar en los niños con peso normal y con sobrepeso. La tasa de hipoglucemia se redujo de forma significativa en los niños con peso normal durante el tratamiento con FMDI. La hipoglucemia grave suele asociarse con errores del manejo, actividad física intensa, estrés psicosocial, menos de 3 inyecciones diarias y una proporción insulina en embolada/basal baja³⁴. Los efectos máximos de las insulinas de acción ultralenta e intermedia^{13,14} pueden no coincidir con la ingesta de alimentos, por lo que el empleo de estas preparaciones de insulina podría empeorar la hipoglucemia durante la actividad física intensa. Aunque el tratamiento con FMDI en nuestra población dio lugar a una DDT mayor, la insulina se redistribuyó a lo largo del día con la administración de una mayor proporción en forma de bolos de insulina ajustada a la glucosa ambiente y la ingesta inminente de hidratos de carbono. Esto puede haber reducido la probabilidad de un desajuste entre la insulina presente durante el día y las necesidades reales de insulina. Por tanto, un tratamiento sustitutivo fisiológico adecuado de insulina con tratamiento FMDI empleando glargina¹⁵, monitorización frecuente de la glucosa sanguínea, combinado con entrenamiento activo basado en problemas serían las razones probables de la disminución de la hipoglucemia grave³³⁻³⁶ y del mejor control metabólico. Sin embargo, se puede sugerir que serían capaces de reconocer y declarar la hipoglucemia leve o moderada antes de presentar coma y convulsión o una G < 50 mg/dl porque los niños tenían un año de edad. Por otro lado, la mejoría correspondiente del control glucémico podría deberse, en parte, al menor temor de los padres de hipoglucemia y a la alimentación excesiva avanzada.

El riesgo aumentado de hipoglucemia leve o moderada suele verse en individuos con DM tipo 1 que tienen una elevada variabilidad de la glucosa sanguínea y una concentración media de glucosa en sangre baja, diabetes de larga duración, IMC bajo, conciencia de la hipoglucemia alterada autodeclarada y los que participan en actividades físicas intensas^{37,38}. En nuestros pacientes, no hubo correlación entre la frecuencia de hipoglucemia y el IMC o la duración de la diabetes. Sin embargo, la tasa de hipoglucemia moderada no disminuyó. Los motivos de este hallazgo probablemente incluyen la subdeclaración de la hipoglucemia por parte de los niños que no pueden reconocer siempre los síntomas de ésta.

CONCLUSIÓN

El empleo del FMDI con glargina en niños preescolares con DM tipo 1 se asoció con una mejoría global del control glucémico y una menor frecuencia de hipoglucemia grave. Aunque este estudio no tuvo un grupo control, nuestros hallazgos sugieren que la pauta con FMDI puede ser una alternativa terapéutica factible a MID en niños preescolares con DM tipo 1. Sin embargo, la situación del peso corporal parece que evitó la respuesta terapéutica deseable en este grupo de pacientes. Se necesitan nuevos estudios para evaluar la relación entre el patrón de aumento de peso, control glucémico y temor de los padres ante la hipoglucemias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent development. *BMJ*. 2004;328:750-4.
2. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet*. 2000;355:873-6.
3. Kushion W, Salisbury PJ, Seitz KW, Wilson BE. Issues in the care of infants and toddlers with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Educ*. 1991;17:107-10.
4. Hatton DL, Canam C, Thorne S, Hughes AM. Parent's perceptions of caring for an infant or toddler with diabetes. *J Adv Nurs*. 1995;22:569-77.
5. 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.
6. 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.
7. Kauffman RF, Halvorson M, Miller D, Mackenzie M, Fisher LK, Pitukcheewanont P. Use of insulin pump therapy at nighttime only for children 7-10 years of age with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:579-81.
8. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, Mowry CJ, Chase HP. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy in children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics*. 2001;107:351-6.
9. Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2002;141:490-5.
10. Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, Walravens PA, Slover RH, Garg SK. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics*. 1997;100:968-72.
11. Mohn A, Dunger DB, Chiarelli F. The potential role of insulin analogues in the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab*. 2001;14:349-57.
12. Alemzadeh R, Palma-Sisto P, Parton E, Totka J, Kirby M. Beneficial effects of flexible insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2003;40:137-42.
13. Burge MR, Schade DS. Insulins. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26:575-98.
14. Rosskamp RH, Park G. Long-acting insulin analogs. *Diabetes Care*. 1999;22:B109-13.
15. Hathout EH, Fujishige L, Geach J, Ischandar M, Maruo S, Mace JW. Effect of therapy with insulin glargin (Lantus) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2003;5:801-6.
16. American Diabetes Association and the American Dietetic Association. The First Step in Diabetes Meal Planning. Alexandria: American Diabetes Association; 1995.
17. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3.
18. Chase HP, Dixon B, Pearson J, et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargin and neutral protamine Hagedorn insulin. *J Pediatr*. 2003;143:704-6.
19. Jackson A, Ternand C, Brunzell C, et al. Insulin glargin improves hemoglobin A_{1c} in children and adolescents with poorly controlled type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2003;4:64-9.
20. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 1998; 11:567-73.
21. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1779-84.
22. Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian SA, LaPorte RE, Becker DJ. Changing prevalence of overweight children and adolescents at onset of insulin-treated diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2871-5.
23. Strauss RS, Pollock HA. Epidemic increase in childhood overweight: 1986-1998. *JAMA*. 2001;286:2845-8.
24. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342:381-9.
25. Chae HP. Glycemic control in prepubertal years. *Diabetes Care*. 2003;26:1304-5.
26. Hogel J, Grabert M, Sorgo W, Wudy S, Gaus W, Heinze E. Hemoglobin A_{1c} and body mass index in children and adolescents with IDDM: an observational study from 1976-1995. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000;108:76-80.
27. Alemzadeh R, Goldberg T, Fort P, Becker B, Lifshitz F. Reported dietary intakes of patients with insulin-dependent diabetes mellitus: limitations of dietary recall. *Nutrition*. 1992;8:87-93.
28. 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.
29. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Med*. 1991;90:450-4.
30. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 1995;18:1415-27.
31. Bott S, Bott U, Berger M, Muhlhauser I. Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycemia. *Diabetologia*. 1997;40:926-33.
32. Pampanelli S, Fanelli C, Lalli C, et al. Long-term intensive therapy in IDDM: effects on HbA_{1c}, risk for severe and mild hypoglycemia, status of counter-regulation and awareness of hypoglycemia. *Diabetologia*. 1996;39:677-86.
33. Allen C, LeCaire T, Palta M, Daniels K, Meredith M, D'Alessio DJ. Risk factors for frequent and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1878-81.
34. Clarke WL, Gonter-Frederick L, Cox D. The frequency of severe hypoglycemia in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Horm Res*. 1996;45:24-52.
35. Nordfeldt S, Ludvigsson J. Severe hypoglycemia in children with IDDM: a prospective population study 1992-1994. *Diabetes Care*. 1997;20:497-503.
36. Nordfeldt S, Ludvigsson J. Adverse events in intensively treated children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr*. 1999;88:1184-93.
37. Janssen MM, Snoek FJ, De Jongh RT, Casteleijn S, Deville W, Heine RJ. Biological and behavioral determinants of the frequency of mild, biochemical hypoglycemia in patients with type 1 diabetes on multiple insulin injection therapy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16:157-63.
38. Alemzadeh R, Lopnow C, Parton E, Kirby M. Glucose sensor evaluation of glycemic instability in pediatric type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2003;5:167-73.