

Diabetes mellitus tipo 1 en la edad pediátrica

(Type 1 diabetes mellitus in children)

Roberto Bogarín-Solano

Enf. Crónicas

ISSN 1409-0090/2009/21/2/76-85
Acta Pediátrica Costarricense, 2009
Asociación Costarricense de Pediatría

Resumen

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la edad pediátrica. La diabetes puede ser causada por una deficiencia absoluta o relativa de insulina. En el caso de la diabetes tipo 1 la deficiencia será absoluta, al haber destrucción autoinmune de las células beta del páncreas.

La incidencia de diabetes tipo 1 varía enormemente entre países, dentro de un mismo país, y entre diferentes etnias. Las grandes diferencias en incidencia entre poblaciones y grupos étnicos, se pueden deber a diferencias en la distribución de los marcadores de susceptibilidad genética, de determinantes ambientales, o la combinación de ambos factores.

Usualmente el diagnóstico de diabetes tipo 1 es claro, los síntomas clásicos de diabetes son: poliuria, polidipsia y pérdida de peso. Por lo general la evolución de estos síntomas es de 2-6 semanas.

En la actualidad la administración de insulina exógena es la única opción disponible para el tratamiento de la diabetes tipo 1; siendo también la vía subcutánea la única disponible para su administración. Las preparaciones de insulina actualmente se fabrican por ingeniería genética, pueden ser idénticas a la insulina humana, o se les realizan modificaciones a la estructura, para alterar su farmacocinética.

El manejo nutricional es uno de los puntos cardinales en el control de la diabetes y la educación. El manejo nutricional se basa en recomendaciones saludables, que se apeguen a la realidad del paciente y su familia. El ejercicio es un componente importante en el control de la diabetes, a la par de la terapia insulínica y el manejo nutricional. Los beneficios del ejercicio van más allá de la disminución de la HbA1C, ya que contribuye con control del peso, salud cardiovascular y mejoría del estado de bienestar del paciente.

En la actualidad existen terapias promisorias para el futuro de la diabetes y algunas en experimentación, sin embargo aun faltan más datos de estudios aleatorizados controlados para poder aprobar estas terapias para todos los pacientes diabéticos tipo 1.

Descriptores: diabetes mellitus, célula beta, insulina, análogos de insulina, cetoacidosis diabética, trasplante de páncreas.

Abstract

Diabetes mellitus is among the commonest chronic conditions in childhood. Diabetes is due to a relative or absolute insulin deficiency. In type 1 diabetes the deficiency is absolute due to autoimmune destruction of beta cells.

Servicio de Endocrinología,
Hospital Nacional de Niños
"Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja
Costarricense de Seguro Social,
Facultad de Medicina, Universidad
de Ciencias Médicas

Abreviaturas: DM, diabetes mellitus; GAD65, descarboxilasa de ácido glutámico; IA2, proteína asociada a insulina-2; HLA, complejo mayor de histocompatibilidad; HbA1C, hemoglobina glicosilada; DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; NPH, neutral protamine Hagedorn; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study; FDA, administración de alimentos y fármacos de los Estados Unidos; ISPAD, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; DPT-1, Diabetes Prevention Trial; NGSP, National Glycohemoglobin Standardization Program; MODY, Maturity Onset Diabetes of the Young.

Correspondencia: Dr. Roberto Bogarín Solano, Servicio Endocrinología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", apartado 1654, 1000 San José, Costa Rica. Correo electrónico: rbogarins@hnn.sa.cr

The incidence of type 1 diabetes varies greatly among countries, within a same country, and different ethnic groups. The great differences in incidence within populations and ethnic groups could be due to differences in the distribution of markers of genetic susceptibility, environmental determinants or a combination of both.

Usually the diagnosis of type 1 diabetes is straightforward, the classical symptoms include polyuria, polydipsia, and weight loss. In general the symptoms present over a 2- 6 week-period.

Currently exogenous insulin administration is the only available option for the treatment of type 1 diabetes, being the subcutaneous route the only one as well. Insulin preparations are manufactured through recombinant DNA, and can be identical to human insulin, or could have structural modifications, to alter their pharmacokinetics.

Nutritional management is one of the key points in the control and education of type 1 diabetes. It is based on healthy recommendations, feasible to the patient's reality and his family. Exercise is an important component in the control of diabetes, next to insulin therapy and nutritional management. The benefits of exercise are beyond the reduction of HbA1C, as it contributes to weight control, cardiovascular health, and well being.

Currently promising therapies either approved or experimental are available for type 1 diabetes, however more data from randomized control trials are needed in order to approved this therapies for all patients with type 1 diabetes.

Key words: diabetes mellitus, beta cell, insulin, insulin analogues, diabetic ketoacidosis, pancreas transplant.

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la edad pediátrica. Es un trastorno de la homeostasis metabólica que resulta en anomalías del metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. La diabetes puede ser causada por una deficiencia absoluta o relativa de insulina. En el caso de la diabetes tipo 1 la deficiencia será absoluta, al haber destrucción de las células beta del páncreas; y en la diabetes tipo 2 inicialmente hay resistencia a la insulina, que se compensa con aumento en la secreción de la misma, pero con el tiempo esta secreción será deficiente para satisfacer las demandas, lo que llevará a deficiencia relativa¹

La diabetes se puede clasificar en diferentes tipos, según la etiología, fisiopatología y respuesta

al tratamiento². Para el presente artículo se tratará únicamente la diabetes tipo 1.

☑ *Epidemiología*

En los Estados Unidos, la prevalencia de diabetes tipo 1 en menores de 18 años es aproximadamente 2-3 por 1000. Usualmente inicia en la infancia, sin embargo puede presentarse a cualquier edad desde la infancia hasta la vida adulta. Existen picos de incidencia entre los 2 y 4-6 años, y un pico mayor entre los 10 a 14 años¹. La incidencia de diabetes tipo 1 varía enormemente entre países, dentro de un mismo país, y entre diferentes etnias. La incidencia anual promedio para niños menores de 14 años oscila entre 0.1 y 57.6 por 100000, comparando diferentes países del mundo. La incidencia en Asia es poca, por ejemplo en China es 0.1 por 100000, en Japón 2.4 por 100000². En Costa Rica un estudio realizado entre 1999 y 2001, reportó 416 nuevos casos, para una incidencia de 3.44 por 100000 en menores de 15 años; existe una ligera predominancia del sexo femenino (53%) sobre el masculino (47%). La edad promedio de presentación fue de 8 años 6 meses³. Las grandes diferencias en incidencia entre poblaciones y grupos étnicos, se pueden deber a diferencias en la distribución de los marcadores de susceptibilidad genética, de determinantes ambientales, o la combinación de ambos factores.

☑ *Fisiopatología*

El punto cardinal en la fisiopatología de la diabetes tipo 1 es la deficiencia absoluta de insulina, que predispone a la cetoacidosis. Esta deficiencia se debe a una destrucción de origen autoinmune de las células beta del páncreas, se cree que esta reacción autoinmune es desencadenada por factores ambientales en individuos genéticamente susceptibles. Numerosos agentes virales, alimentos y tóxicos se han implicado en la fisiopatología de la diabetes tipo 1; sin embargo a excepción de la infección congénita de rubéola (20% desarrollan diabetes tipo 1), y potencialmente infecciones por enterovirus, no se ha demostrado la influencia de ningún otro componente ambiental en su fisiopatología⁴. La destrucción autoinmune de la célula beta es mediada por linfocitos T, y se vuelve clínicamente importante cuando la destrucción ha alcanzado alrededor del 90%².

Estudios recientes sugieren que la inmunidad innata y los mediadores inflamatorios tienen un rol más amplio del creído en la patogénesis de la diabetes tipo 1. La inflamación puede contribuir a la inducción temprana y amplificación del insulto

inmunológico contra la célula β , y en estadíos posteriores a la estabilización y mantenimiento de la insulinitis. Los mediadores inflamatorios probablemente contribuyen a la supresión de la función de la célula β y su subsecuente apoptosis; también pueden inhibir o estimular la regeneración de la célula β y pueden causar resistencia periférica a insulina⁵. Los marcadores serológicos de autoinmunidad que incluyen los anticuerpos anti- islotes, GAD65 (descarboxilasa de ácido glutámico), IA-2 (proteína asociada a insulinoma-2), IA-2 β y anti- insulina, pueden estar presentes en 85-90% de los individuos cuando se detecta hiperglicemia en ayunas, y pueden detectarse meses a años antes de que se desarrolle clínicamente la enfermedad².

El complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) localizado en el cromosoma 6, es el más involucrado en la predisposición genética de los afectados. Dentro del cromosoma 6 los alelos DR3- DQ2 y DR4- DQ8 son los que confieren mayor riesgo de diabetes y el alelo DR2- DQ6 es protector⁶. Debido a este factor genético importante, el riesgo de padecer la enfermedad está aumentado en familiares de pacientes con diabetes tipo 1 (tabla 1). A pesar de este riesgo familiar, únicamente 10- 20% de los individuos con diabetes tipo 1, tienen un miembro en su familia afectado¹.

Estudios recientes sugieren un rol de la vitamina D en la predisposición de los individuos a diabetes tipo 1. El receptor de vitamina D (VDR) puede ser considerado como un regulador maestro de la transcripción, y se ha demostrado su presencia de células beta del páncreas⁷. En modelos de ratones deficientes de vitamina D, se ha visto que la célula beta pierde su capacidad de secretar insulina, y este fenómeno se ve revertido cuando se suplementan con vitamina D. En los ratones NOD, un modelo animal para diabetes tipo 1, si se les provoca déficit de vitamina D temprano en la vida, se observa

intolerancia a los carbohidratos a los 100 días de vida, con un incremento del doble en la incidencia de diabetes a los 200 días de vida⁷.

☑ Diagnóstico

Usualmente el diagnóstico de diabetes tipo 1 es claro, el niño se presenta con síntomas clásicos y las pruebas de laboratorio lo confirman. Los síntomas clásicos de diabetes son: poliuria, polidipsia y pérdida de peso. Se debe prestar especial atención a aquellos niños que ya controlan esfínteres y de pronto presentan enuresis nocturna, o en la escuela acuden más frecuentemente al baño, lo que hace sospechar de poliuria. Por lo general la evolución de estos síntomas es de 2-6 semanas, sin embargo el no pensar en la posibilidad de diabetes o las presentaciones atípicas, pueden retrasar el diagnóstico. Hay niños que se presentan en pocos días con cetoacidosis diabética, mientras otros tienen un inicio más insidioso y pueden durar incluso meses en diagnosticarse⁸. La presentación clínica puede variar desde situaciones que no son de emergencia (poliuria, polidipsia, enuresis, pérdida de peso, cetosis sin acidosis), hasta situaciones de peligro como la cetoacidosis diabética, con deshidratación severa y shock. En la tabla 2 se citan los criterios diagnósticos de diabetes mellitus^{9, 10}. Es importante mencionar que si el paciente se presenta con síntomas clásicos, y su glicemia al azar es mayor de 200 mg/dl, no es necesario realizar otros exámenes confirmatorios, basta con esos dos criterios para dar el diagnóstico:

HERMANO	RIESGO (%)
General	6
Gemelo idéntico	<50
HLA idéntico	15
HLA haplo idéntico	6
HLA no idéntico	1
DESCENDENCIA	RIESGO (%)
General	5
Padre con DM tipo 1	6
Madre con DM tipo 1	2

HLA, antígeno leucocitario humano.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus.

1. Síntomas clásicos + glicemia al azar ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)
Glicemia al azar se refiere a cualquier momento del día, sin tomar en cuenta el tiempo transcurrido desde la última comida
2. Glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Ayuno de al menos 8 horas
3. Glicemia 2 horas post- carga ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) en un test de tolerancia oral a la glucosa. El test debe ser realizado según las guías de la OMS, utilizando una carga de glucosa equivalente a 75 g de glucosa anhidrica disuelta en agua, o 1.75 mg/kg de peso con un máximo de 75 g
4. Hemoglobina glicosilada (HbA1C) $\geq 6.5\%$. El test debe realizarse en un laboratorio que utilice el método certificado por la NGSP y estandarizado al ensayo del DCCT*

En ausencia de hiperglicemia inequívoca. NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial.

el retrasar el diagnóstico sobretudo en un paciente con cetonuria, puede ser peligroso. En un paciente asintomático con glicemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl, se debe repetir la prueba o realizar un test de tolerancia oral a la glucosa para confirmar el diagnóstico; igualmente si el paciente tiene un test de tolerancia oral a la glucosa mayor a 200 mg/dl, se debe repetir la prueba, antes de dar el diagnóstico. Es infrecuente que se recurran a estas dos últimas pruebas para realizar el diagnóstico de diabetes tipo 1.

Los síntomas no clásicos de diabetes mellitus pueden ser varios, tales como candidiasis vaginal, especialmente en niñas prepúberes, vómitos que se diagnostiquen erróneamente como gastroenteritis, en este caso es importante siempre valorar el estado de hidratación y diuresis del paciente. Pérdida de peso crónico o no ganancia en un niño en crecimiento, entre otras.

Dificultades para el diagnóstico

Las siguientes situaciones pueden retrasar el diagnóstico de diabetes tipo 1 y comprometer el estado del paciente:

- a. Niños pequeños (menores de 5 años), donde no es tan sencillo detectar la poliuria o polidipsia, ellos se pueden presentar con cetoacidosis severa por una rápida instauración de la deficiencia de insulina.
- b. La hiperventilación de la cetoacidosis puede ser confundida con asma o neumonía, la presencia de tos y dificultad respiratoria ayudan a diferenciar estas condiciones de la cetoacidosis.
- c. Dolor abdominal asociado a cetoacidosis puede simular abdomen agudo, y llevar a consultar con un cirujano.
- d. La poliuria y enuresis se pueden diagnosticar como infección urinaria
- e. Se puede pensar que la polidipsia es psicogénica
- f. Presencia de vómitos que se diagnostique como gastroenteritis o sepsis.

Al confirmar el diagnóstico de diabetes, se debe referir a un centro especializado en la atención de niños con diabetes mellitus, y con más razón si el paciente se presenta en cetoacidosis, para evitar cualquier complicación que pueda ser perjudicial para el paciente.

Con el incremento tan acelerado de la obesidad en niños y adolescentes a nivel mundial, cada vez se diagnostican más casos de diabetes tipo 2, y a edades más tempranas, por lo que no es tan sencillo en algunas situaciones, diferenciar entre diabetes tipo 1 y tipo 2. Algunos hallazgos que son sugestivos de diabetes tipo 2 son: obesidad, edad mayor de 10 años, historia familiar de diabetes tipo 2, presencia de acantosis nigricans, ausencia de anticuerpos pancreáticos, niveles de péptido C normales o elevados.

Remisión parcial o fase de luna de miel

En aproximadamente el 80% de los niños y adolescentes, las necesidades de insulina disminuyen transitoriamente poco después de iniciar el tratamiento. La definición de remisión parcial es incierta, sin embargo una reciente definición establece que cuando el paciente requiere menos de 0.5 unidades de insulina por kg de peso por día y tiene una hemoglobina glicosilada (HbA1C) menor de 7%, se puede considerar que el paciente está en remisión parcial⁸. La remisión puede comenzar pocos días a semanas después del diagnóstico, y puede perdurar por semanas o incluso meses; en esta fase puede suceder que el niño no necesite insulina del todo, y aun así mantener glicemias normales; sin embargo se les debe recordar a los padres de la naturaleza transitoria de la luna de miel, para evitar falsas expectativas de que se ha curado la enfermedad.

Tratamiento con insulina

La progresión de la fase de luna de miel a una fase de dependencia crónica de insulina, se debe básicamente a una disminución gradual de la función residual de la célula beta, que puede verse acelerada por algún proceso infeccioso.

En la actualidad la administración de insulina exógena es la única opción disponible para el tratamiento de la diabetes tipo 1; siendo también la vía subcutánea la única disponible para su administración. Las preparaciones de insulina actualmente se fabrican por ingeniería genética, pueden ser idénticas a la insulina humana, o se les realizan modificaciones a la estructura (análogos de insulina), para alterar su farmacocinética^{11, 12}. Los diferentes tipos de insulina se clasifican según su duración de acción, así como su tiempo de inicio y pico máximo de actividad¹³ (tabla 3). Las preparaciones pre-mezcladas no son recomendables para el tratamiento intensivo de pacientes tipo 1, quienes frecuentemente necesitan modificar las dosis de insulina individualmente.

Cuadro 3. Tipos de insulina.

Insulina	Inicio de acción	Pico	Duración
Insulinas prandiales			
Análogos ultrarápidos			
Insulina aspart*	10-15 min	1-1.5 h	3-5 h
Insulina lispro (Humalog®)			
Insulina glulisina (Apidra®)	10-15 min	1-2 h	3.5-4.75 h
	10-15 min	1-1.5 h	3-5 h
Acción corta			
Insulina regular	30 min	2-3 h	5-6h
Insulinas basales			
Acción intermedia			
Insulina NPH	1-2 h	3-6 h	8-10 h
Acción prolongada			
Insulina glargina	90 min	no aplica	20-24 h
Insulina levemir*	90-120 min	no aplica	12-20 h

* No disponible en Costa Rica.

Desde que el estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) publicado en 1993, demostró que el esquema intensivo de insulina es el más efectivo para retrasar el inicio y progresión de las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes¹⁴, el tratamiento ha cambiado significativamente. Los esquemas actuales más comunes que se utilizan en niños y adolescentes incluyen esquemas de insulina de acción rápida antes de las comidas, y NPH al acostarse; esquemas basal-bolos, el componente basal se cubre con insulina de acción intermedia o insulina de acción prolongada que se utilizará 1 o 2 veces al día, y el componente prandial (o bolos) con insulina rápida o ultrarápida en cada tiempo de comida; también la infusión continua subcutánea de insulina por medio de bomba de insulina, que utiliza únicamente insulinas ultrarápidas, a una infusión basal con bolos en los momentos de ingestión de comidas¹⁵. Al utilizar la insulina prandial se debe tomar en cuenta el contenido de carbohidratos y el índice glicémico de las comidas, el ejercicio alrededor de los tiempos de comidas, además se debe considerar que la relación carbohidratos insulina no es la misma en todos los tiempos de comida (desayuno, almuerzo o cena); la insulina prandial también puede ser utilizada para corregir los episodios de hiperglicemias¹⁶.

Los análogos de insulina tienen ventajas sobre la insulina NPH y regular, que los convierten en

opciones muy eficaces para el control de los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1. En el caso de las insulinas de acción prolongada tienen una menor variación interindividual e intraindividual, así como un perfil más estable, y menos probabilidad de hipoglicemias nocturnas¹⁷. Las insulinas ultrarápidas aventajan a la insulina regular en aspectos como mejor control de la glicemia posprandial, menor riesgo de hipoglicemias, su inicio de acción al ser más rápido, evita los 20-30 minutos que se debe esperar para comer una vez inyectado el paciente, al utilizar la insulina regular; esto es particularmente útil en niños pequeños. En adolescentes que no desean realizar meriendas en la mañana o tarde, los análogos ultrarápidos son una buena opción¹³.

Control glicémico

Tanto el estudio DCCT como el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)^{14, 18} comprobaron que los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1C), correlacionan con complicaciones a largo plazo de la diabetes tipo 1 y 2. Es por eso que se utiliza la HbA1C como un marcador de qué tan adecuado control tiene el paciente; es un indicador confiable de las concentraciones promedio de glicemias en los últimos 3-4 meses en la mayoría de los pacientes, quedarán excluidos aquellos pacientes con trastornos de la hemoglobina, o condiciones que afecten la vida media de los eritrocitos. La recomendación actual es realizar el examen de HbA1C cada 3 meses en aquellos pacientes que no logran un control adecuado, y en aquellos que si llevan un control óptimo, se puede realizar cada 6 meses¹¹. El automonitoreo de glicemia debe realizarse 3-4 veces al día en pacientes con esquema intensivo; los beneficios potenciales incluyen mejoría de HbA1C, disminución y mayor reconocimiento de hipoglicemias, flexibilidad en el estilo de vida, además de que les permite a los pacientes ajustar sus opciones de dieta, y actividad física, según sus niveles de glicemias¹⁹. Para lograr esto es importante que el paciente reciba educación efectiva y se implementen estrategias eficaces para que logre empoderarse en el control de su enfermedad.

Los niveles de glicemia objetivo, deben ser individualizados a cada paciente, con el fin de alcanzar un nivel lo más normal posible, y pudiendo evitar episodios de hipoglicemia. En la tabla 4 se pueden ver los rangos de glicemia sugeridos para niños y adolescentes; sin embargo hay poca evidencia científica de cuáles deberían ser estos rangos objetivos para los diferentes grupos de edad^{11, 19}.

Cuadro 4. Rangos de glicemia normales recomendados para niños y adolescentes con diabetes tipo 1.

Edad (años)	HbA1C (%)	Glicemia pre-prandial (mg/dl)	Glicemia 2 h post-prandial (mg/dl)	Consideraciones
< 6	< 8.5	110- 200		Especial cuidado para evitar hipoglicemia, debido a la potencial asociación con hipoglicemia y trastornos congénitos a futuro
6- 12	< 8	70- 180		
13- 18	≤ 7	70- 126	90- 180	

Manejo nutricional

El manejo nutricional es uno de los puntos cardinales en el control de la diabetes y la educación. El manejo nutricional se basa en recomendaciones saludables, que se apeguen a la realidad del paciente y su familia, debe adaptarse a las tradiciones culturales, étnicas y familiares, así como a las necesidades psicosociales del niño. Por lo mismo la ecogenia del esquema de insulina debe adaptarse a estos mismos factores.

Los principios de una terapia nutricional son:

- Estimular hábitos alimentarios apropiados, y estilos de vida saludables de por vida. Que preserven el bienestar social, psicológico y cultural.
- Tres comidas regulares con meriendas balanceadas (si son necesarias), que promuevan un peso saludable, promuevan un aporte óptimo de nutrientes, y provean un marco para un monitoreo regular de glicemias.
- Proveer un balance entre comida ingerida, necesidades metabólicas, gasto energético y requerimientos de insulina.
- Prevenir y tratar las complicaciones agudas de la diabetes, como hipoglicemia, hiperglicemia, enfermedad y problemas relacionados con el ejercicio.
- Reducir el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares

Las recomendaciones de ingesta diaria energética son: carbohidratos 50- 55%, grasa 30 -35% (< 10% grasa saturada + grasas trans; < 10% grasa polinsaturada, > 10% grasa monoinsaturada [hasta 20 % energía total], ácidos grasos n-3: 0.15 g /día), proteínas 10- 15%²⁰.

Existe consenso internacional que los carbohidratos no deben ser eliminados de la dieta, ya que los efectos de esto pueden ser deletéreos

para el crecimiento. La sucrosa se ha demostrado que no aumenta la glicemia más que cantidades isocalóricas de almidones; la sucrosa así como comidas que contienen sucrosa, deben ser ingeridas en el contexto de una dieta saludable, si son incluidas en la dieta, deben ser cubiertas adecuadamente con insulina u otros agentes hipoglicemiantes²¹. La FDA ha aprobado 4 edulcorantes artificiales (sacarina, aspartame, acesulfame potásico, sucralosa), no hay evidencia científica que si se ingieren a las dosis diarias recomendadas, produzcan daño²¹. Con respecto al efecto glicémico de los carbohidratos en las comidas o meriendas, es más importante la cantidad total que la fuente. Existe la opción de realizar conteo de carbohidratos para que el planeamiento de la comida sea flexible y lo pueda disfrutar el paciente, esto es de gran importancia para el crecimiento físico y desarrollo psicológico del niño con diabetes²². Este esquema es particularmente útil para aquellos pacientes en régimen intensivo de insulina o en bomba de infusión; consiste en asignar una relación carbohidrato: insulina, de manera que se calcula la dosis de insulina pre prandial según la cantidad estimada de carbohidratos a ingerir. A la par de este esquema se utiliza el factor de corrección para cuando la glicemia pre-prandial está fuera de rango, este factor se calcula al dividir 1800 o 1500, por la dosis total de insulina, se utiliza 1800 para la insulina de acción ultra-rápida y 1500 para insulina regular²².

Ejercicio

El ejercicio es el tercer componente importante en el control de la diabetes, a la par de la terapia insulínica y el manejo nutricional. Los beneficios del ejercicio van más allá de la disminución de la HbA1C, ya que contribuye con control del peso, salud cardiovascular y mejoría del estado de bienestar del paciente. La diabetes no debe limitar la actividad física, ni la posibilidad de que el paciente pueda realizar ejercicio a nivel competitivo, ya que hay ejemplos de atletas olímpicos con diabetes tipo 1²³. Sin embargo el ejercicio en pacientes diabéticos necesita especial atención. Durante el ejercicio

calorías extra o menores dosis de insulina se necesitan para evitar hipoglicemia.

Las siguientes guías son útiles para prescribir ejercicio a los niños y adolescentes con diabetes tipo 1²⁴:

- a. Niños y adolescentes deben realizar al menos 60 minutos de actividad física diaria.
- b. Aeróbico: la mayoría de los 60 minutos diarios debería ser actividad aeróbica de intensidad moderada a intensa, y debería ser de mayor intensidad al menos 3 días por semana.
- c. Fortalecimiento muscular: como parte de su programa de ejercicio, el niño o adolescente debe incluir actividades que fortalezcan su fuerza muscular al menos 3 días por semana.
- d. Fortalecimiento óseo: se deben incluir actividades que fortalezcan el hueso, al menos 3 días a la semana.

El ejercicio agudo aumenta la utilización de glucosa estimulada por insulina, tanto en músculo esquelético de personas no diabéticas, como en personas diabéticas. El riesgo de hipoglicemia inducida por el ejercicio aumenta si se realiza ejercicio prolongado (más de 1 hora) durante el pico de máxima acción de la insulina. Por lo tanto se recomienda que los niveles de glicemia sean monitorizados antes del ejercicio, e ingerir carbohidratos de acción rápida, si los niveles están por debajo de 100 mg/dl, durante el ejercicio o incluso después.

Por otro lado si la glicemia se encuentra por arriba de 250 mg/dl y el paciente tiene cetonuria o cetonemia, se debe evitar la actividad física, ya que la insulina circulante puede ser insuficiente, y el efecto de las hormonas contrarreguladoras puede ser exagerado, predisponiendo a mayor cetosis^{23, 24}.

Complicaciones agudas de la diabetes

Las complicaciones agudas incluyen hipoglicemia e hiperglicemia, se ven más frecuentemente en diabetes tipo 1 que en la tipo 2.

Hiperglicemia y "días de enfermedad"

La hiperglicemia sostenida en períodos cortos, predispone a la presentación de cetoacidosis diabética, caracterizada por hiperglicemia, cetosis y acidosis. Se debe instruir al paciente y familiares para que si la glicemia está mayor de 250 mg/dl, se realice un monitoreo más constante de las glicemias y que deben revisar la presencia o no de cetonas en

orina o sangre²⁵. Los principios involucrados en el manejo de "días de enfermedad" son hidratación, monitoreo constante de glicemias (cada 2 horas), administración frecuente (cada 2- 4 horas) de insulina de acción rápida (10% de la dosis total para cetonas leves a moderadas y 20% para cetonas moderadas a severas). Con el tiempo, los adolescentes mayores aprenderán a manejar estos episodios adecuadamente en su casa, y así evitar cetoacidosis diabética. Aunque es importante que el paciente esté en contacto con su médico en estas situaciones, para valorar en qué momento es mejor asistir a un servicio de emergencias.

Hipoglicemia

Las causas frecuentes de hipoglicemia incluyen errores en la administración de insulina, esquema intensivo de insulina, omisión de tiempos de comidas, ejercicio, ingesta de alcohol y períodos de enfermedad, en especial con vómitos y diarrea. Los signos y síntomas son muy variables e inespecíficos, e incluyen: cefalea, sudoración, palpitaciones, letargo, cambios de carácter, alteración del sensorio, convulsiones y pérdida de la conciencia.

Si la glicemia es menor de 60 mg/dl, se deben ingerir 15 g de azúcares simples vía oral (si el paciente está en capacidad); chequear la glicemia 15 minutos después, y si está normal (mayor a 60 mg/dl), dar una merienda con carbohidratos complejos y proteínas. En caso de alteración del sensorio, la glucosa intravenosa es la opción más apropiada, sin embargo en el escenario extrahospitalario el glucagón intramuscular es la mejor opción.

Cetoacidosis diabética

La cetoacidosis diabética resulta de una deficiencia absoluta o relativa de insulina circulante, y los efectos combinados de la elevación de las hormonas contrarreguladoras: catecolaminas, glucagón, cortisol y hormona de crecimiento²⁶. La cetoacidosis diabética es la causa más común de muerte en niños que tienen diabetes tipo 1, y se asocia con un riesgo significativo de morbilidad. La identificación temprana y su tratamiento, son claves para minimizar dichos riesgos. En un niño no conocido diabético se debe sospechar el diagnóstico, en especial si se presenta con vómitos y deshidratación, con alteración del sensorio¹. El retraso en el diagnóstico pone en peligro la vida del paciente, sobretodo si se presenta con cetosis. En el estudio de Sundaram et al, se demostró que el riesgo de presentarse con cetoacidosis es 5.5 veces más frecuente en aquellos pacientes en los que el

diagnóstico se retrasa, y que la causa más frecuente del retraso es repetir la glicemia en ayunas, para confirmar el diagnóstico²⁷.

La complicación más temida de la cetoacidosis diabética es el edema cerebral. Las estimaciones de su incidencia varían entre 0.4 a 3.1%, y reportes recientes de Gran Bretaña y Estados Unidos, han demostrado una mortalidad entre 21–24%, y secuelas neurológicas significativas en 21–35%. El edema cerebral contribuye con el 60–90% de todas las muertes relacionadas con cetoacidosis en niños²⁸.

Complicaciones crónicas de la diabetes

Las complicaciones crónicas rara vez estarán presentes al diagnóstico, sin embargo es importante reconocer que se pueden presentar en pacientes pediátricos, y que se debe discutir con la familia, para mejorar las estrategias de prevención. Las complicaciones crónicas incluyen retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad macrovascular²⁹. La mayoría de los pacientes con retinopatía diabética, presentan retinopatía basal, que puede progresar a retinopatía proliferativa, aun sin producir impedimento de la visión. Los adolescentes diabéticos tienen mayor riesgo de progresión a retinopatía que amenace la visión, comparado con los adultos, especialmente aquellos con pobre control glicémico.

La nefropatía diabética, que se define como proteinuria persistente (> 500 mg/24 h) o albuminuria (> 300 mg/24 h), se asocia usualmente con hipertensión arterial y disminución de la tasa de filtración glomerular²⁸.

La diabetes puede afectar el sistema nervioso autónomo y somático. Las neuropatías somáticas asociadas a diabetes pueden dividirse en 2 categorías:

- a. Neuropatías focales que incluyen mononeuropatías
- b. Polineuropatía sensorial-motora diabética, es la forma más común

Al realizar la evaluación clínica, se debe interrogar por "adormecimiento", dolor persistente o parestesias, en el examen físico evaluar los reflejos tendinosos, vibración y sensibilidad superficial. Sin embargo debe enfatizarse que la neuropatía diabética, periférica o autónoma, es infrecuente en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. Cambios en la conducción nerviosa, sin embargo pueden verse luego de 4-5 años de tener diabetes.

Las recomendaciones actuales de la ISPAD para tamizaje por complicaciones crónicas incluyen³⁰:

- a. Fondo de ojo anual para descartar retinopatía, iniciar a los 11 años con 2 años de duración de la diabetes, o a los 9 años con 5 años de duración o en el adolescente con 2 años de duración de la enfermedad.
- b. Para nefropatía diabética en pacientes con más de 5 años de ser diabéticos, realizar microalbuminuria anual (excreción de albúmina entre 20 y 200 mg/min o excreción de albúmina 30–300 mg/24 h, en orina de 24 horas, o relación albúmina/creatinina 2.5–25 mg/mmol o 30–300 mg/g (orina al azar) en hombres y 3.5–25 mg/mmol en mujeres).
- c. Perfil de lípidos en adolescentes mayores de 12 años, tan pronto como se haga el diagnóstico de diabetes, si los resultados son normales, entonces repetir cada 5 años.

En el contexto clínico, los niños y adolescentes deben ser manejados con el mejor control glicémico posible para su estilo de vida, se deben tratar sus factores de riesgo, especialmente hipertensión arterial y dislipidemia, y tamizar regularmente por complicaciones subclínicas de la diabetes.

Futuro del tratamiento de la diabetes tipo 1

Se han realizado ensayos terapéuticos en humanos, para determinar si la terapia antigénica podría prevenir exitosamente el desarrollo de la enfermedad, en individuos con alto riesgo de diabetes. Uno de los estudios más grandes fue el DPT-1, donde se tamizaron más de 100000 familiares de primer y segundo grado de pacientes diabéticos, y poder determinar su riesgo de padecer la enfermedad y realizar intervenciones terapéuticas para prevenir su aparición. Los sujetos fueron aleatorizados a tres grupos: insulina oral, bajas dosis de insulina subcutánea 2 veces al día, y observación. Sin embargo el estudio no demostró diferencias significativas entre el grupo de pacientes de intervención contra los controles³¹. Estudios similares con insulina intranasal se están llevando a cabo, y han demostrado efectos inmuno-moduladores en humanos, y se está a la espera de los resultados de fase II, para determinar la eficacia. Igualmente hay estudios en progreso con GAD 65, que en dos estudios uno con adultos y diabetes autoinmune latente del adulto, y otro en niños han demostrado aumento en los niveles de péptido C y la inducción de células T reguladoras, los resultados completos están por ser publicados³¹.

Transplante páncreas y células beta

El reemplazo de células beta ya sea por transplante completo de páncreas o transplante de islotes con el fin de reestablecer la secreción endógena de insulina, se ha convertido en una terapia promisoriosa. Tiene la ventaja sobre la terapia convencional de insulina exógena, de mejorar el control glicémico y la potencial ventaja de la independencia de insulina. Desde la introducción de inmunosupresores con menor toxicidad para la célula beta, y mejores técnicas para cultivar un número adecuado de células beta viables, el porcentaje de éxito del transplante de islotes ha mejorado considerablemente; sin embargo la independencia de insulina a 5 años en un estudio de 65 pacientes se logró en solo 7.5% de ellos³², lo que indica la necesidad de mayores avances en la preservación de la célula beta. Ante la falta de estudios aleatorizados controlados, el transplante de islotes o páncreas, no se puede establecer como una terapia apropiada para todos los pacientes diabéticos tipo 1; en la actualidad la indicación para transplante de células beta, es la presencia de hipoglicemias inadvertidas severas, que no se pueden controlar con terapia adecuada de insulina. Pero aun en estos casos se debe considerar como una terapia experimental.

El transplante con células madre está ganando importancia actualmente, como una potencial medida para la insulino-independencia; sin embargo se requieren altas dosis de inmunosupresores para asegurar una mejor respuesta a esta terapia, por otro lado no existe datos a largo plazo de su eficacia y seguridad y solo pequeños grupos de pacientes con reciente diagnóstico de diabetes tipo 1 han sido estudiados hasta el momento^{33, 34}.

Conclusiones

La diabetes tipo 1 es una enfermedad crónica frecuente en pediatría, y si bien es cierto con el pasar de los años se han logrado avances en el entendimiento de la fisiopatología y los factores genéticos de la enfermedad, así como en el tratamiento aun hay muchos aspectos por elucidar con respecto a esta enfermedad.

En la actualidad para lograr un éxito en el control de la enfermedad es de vital importancia la educación del paciente y su familia, deben entender todos los aspectos de la enfermedad, incluyendo las complicaciones agudas y crónicas. Se deben conocer los detalles de la acción de la insulina, ajustes de la dosis, técnicas de inyección, entre otros aspectos. La educación nutricional es también de mucha importancia, la implementación de planes

nutricionales debe estar acorde a la edad del niño, al nivel educativo y cultural de la familia y debe ser revisada constantemente.

La responsabilidad para el autocuidado de la diabetes debe ser transferida gradualmente de los padres al adolescente cuando este muestra capacidad de tomar su propio control, una transferencia prematura puede predisponer a un mal control.

Desde el punto de vista del equipo de salud, el control de la diabetes debe ser multidisciplinario, considerando el entorno familiar del niño y la realidad cultural en la que se desenvuelve él y su familia. Debe involucrar disciplinas como endocrinología pediátrica, enfermería con entrenamiento en diabetes, psicología, nutrición, trabajo social; con el fin de que la educación en diabetes sea lo más completa posible y abarque todos los aspectos del individuo.

Con respecto a las nuevas terapias para la diabetes tipo 1 que están disponibles o están en investigación es posible que con un mejor entendimiento de los mecanismos moleculares, médicos y psicosociales involucrados en la enfermedad, mayores avances en el tratamiento de niños con todas las formas de diabetes se logren en el futuro. Mientras tanto todos los esfuerzos deben enfocarse para investigar los potenciales beneficios a largo plazo que estas nuevas terapias pueden traer a los niños diabéticos.

Referencias

1. Cooke DW, Plotnick L. Type 1 Diabetes Mellitus in Pediatrics. *Pediatr Rev* 2008; 29: 374-385.
2. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 3-12.
3. Calzada LD, et al. Epidemiología de la DM1D en menores de 15 años en Costa Rica. *Boletín Asociación Latinoamericana de Diabetes ALAD* 2001, 9: 54-59.
4. Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence - what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 6-14.
5. Eizirik DL, Colli ML, Ortis F. The role of inflammation in insulinitis and β -cell loss in type 1 diabetes. *Nat. Rev. Endocrinol* 2009; 5: 219-226.
6. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 2010; 464: 1293-1300.
7. Mathieu C, Badenhop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 261-267.
8. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A and Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1247-1257.

9. Couper J, Donaghue KC. Phases of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 13-16.
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes- 2010- Position Statement. *Diabetes Care* 2010; 33: S11- S61.
11. Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32: S1-S201.
12. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352:174-183.
13. Tapia Ceballos L. Nuevas insulinas. Actualización. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70: 65-71.
14. 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- 986.
15. Rachmiel M, Perlman K, Daneman D. Insulin Analogues in Children and Teens with Type 1 Diabetes: Advantages and Caveats. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 1651-1675.
16. Bangstad HJ, Danneb T, Deebc L, Jarosz-Chobotd P, Utakamie T, Henasf R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 82-99.
17. Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. An update on the long-acting insulin analogue glargine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006, 99: 1-11.
18. 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- 853.
19. Rewersa M, Pihokerb C, Donaghue K, Hanasd R, Switfe P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 71-81.
20. Smart C, Aslander-van Vliet E, Waldron S. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 100-117.
21. American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: S36- S46.
22. Kawamura T. The importance of carbohydrate counting in the treatment of children with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 57-62.
23. Robertson K, Adolfsson P, Riddell M, Scheiner G, Hanas R. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 154-168.
24. Weltman NY, Saliba SA, Barrett EJ, Weltman A. The use of exercise in the management of type 1 and type 2 diabetes. *Clin Sports Med* 2009; 28: 423-439.
25. Kamboj MK, Draznin MB. Office Management of the adolescent with Diabetes Mellitus. *Prim Care Clin Office Pract* 2006; 33: 581-602.
26. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, Rosenbloom A, Sperling M, Hanas R. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 118-133.
27. P C B Sundaram, E Day, J M W Kirk. Delayed diagnosis in type 1 diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 2009; 94: 151-152.
28. Bismuth E, Laffel L. Can we prevent diabetic ketoacidosis in children? *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 24-33.
29. Gallego PH, Wiltshire E, Donaghue KC. Identifying children at particular risk of long-term complications. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 40-48.
30. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 195-203.
31. Waldron-Lynch F, Herold KC. Advances in Type 1 Diabetes Therapeutics : Immunomodulation and beta - Cell Salvage. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009; 38: 303-317.
32. Corrêa-Giannella ML, Raposo de Amaral AS. Pancreatic islet transplantation. *Diabetol Metab Syndr* 2009; 21: 1-9.
33. Danne T, Lange K, Kordonouri O. New developments in the treatment of type 1 diabetes in children. *Arch Dis Child* 2007; 92: 1015-1019.
34. Voltarelli JC, Couri C, Stracieri A, Oliveira MC, Moraes DA, Pieroni F, et al. Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2007; 297: 1568-1576.