

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Órgano de expresión de la Sociedad Española de
 Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría



NÚMERO MONOGRÁFICO

“Diabetes (I)”

Sumario

- INTRODUCCIÓN
- 209 Necesidad de un número monográfico sobre diabetes en la edad pediátrica
R. Barrio Castellanos
- 236 Diabetes tipo 1 y trastornos del comportamiento alimentario
M.T. Muñoz-Calvo, L. Arguinzoniz
- ORIGINALES
- 211 Alteración hidrocarbonada en la fibrosis quística
R. Barrio Castellanos, M. Martín-Frías
- 244 Diabetes tipo 1 y calidad de vida relacionada con la salud en niños y adolescentes
A. Carcavilla Urquí
- 218 Utilidad del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina en la edad pediátrica
E. Colino Alcol
- 251 CRÍTICA DE LIBROS
- 225 Utilidad de la monitorización continua de glucosa en el tratamiento de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica
P. Ros Pérez
- 252 NOTICIAS

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Julio-Agosto 2010

Volumen 66 - Número 4

DIRECTOR

Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO

A.E. Cedrato (Buenos Aires)
N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)
J. Salazar de Sousa (Lisboa)
J.F. Sotos (Columbus)

CONSEJO DE REDACCIÓN

Milagros Alonso Blanco
Juan M Aparicio Meix
Julio Ardura Fernández
Josep Argemí Renom
Jesús Argente Oliver
Javier Arístegui Fernández
Raquel Barrio Castellanos
Emilio Blesa Sánchez
Josep Boix i Ochoa
Luis Boné Sandoval
Augusto Borderas Gaztambide
Juan Brines Solanes
Cristina Camarero Salces
Ramón Cañete Estrada
Antonio Carrascosa Lezcano
Enrique Casado de Frías
Juan Casado Flores
Manuel Castro Gago
Manuel Cobo Barroso
Joaquín Colomer Sala
Manuel Crespo Hernández
Manuel Cruz Hernández
Alfonso Delgado Rubio
Ángel Ferrández Longás
José Ferris Tortajada
Manuel Fontoira Suris
Jesús Fleta Zaragozano
José M^a Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez
José González Hachero

Javier González de Dios
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
Federico Martinón Sánchez
José M^a Martinón Sánchez
Luis A Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Ángel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José M^a Pérez-González
Juan Luis Pérez Navero
Jesús Pérez Rodríguez
Joaquín Plaza Montero
Manuel Pombo Arias
Antonio Queizán de la Fuente
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J Ruza Tarrío
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Adolfo Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

CONSEJO EDITORIAL

Presidente

José Peña Guitián

Vocales

Alfredo Blanco Quirós
Emilio Borrajo Guadarrama
Manuel Bueno Sánchez
Cipriano Canosa Martínez
Juan José Cardesa García
Eduardo Domenech Martínez
Miguel García Fuentes
Manuel Hernández Rodríguez
Rafael Jiménez González
Juan Antonio Molina Font
Manuel Moya Benavent
José Quero Jiménez
Juan Rodríguez Soriano
Armando Romanos Lezcano
Rafael Tojo Sierra
Alberto Valls Sánchez de la Puerta
Ignacio Villa Elízaga

© 2010 ERGON
Arboleda, 1. 28221 Majadahonda
<http://www.ergon.es>

Soporte Válido: 111-R-CM
ISSN 0034-947X
Depósito Legal Z. 27-1958
Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

Periodicidad
6 números al año

Suscripción anual
Profesionales 68,97 €; Instituciones: 114,58 €; Extranjero 125,19 €;
MIR y estudiantes 58,35 €; Canarias profesionales: 66,32 €.

Suscripciones
ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 31. suscripciones@ergon.es

Correspondencia Científica
ERGON. Revista Española de Pediatría.
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)
carmen.rodriguez@ergon.es

NÚMERO MONOGRÁFICO

“Diabetes (I)”

Sumario

INTRODUCCIÓN

- 209 Necesidad de un número monográfico sobre diabetes en la edad pediátrica
R. Barrio Castellanos

ORIGINALES

- 211 Alteración hidrocarbonada en la fibrosis quística
R. Barrio Castellanos, M. Martín-Frías
- 218 Utilidad del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina en la edad pediátrica
E. Colino Alcol
- 225 Utilidad de la monitorización continua de glucosa en el tratamiento de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica
P. Ros Pérez
- 236 Diabetes tipo 1 y trastornos del comportamiento alimentario
M.T. Muñoz-Calvo, L. Arguinzoniz
- 244 Diabetes tipo 1 y calidad de vida relacionada con la salud en niños y adolescentes
A. Carcavilla Urquí

- 251 CRÍTICA DE LIBROS

- 252 NOTICIAS

MONOGRAPHIC ISSUE

“Diabetes (I)”

Contents

INTRODUCTION

- 209 Need for a monographic issue on diabetes in the pediatric age
R. Barrio Castellanos

ORIGINALS

- 211 Hydrocarbonate alteration in cystic fibrosis
R. Barrio Castellanos, M. Martín-Frías
- 218 Utility of treatment with continuous subcutaneous insulin infusion in the pediatric age
E. Colino Alcol
- 225 Utility of continuous glucose monitoring in the treatment of type 1 diabetes in the pediatric age
P. Ros Pérez
- 236 Type 1 diabetes and eating behavior disorders
M.T. Muñoz-Calvo, L. Arguinzoniz
- 244 Type 1 diabetes and quality of life related with health in children and adolescents
A. Carcavilla Urquí

- 251 BOOKS

- 252 NEWS

Necesidad de un número monográfico sobre diabetes en la edad pediátrica

R. Barrio Castellanos

Diabetólogo Pediatra

La diabetes se ha convertido en las últimas décadas en la enfermedad endocrinológica más frecuente en la edad pediátrica. Aunque existen distintos tipos de diabetes, la diabetes tipo 1A autoinmune sigue siendo la más prevalente y por ello a la que se va a dedicar la casi totalidad de este número monográfico. También hemos querido abordar la diabetes relacionada con fibrosis quística, que es una patología que cada vez vemos con mayor frecuencia por la mayor supervivencia de estos pacientes debido a la mejoría en el tratamiento de la enfermedad de base y que tiene aspectos de diagnóstico y tratamiento muy específicos.

En la diabetes tipo 1 nos ha parecido importante evaluar aspectos con frecuencia menos abordados y que inciden mucho en la calidad de vida de esta población. Para ello hemos contado con profesionales expertos en cada uno de los temas, con alto nivel de conocimientos y de experiencia clínica. A ellos quiero agradecer el esfuerzo desinteresado de dedicar parte de su tiempo a transmitirnos sus conocimientos y su entusiasmo. Dada la amplitud de los temas analizados, hemos creído conveniente repartirlo en dos números.

Además de las novedades en el tratamiento farmacológico, como la utilización de las bombas de insulina y los nuevos métodos de control glucémico mediante la mo-

nitorización continua de glucosa, nos ha parecido importante tratar con profundidad alteraciones asociadas a la diabetes, como son el hiperandrogenismo en la adolescentes, la alteración de la función pulmonar, la asociación de otras patología autoinmunes y los factores de riesgo cardiovascular. Finalmente, creo que en la actualidad es indispensable, cuando hablamos de población pediátrica con diabetes, desentrañar las características y posibilidades de abordaje de los trastornos de la conducta alimentaria tan prevalente en adolescentes con diabetes. Los aspectos de calidad de vida relacionada con la salud es imprescindible que sean analizados siempre que tratemos del abordaje de la diabetes. El Dr. Carcavilla apunta en su artículo “que la inclusión de cuestionarios de calidad de vida en nuestra práctica clínica es un objetivo deseable para mejorar la salud de nuestros pacientes, entendida como un concepto más amplio que la dimensión física de bienestar”.

Deseo que este número monográfico sea de utilidad a la comunidad científica y despierte nuevos intereses no solo en los profesionales dedicados a la atención de la población pediátrica con diabetes, sino también a la administración que debe ayudar a cubrir todas las necesidades sanitarias y psicosociales de esta población.

Alteración hidrocarbonada en la fibrosis quística

R. Barrio Castellanos, M. Martín-Frías

Unidad de Diabetes Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

La alteración del metabolismo hidrocarbonado es una complicación frecuente e importante de la Fibrosis Quística. Se expresa, en general, al final de la segunda década de la vida y llega a afectar a más del 50% de los pacientes mayores de 30 años. Su desarrollo incrementa la morbilidad (disminución de la función pulmonar, aumento de las infecciones y pérdida ponderal) y la mortalidad. La causa fundamental es la insulinopenia, aunque también interviene la insulino resistencia. El diagnóstico se basa en la sobrecarga oral de glucosa, que debe hacerse anualmente a partir de la pubertad debido a que durante mucho tiempo se mantienen niveles normales de glucemia en ayunas. La monitorización continua de glucosa puede ayudar a un diagnóstico y tratamiento más precoz. El tratamiento se basa en el aporte de insulina rápida preprandial adaptado a la ingesta y, cuando existe hiperglucemia en ayunas, se precisa añadir un análogo de insulina de acción prolongada.

Palabras clave: Fibrosis quística; Diabetes relacionada con fibrosis quística (DRFQ); Resistencia a la insulina; Sobrecarga oral de glucosa; Monitorización continua de glucosa.

ABSTRACT

Cystic fibrosis-related diabetes mellitus (CFRD) is the leading comorbidity reported in Cystic Fibrosis (CF), its prevalence increases with age. More than 50% of patients with CF have diabetes by age 30 years. CFRD is associated with increased mortality rates with accelerated deterioration of lung function and nutritional status. The cause of CFRD is believed to be the result of pancreatic islet dysfunction

caused by inflammation and fibrosis as a consequence of viscid exocrine secretions. Loss of insulin-producing β cells in the pancreas leads to a progressive insulinopenia. On the other hand, patients with CFRD have also been reported to have peripheral insulin resistance. There is often a long and asymptomatic prediabetic period of up to 4 years before CFRD is detected. Oral glucose tolerance testing is currently the most sensitive method for detecting CFRD. However, the continuous glucose monitoring system is a new tool that is accurate to detect more glucose fluctuations. When pharmacological treatment is indicated, insulin therapy is the first choice. Initially, short-acting insulin with meals, and when fasting hyperglycemia appears a long acting insulin analog should be added.

Key words: Cystic fibrosis; Cystic fibrosis related diabetes (CFRD); Insulin resistance; Oral glucose tolerance test; Continuous glucose monitoring system..

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad letal, autosómica recesiva, más frecuente en la población caucásica, afectando a 1 de cada 2.500 recién nacidos vivos. Es una enfermedad multiorgánica, implicando, entre otros órganos, al páncreas⁽¹⁾.

Cerca del 90% de los pacientes con FQ tienen insuficiencia pancreática exocrina que es determinada por el tipo de mutación del gen CFRT⁽²⁾. La insuficiencia pancreática exocrina es requerida para el desarrollo de diabetes en FQ, aunque hay excepciones⁽³⁾. La alteración del metabolismo hidrocarbonado, que puede evolucionar hasta diabetes (Diabetes Relacionada con FQ [DRFQ]), es la comorbilidad más frecuente y se asocia a un incremento en la morbi-mortalidad⁽⁴⁾. La alteración hidrocarbonada (AH) suele manifestarse al final de la segunda década de la vida, llegando a afectar a más del 50% de los pacientes a los 30 años⁽⁵⁾.

Correspondencia: Dra. Raquel Barrio Castellanos. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Unidad de Diabetes Pediátrica. Servicio de Pediatría. Ctra. Colmenar, km 9,1. 28034 Madrid
E-mail: rbarrio.hrc@salud.madrid.org

El aumento en la expectativa de vida, debido a los avances en el tratamiento, ha llevado a un incremento en el número de adolescentes y adultos con FQ que presentan AH.

Dos factores son necesarios para la expresión de la diabetes, la edad y la presencia de insuficiencia pancreática exocrina. Ya que la mayoría de las personas con FQ tiene insuficiencia pancreática exocrina y no todos desarrollan AH se postula la existencia de un segundo factor etiológico que pueda determinar el riesgo individual para desarrollarla.

La AH suele asociarse con un deterioro clínico (disminución de la función pulmonar y/o empeoramiento del estado nutricional)⁽⁶⁾ por lo que es importante su diagnóstico y tratamiento precoz⁽⁷⁾. Para el despistaje se aconseja la realización anual de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) a partir de la pubertad^(8,9).

PREVALENCIA

La prevalencia referida de AH en FQ depende del tipo de despistaje realizado y de los criterios de diagnósticos utilizados.

Ya en 1962 Rosan y cols. establecieron que la diabetes era una complicación tardía de la FQ⁽¹⁰⁾. La prevalencia ha ido aumentando con los años con diferencias entre los distintos centros, ello se debe a la distinta edad de la población controlada y, sobre todo, a lo estricto que se sea en su búsqueda y diagnóstico. En Dinamarca, Lang y cols⁽⁵⁾ en un estudio prospectivo a 5 años, con despistaje mediante SOG, evidenciaron DRFQ en el 24% de los pacientes a la edad de 20 años y en el 76% a la edad de 30 años. En nuestra experiencia⁽⁷⁾, en un estudio realizado también con SOG en 50 pacientes con edad media de 20,7 años, encontramos: tolerancia normal a la glucosa (TNG) en el 62%, alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) en el 20%, DRFQ sin hiperglucemia en ayunas en el 10% y DRFQ con hiperglucemia en ayunas en el 8% de los pacientes. El estudio realizado por Elder y cols⁽¹¹⁾ en población pediátrica con FQ sin historia previa de diabetes (edad 15 ± 3,7 años) puso de manifiesto que ya el 38% presentaban alteración hidrocarbonada: 43% ATG, 29% alteración de la glucemia en ayunas (AGA), 14% ATG/AGA y 14% DRFQ. Moran y cols⁽¹²⁾, en el seguimiento de 527 pacientes seguidos en el Centro de Fibrosis Quística de la Universidad de Minnesota desde 1992 a 2008, evidencian la presencia de DRFQ en el 2% de los niños, en el 19% de los adolescentes, en el 40% de los mayores de 20 años y el 45-50% de los mayores de 30 años. Constatan que en los más jóvenes predomina la DRFQ sin hiperglucemia en ayunas y que la presencia de hiperglucemia en ayunas aumenta con la edad.

GENÉTICA DE LA DRFQ

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva y resulta de la mutación en ambos alelos del gen que codifica para la proteína reguladora de la conducción transmembrana

de la FQ (CFTR) llevando a una disfunción del canal del cloro. La DRFQ suele ocurrir en los sujetos con FQ con mutaciones severas, y en todos ellos, en general, se asocia una insuficiencia pancreática exocrina.

Se han identificado más de 1.000 mutaciones en el gen CFTR. La mutaciones severas, entre ellas la encontrada con más frecuencia (la $\Delta F508$, identificada en el 60-70% de los sujetos), asocian una forma severa de insuficiencia pancreática exocrina con riesgo incrementado de diabetes⁽¹³⁾.

Otras mutaciones, además de las de CFTR, confieren un riesgo diferencial para diabetes. Esta asunción se basa en que solo una parte de pacientes con igual genotipo del gen CFTR tienen diabetes y que la concordancia para diabetes es sustancialmente más alta en gemelos monocigotos que en dicigotos o en hermanos con FQ⁽¹⁴⁾. La interacción entre mutaciones genéticas del CFTR, genes modificadores y factores ambientales contribuyen a la gran variabilidad fenotípica y gravedad de la enfermedad⁽¹⁵⁾.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DRFQ

Aún no se conoce bien la causa de la DRFQ. Algunos autores⁽¹⁶⁾ proponen que la diabetes no sea considerada como una complicación sino como una manifestación paralela e independiente de la FQ. Si se considera así, la búsqueda de su etiología debería dirigirse hacia las mutaciones del gen CFTR, que es el gen alterado en esta enfermedad. Hay que señalar que el islote pancreático es el tejido que expresa los niveles más altos de CFTR, incluso mayores que los del páncreas global⁽¹⁷⁾.

En la DRFQ están implicados, en grado variable, el déficit en la producción de insulina y la insulino resistencia (IR). En su expresividad clínica intervienen, entre otros factores: la malnutrición, las infecciones agudas y crónicas, el déficit de glucagón, el tratamiento esteroideo, el incremento del gasto energético, la malabsorción, la alteración de la función hepática y la pubertad.

Existen pocas dudas de que en la DRFQ existe, de manera predominante, una alteración de la célula β que lleva a insulinoopenia, posiblemente secundaria a la fibrosis del páncreas. Esta conduce a una atrofia acinar que se asocia a una infiltración progresiva por células grasas. Sin embargo, el examen histológico del páncreas en la autopsia de estos pacientes, además de demostrar una disminución de la masa de células β , evidencia un aumento o un mantenimiento de las células α productoras de glucagón y de las células δ productoras de somatostatina, lo que no puede ser explicado por la fibrosis. Por otro lado, se ha encontrado una disminución en el número de células β tanto en los pacientes FQ con diabetes como sin ella, pero cuando existe diabetes hay una mayor variabilidad en el tamaño de los islotes comparado con el páncreas de los sujetos FQ sin diabetes y en los controles. Estudios recientes han identificado también la presencia de sustancia amiloide en los islotes de los pa-

cientes con diabetes semejante al que se encuentra en la diabetes tipo 2, aunque su implicación patogénica no está clara. Mutaciones en el CFTR que alteran el pH intracelular pueden predisponer a la agregación intracelular de sustancia amiloide dentro de los islotes⁽¹⁸⁾.

La alteración pancreática es progresiva y el déficit de insulina no se hace evidente hasta que ha disminuido de manera importante su producción⁽¹⁹⁾. La secreción basal de insulina está inicialmente preservada con una disminución de su respuesta ante estímulos, con ausencia de la primera fase de la secreción de insulina en la mayoría de los individuos con FQ. El pico de respuesta está retrasado tanto ante la SOG como la intravenosa, incluso mientras se mantiene la normalidad del metabolismo hidrocarbonado⁽⁷⁾. Cuando la secreción de insulina va declinando aparece la hiperglucemia posprandial y posteriormente la hiperglucemia en ayunas. El incremento rápido de glucosa posprandial se acompaña de una respuesta de insulina retrasada y prolongada que puede ser causante de que el paciente pueda presentar síntomas tanto de hiper como de hipoglucemia⁽²⁰⁾.

También existe una disminución de la secreción de glucagón y de polipéptido pancreático. El glucagón eleva los niveles de glucosa en sangre, por lo que su respuesta disminuida en FQ puede explicar que, aún en presencia de acusada insulinopenia, los pacientes con FQ puedan no manifestar la diabetes.

Todavía no está totalmente clarificada la contribución de la IR en la AH de la FQ. Es posible que la insulinopenia siga a un periodo de requerimientos incrementados de insulina o que ambas circunstancias se asocien en el tiempo en el mismo paciente. Todos los estudios han evidenciado un incremento de la IR en los pacientes con DRFQ pero solo algunos han encontrado esta resistencia en los pacientes con ATG o con TNG. Moran y cols⁽²¹⁾, en estudios mediante la técnica del clamp euglucémico-hiperinsulinémico, han observado una sensibilidad normal a la insulina, tanto periférica como hepática, en los sujetos FQ con TNG pero reducida en aquellos con AH. Otros autores como Hardin y cols⁽²²⁾ encuentran un incremento de la IR en todos los individuos con FQ, fuera cual fuese el estado del metabolismo hidrocarbonado. Las patologías asociadas a inflamación crónica, como ocurre en la FQ, se asocian a IR que parece ser mediada por citoquinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleukina (IL) 1, IL-6 e IL-8. Recientemente, se han descrito los mecanismos moleculares de la IR mediados por citoquinas proinflamatorias. La IR presente en los pacientes con FQ se ha asociado con una elevación de los ácidos grasos libres, con un incremento del TNF- α y con una alteración del transportador de glucosa GLUT 4 en el músculo esquelético⁽²³⁾. Aún no se conoce el papel que pueden jugar la adiponectina, el PPAR-gamma y la IGF1-IGFBP en la IR en esta patología. Recientemente, se ha demostrado que los niveles bajos de IGF1 se asocian a menudo con IR.

En general, el declinar progresivo en la función de la célula β parece preceder a la AH en la FQ. Inicialmente, la sensibilidad periférica a la insulina en algunos pacientes se incrementa, pero con el deterioro de la tolerancia a la glucosa se hace evidente la resistencia, exacerbada por la hiperglucemia, las infecciones intercurrentes y el tratamiento esteroideo. Los diferentes resultados pueden deberse al distinto grado de inflamación aguda y crónica que presenten y a las distintas técnicas de estudio empleadas⁽²⁴⁾. Dada la deficiente función de la célula β en pacientes con FQ, pequeñas reducciones en la sensibilidad a la insulina pueden ser importantes para desencadenar la alteración hidrocarbonada.

En resumen, los principales factores de riesgo asociados con el desarrollo de DRFQ son el incremento de la edad, el género femenino, la existencia de insuficiencia pancreática exocrina, la homocigosidad de la mutación $\Delta F508$, las infecciones pulmonares, el tratamiento esteroideo, el requerimiento de nutrición enteral o parenteral y el embarazo.

CLÍNICA DE LA DRFQ

La evolución clínica es insidiosa, por lo que la AH puede ser asintomática durante años y manifestarse en situaciones en las que se incrementa la IR. Inicialmente existe hiperglucemia posprandial que evoluciona a hiperglucemia en ayunas. A veces la hiperglucemia solo se manifiesta en periodos de stress. La cetoacidosis diabética es rara, posiblemente debido a la persistencia de secreción endógena de insulina o porque la secreción de glucagón también está alterada.

La clínica cardinal de diabetes es rara, en la experiencia danesa solo el 33% de los pacientes diagnosticados de DRFQ tenían síntomas⁽²⁵⁾. Con frecuencia existen manifestaciones inespecíficas como fallo nutricional, retraso de crecimiento y/o de la pubertad y empeoramiento de la función pulmonar⁽²⁶⁾. Se ha demostrado un efecto adverso de la diabetes sobre la homeostasis proteica llevando a pérdida de masa magra⁽²⁷⁾ y también se ha descrito una supresión defectuosa de la lipólisis inducida por la insulina en pacientes con FQ estable pero con alteración hidrocarbonada, hecho que puede tener un impacto negativo en la salud y estado nutricional de estos pacientes⁽²⁸⁾.

En la expresividad clínica intervienen, entre otros factores, la malnutrición, las infecciones, el tratamiento esteroideo, el incremento del gasto energético, el déficit de glucagón, la malabsorción, la alteración de la función hepática y la pubertad. Dado que muchos de estos factores fluctúan, la tolerancia hidrocarbonada también puede fluctuar en el tiempo.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En general, para un diagnóstico precoz, se requiere realizar una SOG ya que la glucemia en ayunas y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) no son suficientemente precisas. La HbA1c tiene poca sensibilidad, y en hasta el 70% de los pacientes con DRFQ es normal al diagnóstico. Esto es, pro-

bablemente, debido a una vida media de los hemáties más corta en los sujetos FQ, lo que llevaría a niveles más bajos de HbA1c para el mismo grado de hiperglucemia. La HbA1c subestima la glucemia global en pacientes FQ sin diabetes comparado con la población control sin FQ⁽²⁹⁾.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 1997 incluye la DRFQ en el grupo de otros tipos específicos de diabetes secundarios a enfermedades del páncreas exocrino. Para el diagnóstico de la AH en la FQ se han adoptado los mismos criterios utilizados por la ADA para el diagnóstico de diabetes en la población general a pesar de que Dobson y cols⁽²⁹⁾, entre otros autores, encuentran que los pacientes con FQ con normalidad de glucemia en ayunas y a las 2 horas de una SOG tienen niveles considerablemente más elevados de glucemia a los 30, 60 y 90 minutos que los sujetos sin FQ con los mismos valores basales y a las 2 horas. Estas alteraciones, cuando superan los 200 mg/dl, se incluyen como “alteración indeterminada de la glucosa”. Es decir, hay evidencia de que los criterios habitualmente utilizados para valorar la SOG cuando se aplican a los sujetos con FQ pueden ignorar episodios de hiperglucemia. Por ello, se propone la búsqueda de otros métodos que definan la deficiencia insulínica diferentes de la hiperglucemia.

Se considera una TNG en la población general una glucemia en ayunas inferior a 100 mg/dl y a las 2 horas inferior a 140 mg/dl. En la FQ podemos encontrar:

Alteración de la glucemia en ayunas (AGA)

- Glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl con glucemia a las 2 horas <140 mg/dl. Este grupo tiene poca incidencia en la FQ ya que antes de que exista hiperglucemia en ayunas se altera la respuesta glucémica posingesta por mantener durante mucho tiempo una suficiente secreción basal de insulina.

Alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG):

- Glucemia en ayunas < 100 mg/dl y a las 2 horas entre 140 y 199 mg/dl.

DRFQ sin hiperglucemia en ayunas:

- Glucemia en ayunas <126 mg/dl y a las 2 horas \geq 200 mg/dl.

DRFQ con hiperglucemia en ayunas:

- Glucemia en ayunas \geq 126 mg/dl y a las 2 horas \geq 200 mg/dl.

La separación de la DRFQ con y sin hiperglucemia en ayunas se basa en los datos que indican que el pronóstico es diferente en estos dos grupos⁽³⁰⁾.

Alteración indeterminada de la glucosa

- Glucemias \geq 200 mg/dl a los 30, 60, 90 minutos de una SOG con glucemia basal y 2 horas normales.

Las AH pueden ser constantes o intermitentes coincidiendo con infecciones, estrés o administración de esteroides. Por todo ello, asignar una categoría diagnóstica específica en los pacientes con FQ es complicado ya que la tolerancia a la glucosa y la IR son a menudo variables en el tiempo en un sujeto con FQ.

Dada la rareza de la DRFQ en la primera década de la vida, cuando ésta se manifiesta a estas edades tempranas hay que descartar que no se trate de una DM tipo 1 determinando auto-anticuerpos pancreáticos.

DESPISTAJE DE LA ALTERACIÓN HIDROCARBONADA

Es importante identificar a que pacientes hacer el despistaje antes de que aparezcan los síntomas de diabetes, pues éstos suelen ser insidiosos. Como ya hemos apuntado, la HbA1c no sirve para el diagnóstico de DRFQ.

Las aproximaciones al despistaje de las AH difieren entre Europa y USA. En USA utilizan la realización de glucemia al azar o en ayunas; con ello se pierde un número elevado de pacientes con ATG o DRFQ sin hiperglucemia en ayunas. Como en Europa⁽²⁵⁾, en España, desde el año 2002 en el que se realizó una Conferencia Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones hidrocarbonadas en el FQ⁽⁸⁾, se realiza el despistaje anual mediante la SOG en los mayores de 10 años con insuficiencia pancreática exocrina asociada y siempre que hayan iniciado la pubertad. También está indicada la realización de una SOG en ciertas circunstancias⁽³¹⁾ como la existencia de síntomas osmóticos inexplicables, la incapacidad de ganar o mantener peso a pesar de una óptima nutrición, la presencia de un crecimiento deficiente o retraso puberal, cuando se planifica un embarazo o si ya está embarazada a las 10 semanas del mismo y en todo paciente que vaya a entrar en un protocolo de investigación clínica.

Hoy los sistemas de monitorización continua de glucosa intersticial (CGMS) permiten evidenciar las excursiones glucémicas que antes se perdían con los métodos de estudios convencionales y con la SOG⁽³²⁻³⁵⁾. Este método permite plantearse una actitud terapéutica más precoz. La utilidad del CGMS ha sido demostrada en niños y adolescentes con FQ⁽³⁵⁾. La utilización conjunta de SOG y CGMS puede ayudar al diagnóstico precoz de DRFQ. La identificación de la AH antes de que se hayan perdido la mayoría de las células β puede ser beneficiosa, pues la terapia precoz con insulina mejora la función pulmonar y reduce el número de infecciones agudas respiratorias.

Si la SOG resulta normal o límite y se sospecha diabetes basado en síntomas clínicos, la monitorización domiciliaria de glucemia capilar pre y 2 horas posprandial y a la mitad de la noche (si tiene alimentación enteral continua) o la implantación de un CGMS pueden dar información adicional.

El estudio de la AH se plantea diferente en el paciente ambulatorio y en el hospitalizado⁽¹⁷⁾. En el ambulatorio se realizará anualmente una SOG para definir las categorías de AH. Durante la hospitalización, a todos los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina y con edades superiores a 10 años, hay que realizar glucemias capilares esporádicas los primeros días del ingreso. Si la glucemia es < 126 mg/dl, hay que realizar glucemia en ayunas y a las 2 horas de la ingesta. Si ambas son normales no son necesarias más determinaciones. Hay que volver a hacer monitorización de la glucemia si cambia la situación clínica o si comienza un tratamiento esteroideo o nutrición concentrada. Si la glucemia en ayunas es ≥ 126 mg/dl debe repetirse a la mañana siguiente y si ésta persiste más de 48 horas debe comenzarse el tratamiento insulínico. Si la glucemia en ayunas es < 126 mg/dl pero a las 2 horas es superior a 200 mg/dl hay que considerar tratamiento insulínico, igual que si ambas son patológicas.

INFLUENCIA DE LA DIABETES EN LA EVOLUCIÓN DE LA FQ

Hay evidencia de que la presencia de diabetes lleva a un incremento en la morbilidad y mortalidad⁽³⁷⁾. Al contrario que la población general, los pacientes con DRFQ no tienen riesgo de enfermedad aterosclerótica cardiovascular y la muerte en ellos ocurre por enfermedad inflamatoria crónica pulmonar. La función pulmonar y el estado nutricional están íntimamente ligados y éste es peor en pacientes FQ con diabetes que en los que no la tienen⁽³⁶⁾. Se postula que esto es una consecuencia de efecto catabólico del déficit de insulina combinado con los efectos proinflamatorios de la hiperglucemia.

En 1988 Finkelstein y cols.⁽³⁷⁾ observaron que la supervivencia a los 30 años era menor en los sujetos FQ con diabetes *vs* los que no tenían diabetes (25% *vs* 60%). En el Registro Anual de la Fundación de Fibrosis Quística Americana en 1998 se evidenció que la existencia de diabetes en los pacientes con FQ incrementaba la mortalidad en seis veces⁽³⁸⁾. Estudios recientes han confirmado que la diabetes en los FQ es un determinante importante de enfermedad pulmonar severa y menor supervivencia⁽³⁹⁾. Datos recientes de Moran y cols.⁽¹²⁾ han evidenciado que en los últimos años ha disminuido la diferencia en mortalidad entre los pacientes con FQ con y sin DRFQ y que ha desaparecido la diferencia de mortalidad entre sexos. Se piensa que esto es debido a un diagnóstico más precoz de la diabetes y a un tratamiento más agresivo.

La insulina es muy importante para la síntesis de grasa y proteica, así como para el metabolismo de los hidratos de carbono, por lo que el déficit de insulina lleva a un estado catabólico. Hasta ahora la respuesta a la SOG se ha utilizado como criterio para la introducción del tratamiento insulínico, sin embargo, es posible que la evidencia de la falta de la acción anabólica de la insulina en el metabolismo proteico y

lipídico sea clínicamente más relevante que el control glucémico como indicador de la necesidad de instaurar tratamiento insulínico temprano⁽²⁴⁾. Se ha demostrado que el tratamiento con insulina revierte el declinar del índice de masa corporal (IMC) y el deterioro de la función pulmonar que preceden al diagnóstico de la diabetes^(7,40).

TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES HIDROCARBONADAS EN FQ

El tratamiento de la diabetes mejora el estado nutricional y la función pulmonar. Los objetivos del tratamiento son conseguir la práctica normalización de la glucemia y aportar la máxima cantidad de insulina tolerable, sin producir hipoglucemia, para maximizar los efectos anabólicos de la insulina. Además del manejo de la hiperglucemia y la prevención de la hipoglucemia hay que optimizar el estado nutricional y conseguir una buena adaptación emocional y social.

Todavía no se ha establecido los beneficios del tratamiento insulínico en los estadios pre-diabéticos⁽⁴¹⁾; se necesitan más estudios para determinar el tratamiento más adecuado en estas fases iniciales de la AH. En la ATG hay que repartir la ingesta de hidratos de carbono a lo largo del día y monitorizar las glucemias ante enfermedad intercurrente o tratamiento esteroideo por el riesgo de progresión a diabetes.

En caso de DRFQ sin hiperglucemia en ayunas hasta ahora no había consenso en cuanto a la actitud terapéutica a tomar. Aunque la hiperglucemia posprandial intermitente no lleva a complicaciones metabólicas severas en estos pacientes, las consecuencias nutricionales del déficit de insulina puede alterar la evolución de la enfermedad ya que la supervivencia en FQ está íntimamente conectada con la situación nutricional. El déficit ponderal y el catabolismo proteico se asocian con pobre función pulmonar y muerte. En los pacientes con FQ sin hiperglucemia en ayunas⁽⁴¹⁾ se ha demostrado que el tratamiento insulínico rompe el ciclo del catabolismo proteico, la pérdida de peso y el declinar de la función pulmonar por la acción anabólica de la insulina.

Si se detecta una DRFQ con hiperglucemia en ayunas hay que tratar precozmente con insulina con un régimen *basal-bolus*. Como la diabetes puede ser intermitente, muchos pacientes sólo precisan insulina durante los períodos de enfermedad aguda.

En todos los pacientes hay que mantener los niveles de HbA1c entre 6,5 y 7%. Los pacientes con AH precisan para conseguir un control adecuado un equipo multidisciplinar que comprenda un equipo diabetológico especializado en la DRFQ⁽⁴²⁾.

Las bases del tratamiento son:

1. Intervención dietética

La dieta de un FQ (rica en calorías con aporte normal o alto de grasas, proteínas y de sal) no debe ser modificada cuando existe una alteración AH⁽⁴³⁾ sino sólo aprender a

cuantificar los hidratos de carbono para adaptar la insulina a la ingesta. A veces precisan batidos ricos en calorías, grasas y proteínas, con contenido variable en carbohidratos; en estos casos hay que adaptar la insulina a estos suplementos. El plan nutricional debe ser flexible para acomodarse al estilo de vida del paciente. Hay que enseñarles a prevenir las hipoglucemias. En los pacientes con DRFQ la única restricción son las bebidas con alto nivel de azúcares (a menos de que vayan acompañadas de ingesta alimenticia) y polímeros de glucosa que producen hiperglucemia en un corto intervalo de tiempo por su alto índice glucémico.

En caso de alimentación mediante sonda nasogástrica, gastrostomía o yeyunostomía a veces se necesita insulina extra o un tratamiento con infusión continua de insulina para mantener la euglucemia. Para ello se requiere la monitorización frecuente de la glucemia capilar para ajustar la dosis de insulina.

2. Tratamiento farmacológico

El aporte de insulina, que es el tratamiento de elección en FQ, debe ser precoz⁽⁴⁰⁾. En USA hasta ahora se restringía el uso de la insulina a los casos de DRFQ con hiperglucemia en ayunas, mientras que en Europa este uso era más liberal. Recientemente, el Cystic Fibrosis Related Diabetes Therapy Trial (CFRDT) ha realizado un estudio randomizado⁽⁴¹⁾ con tratamiento insulínico en 61 adultos con DRFQ sin hiperglucemia en ayunas durante un año; en sus resultados se objetivó que el tratamiento precoz con análogo de insulina preprandial permite revertir de manera segura la pérdida de peso. En este estudio no se constató este efecto positivo en el grupo de pacientes tratados con repaglinida (fármaco estimulante de la secreción de insulina). Por ello, en la actualidad se aconseja la utilización de insulino-terapia en la DRFQ con y sin hiperglucemia en ayunas. Hay datos que apoyan que los pacientes pueden beneficiarse de la introducción de un tratamiento precoz con insulina antes de que cumplan los criterios de diabetes en cuanto haya constancia del efecto deletéreo de la insulinopenia sobre la función pulmonar y la nutrición⁽²⁴⁾.

El régimen insulínico hay que adaptarlo a los hábitos alimenticios y al régimen de vida de cada paciente. Lo mejor es aportar insulina de acción rápida (análogos) antes de cada ingesta⁽⁴⁵⁾. Si no tienen hiperglucemia en ayunas no es necesario dar una insulina basal nocturna; en caso de necesitarla, en la actualidad deberemos utilizar análogos de insulina de acción prolongada, la insulina glargina o detemir.

Algún autor ha enfatizado el uso de antidiabéticos orales como las sulfonilureas⁽⁴⁴⁾ o la repaglinida, en grupo especiales de pacientes, en fases iniciales de la enfermedad⁽⁴⁵⁾, pero las experiencias son escasas y estarían limitadas a pacientes con ATG o diabetes con moderada hiperglucemia posprandial.

COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DRFQ

Hay que hacer despistaje anual de las complicaciones microvasculares. Hasta ahora, la corta supervivencia de los pacientes FQ no había permitido conocer el riesgo de las complicaciones crónicas. Los estudios actuales como el de Andersen y cols.⁽⁴⁶⁾ en 38 pacientes con media de edad de 30 años (rango 18-55) con DRFQ de una evolución media de 20 años (rango 0-31) han puesto en evidencia la alta frecuencia de retinopatía (27%) semejante a la de los DM tipo 1 de la misma duración y grado de control metabólico; la mayoría presentaban cambios medios, pero el 6% tenía retinopatía proliferativa. Este estudio apunta la necesidad de un despistaje sistemático de la retinopatía con programas semejantes a los de la DM tipo 1. También evidenciaron una alteración severa de la función renal pero solo en los pacientes trasplantados, probablemente secundarias a la ciclosporina; en los no trasplantados solo se evidenció microalbuminuria e hipertensión pero no nefropatía diabética. Aunque las complicaciones microvasculares son raras en los 10 primeros años de la diabetes, existe la necesidad de un despistaje anual de la retinopatía, hipertensión y microalbuminuria 1. No han sido descritas complicaciones macrovasculares en DRFQ.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Mechanisms of disease: Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1992-2001.
2. Ahmed N, Corey M, Forstner G et al. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFRT) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut* 2003; 52: 1159-64.
3. Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest*. 2004; 126: 1215-24.
4. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of Cystic Fibrosis-related Diabetes. *J Pediatr* 2005; 146: 681-7.
5. Lang S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in Cystic Fibrosis: a ten year prospective study. *Diabetologia* 2000; 43: 107A.
6. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with Cystic Fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 891-5.
7. Tofé S, Moreno JC, Alonso M, Escobar H, Barrio R. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in Cystic Fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 1-8.
8. Barrio R, García E, Gómez-Canadela C, Gussinyé M, Merino JF, Muñoz MT. Conferencia Consenso: Despistaje, diagnóstico y tratamiento de la diabetes relacionada con Fibrosis Quística. *An Pediatr* 2002; 53: 573-9.
9. Mueller-Brandes C, Holl RW, Nastoll M, Ballmann M. New criteria for impaired fasting glucose and screening for diabetes in Cystic Fibrosis. *Eur Respir J* 2005; 25: 715-7.
10. Rosan RC, Shwachman H, Kulczycki LL. Diabetes mellitus and cystic fibrosis of the pancreas. *Am J Dis Child* 1962; 104: 625-34.

11. Elder DA, Wooldridge JM, Dolan LM, D'áessio DA. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in children and adolescents with Cystic Fibrosis and no prior history of diabetes. *J Pediatr* 2007; 151: 653-8.
12. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic Fibrosis-Related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009; 32: 1626-31.
13. Stewart AK, Hanna M, Corey J et al. Glucose tolerance in adults with CF: phenotype-genotype correlations. *Pediatr Pulmonol* 1997; suppl 14: 361.
14. Blackman SM, Hsu S, Vanscoy LL et al. Genetic Modifiers play a substantial role in diabetes complicating Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1302-9.
15. Blackman SM, Hsu S, Ritter SE et al. A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating Cystic Fibrosis. *Diabetologia* 2009; 52: 1858-65.
16. Lombardi F, Raia V, Spagnuolo MI et al. Diabetes in an infant with Cystic Fibrosis. *Pediatr Diabetes* 2004; 5: 199-201.
17. Polychronakos C. Early onset diabetes mellitus. Tip or iceberg? *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 171-3.
18. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of Cystic Fibrosis-related Diabetes. *J Cystic Fibrosis* 2004; 3: 209-222.
19. Lombardi F, De Luca F, Rosano M et al. Natural history of glucose tolerance, beta-cell function and peripheral insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with fasting euglycemia. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 53-9.
20. Battezzati A, Battezzati PM, Costantini D et al. Spontaneous hypoglycemia in patients with Cystic Fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 369-76
21. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J et al. Insulin sensitivity in Cystic Fibrosis. *Diabetes* 1994; 43: 1020-6.
22. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Seilheimer DK. Insulin resistance is associated with decreased clinical status in Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 1997; 130: 948-56.
23. Hardin DS, LeBlanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in Cystic Fibrosis. *Am J of Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E1022-8.
24. Mackie ADR, Thornton SJ, Edenborough FP. Cystic Fibrosis-related Diabetes. *Diabetic Medicine* 2003; 20: 425-36.
25. Lannig S, Hansen A, Thorsteinnson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five years prospective study. *Br Med* 1995; 311: 655-9.
26. Sims EJ, Green MW, Meththa A. Decreased lung function in female but not male subjects with established cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1581-7.
27. Rafii M, Chapman K, Stewart C, et al. Changes in response to insulin and the effects of varying glucose tolerance on whole-body protein metabolism in patients with Cystic Fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 421-6.
28. Moran A, Basu R, Mill C, Jensen MD. Insulin regulation of free fatty acid kinetics in adult Cystic Fibrosis patients with impaired glucose tolerance. *Metabolism* 2004; 53: 1467-72.
29. Dobson L, Sheldon Ch, Hattersley A. Understanding cystic fibrosis-related diabetes: best thought of as insulin deficiency? *J Royal Society of Medicine* 2004; (suppl 44) 97: 26-35.
30. Moran A, Hardin D, Rodean D, et al. Diagnosis, screening and management of Cystic Fibrosis Related Diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45: 61-73.
31. Hardin DS, Moran A. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1999; 28: 787-800.
32. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabetic Medicine* 2004; 21: 691-6.
33. Franzese A, Velerio G, Buono P, et al. Continuous glucose monitoring system in the screening of early glucose derangements in children and adolescents with Cystic Fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 109-16.
34. Martín-Frías M, Lamas A, Colino E, Álvarez MA, Yelmo R, Barrio R. Continuous glucose monitoring system in the screening of glucose disorders in cystic fibrosis. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70: 120-5.
35. O'Riordan SM, Hindmarsh P, Hill NR, et al. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1020-2.
36. Bismuth E, Laborde K, Taupin P, et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity and death in patients with CF. *J Pediatr* 2008; 152: 540-5.
37. Finkelstein SM, Wielinski CI, Elliot GR, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 112: 373-7.
38. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report. Bethesda MD: Cystic Fibrosis Foundation; 1998.
39. Koch C, Rainisio M, Madessani U, et al. Presence of cystic fibrosis related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic fibrosis. *Paediatr Pulmonol* 2001; 32: 343-50.
40. Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD. Clinical improvement in Cystic Fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child* 2002; 82: 430-1.
41. Moran A, Pekow P, Grover P, et al. and the CFRDT Study Group. Insulin therapy to improve BMI in Cystic Fibrosis related Diabetes without fasting hyperglycemia: Results of the CFRDT Trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 1783-8.
42. Mackie ADR, Thornton SJ, Edenborough FP. Cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med* 2003; 20: 425-36.
43. Wilson DC, Kalnins D, Stewart C, et al. Challenges in the dietary treatment of cystic fibrosis related diabetes mellitus. *Clinical Nutrition* 2000; 19: 87-93.
44. Rosenecker J, Eichler I, Barmeier H, Hardt H. Diabetes mellitus and cystic fibrosis: comparison of clinical parameters in patients treated with insulin versus oral glucose-lowering agents. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 351-5.
45. Moran A, Phillips J, Milla C. Insulin and glucose excursion following pre-meal insulin lispro or repaglinide in cystic fibrosis related diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1706-10.
46. Andersen HU, Lannig S, Pressler T, Laugesen CS, Mathiesen ER. Cystic Fibrosis-Related Diabetes. The presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care* 2006; 29: 2660-3.

Utilidad del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina en la edad pediátrica

E. Colino Alcol

Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda.

RESUMEN

La terapia con infusión subcutánea de insulina se utiliza desde hace más de 30 años aunque no ha sido hasta la última década cuando ha aumentado su utilización de forma notable. El desarrollo de dispositivos de infusión más modernos, seguros y fáciles de utilizar, así como la posibilidad de asociar sistemas de monitorización continua de la glucosa está cambiando el paradigma del tratamiento de la diabetes en la edad pediátrica. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con ISCI es una alternativa eficaz y segura. El propósito de este artículo es revisar los principales beneficios y riesgos asociados a la terapia con bomba de insulina.

Palabras clave: Bomba de insulina; ISCI; Niños y adolescentes; Diabetes.

ABSTRACT

Therapy with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) has been used for the last thirty years although it has not been until the last decade when its use has increased notably. The development of the insulin infusion devices that are smaller, safer and more user friendly, as well as the possibility to utilize them in combination with the continuous glucose monitoring systems are changing the paradigm of the pediatric diabetes care. Several studies have shown that CSII is a safe and effective alternative for the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. In this article the major benefits and risks associated with insulin pump therapy are reviewed.

Key words: Insulin pump; CSII; Children and adolescents; Diabetes.

Correspondencia: Dra. Esmeralda Colino Alcol. Hospital Puerta de Hierro Majadahonda. C/ Manuel de Falla 1. 28222 Majadahonda. *E-mail:* esmeralda.colino@salud.madrid.org

REV ESP PEDIATR 2010; 66(4): 218-224

INTRODUCCIÓN

Los objetivos principales del tratamiento intensivo de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) ya fueron claramente establecidos por el DCCT: intentar conseguir la normoglicemia para prevenir la aparición de las complicaciones micro y macrovasculares tardías de la diabetes, evitando el riesgo de episodios de hipoglucemia⁽¹⁾. Esto ha derivado en que se hayan producido diferentes esfuerzos en la investigación de la diabetes tratando de encontrar mejores métodos de tratamiento para conseguir un óptimo control glucémico. Entre estos métodos se encuentran los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI).

El tratamiento con ISCI comenzó al principio de los años 70, pero no ha sido hasta esta última década cuando ha comenzado a extenderse su aplicación⁽²⁾. La ISCI es el método más fisiológico para la administración de insulina que disponemos en la actualidad ya que es capaz de simular el patrón normal de secreción pancreática de insulina con una administración basal continua durante las 24 horas del día⁽³⁾. También permite la administración de insulina en forma de “bolos” prandiales o para la corrección de hiperglucemias. El régimen basal/bolos ofrecido por la terapia con ISCI y posteriormente aplicado también a los tratamientos con Múltiples Dosis de Insulina (MDI) ha cambiado el paradigma del tratamiento de la diabetes desde un ajuste del estilo de vida a un régimen fijo de administración de insulina y comidas, a acomodar el régimen de insulinas al estilo de vida del paciente y a posibles variaciones en la ingesta diaria.

Sin embargo, todavía existe debate entre los diabetólogos pediátricos de si el tratamiento con ISCI tiene ventajas sobre el tratamiento con MDI en cuanto a reducción de la hemoglobina glicosilada, los episodios de hipoglucemia grave, o los episodios de cetoacidosis diabética. En este artículo voy a hacer un pequeño resumen del estado actual de los conocimientos de ISCI, incluyendo sus ventajas y sus riesgos en el tratamiento de niños y adolescentes con DM1.

FUNCIONAMIENTO DE LA ISCI

Una bomba de insulina es un pequeño aparato electrónico portátil con una jeringa llena de insulina en su interior. La insulina se administra de forma continua a través de un catéter desde la bomba al tejido subcutáneo del paciente. Las insulinas que se emplean habitualmente son los análogos de insulina rápida (aspártico, lispro o glulisina). La tasa basal es programada para mantener los niveles de glucemia en límites normales sin inducir hipoglucemias. Los bolos preprandiales son cantidades mayores de insulina que se calculan en función de la sensibilidad individual a la insulina, la cantidad de hidratos de carbono de la comida que se van a ingerir, y la glucemia previa a la ingesta. Las bombas de insulina han ido mejorando a lo largo de los años, algunas de las características ofrecidas actualmente son: posibilidad de diferentes tasas basales con pequeñas variaciones en la dosis (0,025-0,05 U/h), posibilidad de diferentes tipos de bolos preprandiales (bolos onda normal, dual, mantenida o doble), cálculo automático de la cantidad de insulina a administrar para correcciones o para ingestas, alarmas para recordar la realización de glucemias capilares o memoria que se puede descargar para poder revisar la administración de bolos⁽⁴⁾. Incluso, algunas de las bombas más modernas llevan incorporado un sistema de monitorización continuo de glucosa (vía sensor subcutáneo) con determinaciones de glucosa intersticial cada 5 minutos⁽⁵⁾. Una de las características más novedosas de estas bombas de última generación es la posibilidad de detener la infusión de insulina si existe una hipoglucemia y el paciente no responde a ella.

SELECCIÓN DE PACIENTES

En el año 2006 se realizó un Consenso para la utilización de la ISCI entre las Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica, la Sociedad Americana de Endocrinología Pediátrica LW, la Sociedad Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, en el que se concluye que la terapia con ISCI puede ser apropiada en cualquier tramo de la edad pediátrica, siempre y cuando el paciente cuente con un adecuado apoyo familiar y profesional⁽⁶⁾. La decisión de iniciar el tratamiento con ISCI debe tomarse conjuntamente entre el equipo diabetológico, el paciente y sus cuidadores. Teniendo en cuenta esta aseveración existen una serie de indicaciones absolutas y otras relativas que están reflejadas en la tabla 1.

BENEFICIOS Y RIESGOS DE CSII EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Control glucémico

Los trabajos más antiguos comparaban el tratamiento con ISCI con terapias con insulinas como NPH o insulina regular, sin embargo estudios posteriores comparan el tratamiento con bomba de insulina con tratamientos con MDI con análogos de insulina rápida (aspart o lispro) y análo-

TABLA 1. Indicaciones ISCI en la edad pediátrica.

Indicaciones absolutas
<ul style="list-style-type: none">- Hipoglucemia grave recurrente- Mal control metabólico (evaluado mediante la medición de HbA1c)- Amplias fluctuaciones glucémicas a pesar de un buen valor de HbA1c- Complicaciones microvasculares y/o riesgo de complicaciones macrovasculares- Buen control metabólico con afectación de la calidad de vida
Indicaciones relativas
<ul style="list-style-type: none">- Niños menores de 5 años (especialmente lactantes y neonatos)- Pacientes con fenómeno del alba- Pacientes con fobia a las agujas- Embarazo en adolescentes- Atletas de competición- Individuos con tendencia a la cetosis

gos de insulina retardada (glargina o detemir). Los estudios iniciales examinando la eficacia y la seguridad del tratamiento con ISCI sobre el tratamiento con MDI son estudios no aleatorizados en los que los sujetos actúan como sus propios controles de forma que se compara antes y después del tratamiento con ISCI. Existen numerosos estudios de estas características, con aproximadamente 1000 pacientes evaluados⁽⁷⁻¹³⁾. En el DCCT se observó una disminución de la hemoglobina glicosilada de 9,8% a 8,1% pero a expensas de aumentar el riesgo de hipoglucemias graves por 3 veces. Estudios posteriores, no randomizados u observacionales, han demostrado una disminución de la hemoglobina entre 0,2 y 0,7%. En general, son estudios de periodos de tiempo cortos (entre 6 meses y 1 año). En la tabla 2 se pueden observar los datos de algunos de los estudios más representativos. Sin embargo, cuando el tratamiento con ISCI es comparado con MDI en estudios randomizados de corta duración, no existen diferencias en los valores de HbA1c⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. En la tabla 3 se muestran algunos de los trabajos más significativos, en sólo uno de ellos, el de Doyle y colaboradores⁽¹⁸⁾ en el año 2004 se constata una disminución de la HbA1c en el grupo de 16 niños tratados con ISCI comparados con 16 niños tratados con MDI con glargina. Además, en este estudio, se observa que un 50% de los niños tratados con ISCI versus a sólo un 12,5% de los niños tratados con MDI alcanzan valores de HbA1c menor o igual del 7%. Debido a que todos los estudios aleatorizados tiene una duración breve, es difícil concluir si el tratamiento con ISCI es beneficioso por si mismo o es el resultado de una mayor motivación asociada al uso de la nueva tecnología. De ahí que sea precisa la realización de más

TABLA 2. Principales resultados encontrados en estudios no randomizados.

Estudio	Nº pacientes	Rango edad (años)	Tiempo de ISCI (años)	Cambio HbA1c (%)	Hipoglucemias graves	Dosis de insulina	IMC
Maniatis ⁽⁷⁾	56	7-23	1	8,5-8,3	↓	↓	↑
Plotnick ⁽¹⁰⁾	95	4-18	4	8,1-7,7	↓	↓	NC
Sulli ⁽⁴³⁾	40	4-25	4	9,5-8,8	↓	↓	NC
Willi ⁽⁴⁴⁾	51	5-17	1	8,4-7,9	↓	↓	NC
Mack-Fogg ⁽⁴⁵⁾	70	2-12		7,8-7,3	↓		↓
Nimri ⁽²²⁾	66	9-17	4	8,6-8,4	↓		↓
Nimri ⁽²²⁾	23	1,6-8	4	8,6-8,4	NC		↓

NC= no cambios; IMC= índice de masa corporal.

estudios comparativos y de más larga duración en la edad pediátrica.

Hipoglucemia

La hipoglucemia es una de las complicaciones más prevalentes y peligrosas asociadas al tratamiento intensivo de la diabetes. Episodios recurrentes de hipoglucemia en edades tempranas se han asociado a disfunción neurocognitiva⁽¹⁹⁾. El miedo a las hipoglucemias por parte de los padres o de los propios pacientes puede ser una barrera para alcanzar un buen control metabólico⁽²⁰⁾. La posibilidad de una dosificación errónea debida a problemas en el funcionamiento de la bomba fue uno de los temores principales cuando se comenzó el tratamiento con ISCI. Actualmente, debido a todos los sistemas de seguridad disponibles en las bombas más modernas, se ha minimizado esta preocupación. En adultos, el tratamiento con ISCI ha demostrado una clara disminución en el número de hipoglucemias graves⁽²¹⁾, sin embargo los estudios en población pediátrica han mostrado resultados muy variables. Diferentes estudios observacionales han encontrado una disminución en la tasa de hipoglucemias graves con ISCI^(7,10,11,22,23), sin embargo, ninguno de los estudios randomizados ha demostrado una variación significativa en la frecuencia de hipoglucemias graves⁽¹⁴⁻¹⁸⁾.

Los últimos trabajos están dirigidos a evaluar la unión ISCI-monitorización continua de glucosa (MCG) y valorar si la presencia de hipoglucemias graves es igual en pacientes con bomba y MCG versus los que tiene bomba y se controlan la glucemia con determinaciones capilares. El estudio publicado por Hirsch en 146 pacientes mayores de 12 años portadores de bomba de insulina demuestra que hay menos valores de hipoglucemia en aquellos que llevan MCG⁽²⁴⁾. Otra de las novedades en el tratamiento con ISCI con MCG es la posibilidad de que la bomba se detenga ante un determinado valor de glucemia previamente programado por el paciente, esta nueva posibilidad ya ha demostrado tanto en adultos⁽²⁵⁾ como en población pediátrica⁽²⁶⁾ su efecto beneficioso.

TABLA 3. Resultados de estudios randomizados.

Estudio	Nº pacientes	Edad (años)	Cambio HbA1c %	Hipoglucemias graves
Doyle ⁽¹⁷⁾	32	12-21	8,1-7,2	↓
Weintrob ⁽¹³⁾	23	9-14	8,1-8	NC
Cohen ⁽⁴⁶⁾	16	14,5-18	8,57-8,15	NC
Fox ⁽¹⁶⁾	26	1-6	7,46-7,24	NC
Wilson ⁽¹⁵⁾	19	1,7-6,1	8-7,8	NC

NC= no cambios.

Variabilidad glucémica

En la actualidad, además del efecto positivo de mantener unos niveles adecuados de HbA1c como exponente del nivel medio de glucemia los 2-3 meses previos, se da una gran importancia a la variabilidad glucémica que parece jugar un papel clave en la génesis y evolución de las complicaciones crónicas de la diabetes. El estudio de Jaha y colaboradores⁽²⁷⁾ en niños preescolares que pasan de 2 dosis de NPH a ISCI evidencia una disminución de un 22% en la variabilidad glucémica (además de una disminución de 8,6 a 7,5% en los niveles de HbA1c). Hay otros estudios que también han observado una disminución de la variabilidad glucémica mediante MCG^(14,28,29).

Calidad de vida

La mejoría de la calidad de vida es una de las principales razones para que el paciente o lo padres elijan el tratamiento con ISCI. Existe evidencia en diferentes trabajos que indica que la calidad de vida y la satisfacción de los niños y adolescentes con diabetes en tratamiento con ISCI son iguales o superiores que los tratados con MDI^(15,17). El metanálisis de Weisberg-Benchel en el 2003⁽³⁰⁾, que incluyó 5 estudios pediátricos, no encontró diferencias significativas en cuanto a ansiedad, depresión, autoestima o funcionamiento familiar. Sin embargo un estudio en adolescentes⁽³¹⁾ reveló un alto nivel de satisfacción debido a mayor sensación de

autocontrol, mayor grado de independencia y el aumento de la flexibilidad.

Recientemente, ha sido publicado un trabajo multicéntrico en 107 niños y adolescentes alemanes en el que se ha observado una mejoría significativa en la calidad de vida⁽³²⁾. En este mismo estudio los padres han descrito una disminución de la ansiedad y un descenso de la preocupación por las hipoglucemias. Los padres de niños entre 4 y 7 años también han reflejado una disminución de los problemas relacionados con el manejo de la alimentación.

Ejercicio físico

A pesar de que el ejercicio físico es muy recomendable en los niños y adolescentes con diabetes, controlar la glucemia durante los periodos de ejercicio prolongado es difícil. Los estudios en población pediátrica del directNet^(33,34) demuestran que el riesgo de hipoglucemia aumenta durante y en la noche siguiente a la realización de un ejercicio aeróbico de intensidad moderada durante 75 minutos cuando se mantiene una infusión basal de insulina sin cambios. Estudios posteriores del mismo grupo han demostrado que este riesgo de hipoglucemia disminuye si la tasa basal es suspendida durante la realización del ejercicio físico⁽³⁵⁾. A pesar del cese en la administración de insulina muy pocos niños desarrollaron hiperglucemia o cetosis. Otro estudio comparó la utilización de una basal temporal al 50% versus la suspensión de la infusión basal durante la realización del ejercicio físico⁽³⁶⁾. La incidencia de episodios de hipoglucemias durante la realización del ejercicio físico fue similar en ambos grupos, sin embargo la tasa de hipoglucemias tardías (la noche posterior) fue menor en el grupo en el que se suspendió completamente la infusión basal.

Por todo ello, parece que el tratamiento con ISCI permite mayor flexibilidad a la hora de realizar ejercicio físico ya que permite suspender o reducir la infusión basal de insulina durante una actividad física prolongada. Este hecho debería disminuir el riesgo de hipoglucemia asociada al ejercicio físico.

Ganancia de peso

Aunque inicialmente, tras los resultados del DCCT, hubo preocupación sobre el riesgo de ganancia ponderal con ISCI, los estudios en población pediátrica han demostrado que la utilización de ISCI no lleva a un incremento del Índice de Masa Corporal (IMC) (Ver tabla 2).

Riesgo de cetoacidosis diabética

La falta de un depósito subcutáneo de insulina de acción intermedia o prolongada y la vida media tan corta de la insulina de acción rápida administrada por la bomba de insulina incrementa la susceptibilidad del paciente a la cetosis y a la cetoacidosis (CAD) secundaria al fallo de infusión de insulina. La interrupción en la administración de insu-

lina puede ser intencionada (para permitir al paciente realizar ciertas actividades), o no intencionada (oclusión catéter o cánula, fallo electrónico de la bomba, reservorio vacío, etc). Aunque el tiempo necesario de interrupción en la administración de insulina es variable dependiendo del paciente, en general, se producen alteraciones metabólicas serias tras 6-12 horas de la paralización en la liberación de insulina⁽³⁷⁾. Para evitar este problema se recomienda una adecuada supervisión mediante controles de glucemia frecuentes, así como una actuación rápida al inicio de su desarrollo. No obstante es importante señalar que no hay estudios en se produzca un aumento en la prevalencia de CAD⁽³⁸⁾.

Reacciones en las zonas de infusión de insulina

Existen muy pocos estudios en pacientes pediátricos que hayan recogido la incidencia de lipodistrofia, irritaciones cutáneas ó infecciones locales en la zona de inserción del catéter. Sin embargo, en la población adulta si que existen más de 15 estudios en los que se ha observado unas tasas de reacciones cutáneas entre 0,06-12/paciente/año⁽³⁰⁾.

Otros riesgos

La FDA (Federation Drugs Administration) ha registrado 13 muertes en pacientes adolescentes con diabetes portadores de ISCI⁽³⁹⁾. La edad media de los fallecidos fue de 16 años y las causas: hipoglucemia o hiperglucemia grave en 5 casos, CAD en 3 casos, crisis convulsiva en un caso y coma en otro. Dos de ellos fueron suicidios. Hanas y colaboradores⁽³⁸⁾ también describen el caso de un adolescente fallecido por la administración de bolus repetidos de insulina a pesar de estar hipoglucémico. Estos datos nos deben hacer reflexionar sobre la seguridad del tratamiento y la necesidad de contar con una buena colaboración por parte del paciente y la familia, así como sobre la necesidad de ofrecer una buena y continua educación diabetológica.

EL TRATAMIENTO CON ISCI EN MENORES DE 6 AÑOS

El tratamiento de la diabetes en los niños más pequeños supone retos específicos relacionados con las diferencias fisiológicas y del desarrollo respecto a los adolescentes y a los adultos. Esas edades se caracterizan por una alta sensibilidad a la insulina, patrones irregulares de ingesta y de ejercicio físico, imposibilidad para verbalizar la hipoglucemia y una mayor repercusión de esta sobre las funciones neurocognitivas.

Las posibles mejoras que ofrece el tratamiento con ISCI en los niños pequeños son las siguientes: la posibilidad de programar tasas basales muy bajas y variables para minimizar el riesgo de hipoglucemia nocturna, la posibilidad de fraccionar los bolos de las comidas (administrando parte del bolo antes de la comida y completar después la insulina necesaria dependiendo de la ingesta) en niños malos co-

TABLA 4. Estudios realizados en menores de 6 años.

Estudio	Diseño/duración	n	Edad (años)	Resultados
Ahern ⁽²²⁾	Prospectivo/2 meses	26	< 7	Disminución HbA1c 7,1-6,5%
DiMeglio ⁽¹⁴⁾	Prospectivo CSII-MDI/ 6 meses	37	1,8-4,7	No diferencias HbA1c o hipoglucemias graves. No episodios CAD. Más hipoglucemias leves en ISCI
Weinzimer ⁽⁴⁷⁾	Prospectivo	65	1-6	Disminución HbA1c 7,4-6,8% Disminución hipoglucemias
Wilson ⁽¹⁵⁾	Prospectivo CSII-MDI/año	19	1,7-6,1	No diferencias HbA1c, hipoglucemias graves o calidad de vida. No episodios CAD.
Fox ⁽¹⁶⁾	Prospectivo CSII-MDI/ 16 meses	22	1-6	No diferencias HbA1c o hipoglucemias graves. Más hipoglucemia leve en CSII. Mejoría calidad de vida en padres.
Jeha ⁽²³⁾	Prospectivo/6 meses	10	< 6	Disminución HbA1c 8,6-7,5% Disminución hipoglucemias 1,16-0 episodios/24 h. No diferencias en la ansiedad parental
Berghauser ⁽⁴⁸⁾	Retrospectivo CSII-MDI	104	< 5	No diferencias HbA1c. Disminución hipoglucemias en CSII. No incremento episodios CAD
Pankowska ⁽⁴⁹⁾	Retrospectivo/6 meses	110	< 7	Disminución HbA1c 7,8-7,5%. No diferencias en hipoglucemias graves y CAD
Nabhan ⁽⁵⁰⁾	Prospectivo /12 meses	42	< 5	No cambios HbA1c, IMC, o ansiedad de los padres.

medores, el hecho de poder administrar bolos correctores de cantidades muy pequeñas (hasta 0,025 U) para corregir hiperglucemia o el hecho de pinchar al niño sólo 1 vez cada 2-3 días.

Hay pocos estudios realizados en niños pequeños, los más particulares están reflejados en la tabla 4. En general, el tratamiento con ISCI en niños menores de 6 años ha demostrado una mejoría en la calidad de vida. La Asociación Americana de Pediatría en su documento Consenso del año 2006 confirma que este tipo de tratamiento es seguro y eficaz y que representa una alternativa válida para pacientes pediátricos seleccionados de cualquier edad⁽⁴⁰⁾.

ASA CERRADA

El objetivo del asa cerrada es desarrollar un sistema autónomo de liberación de insulina basado en los datos de glucosa enviados por el sensor del sistema de monitorización continua. En este sistema, la cantidad de insulina se determina matemáticamente mediante algoritmos. El circuito cerrado protegerá al paciente de fluctuaciones glucémicas, reducirá las hipoglucemias y mejorará la calidad de vida. Weinzimer en el 2008 empleó en 17 adolescentes un sistema semicerrado de bomba con sensor añadiendo un pequeño bolo preingesta del 25-50% de la dosis del bolo calculado para esa ingesta. Se produjo una disminución del pico de glucemia postprandial y un aumento del porcentaje de valores de glucosa dentro de los objetivos⁽⁴¹⁾.

Como paso previo a la utilización del asa cerrada en este momento ya se dispone de la posibilidad, ya menciona-

da anteriormente, de bombas de insulina con MCG. El estudio RealTrend ha hecho públicos sus resultados recientemente. Se trata de un estudio en 132 niños y adultos con diabetes mal controlada (HbA1c > 8%) que comienzan tratamiento con ISCI-MCG o ISCI-glucemias capilares. Los resultados refieren una disminución de la HbA1c de 0,8% en el grupo ISCI-MCG y 0,57% en ISCI convencional. La disminución de la HbA1c es mayor en aquellos pacientes que llevan el sensor de glucemia > 70% del tiempo⁽⁴²⁾.

CONCLUSIONES

Existe suficiente evidencia científica en este momento para afirmar que la terapia con ISCI es una alternativa segura, bien tolerada y eficaz en el tratamiento de la DM1 en la edad pediátrica. Para minimizar los riesgos de este tratamiento se requieren las mismas intervenciones que en todos los pacientes con diabetes: educación diabetología adecuada, monitorización frecuente de la glucemia capilar, control de la dieta y el ejercicio físico y una adecuada comunicación con el equipo médico.

Los últimos avances tecnológicos, fundamentalmente con el desarrollo de sistemas de monitorización continua de glucosa unidos a los sistemas de infusión de insulina están cambiando el paradigma del tratamiento de la diabetes y acercándonos cada vez más al ansiado páncreas artificial. Los resultados en los estudios iniciales han sido esperanzadores y justifican que se continúe con esta línea de investigación. El objetivo de conseguir un mejor control metabólico con menos demanda del paciente puede estar cercano.

BIBLIOGRAFÍA

1. The DCCT 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.
2. Kaufman FR, Halvorson M, Miller D, Mackenzie M, Fisher L, Pitukcheewanont P. Insulin pump therapy in type 1 pediatric patients: Now and into the year 2000. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 338-52.
3. King A, Armstrong D. A comparison of basal insulin delivery. *Diabetes Care* 2003; 26: 1322.
4. Shalitin S, Phillip M. The use of insulin pump therapy in the pediatric age group. *Horm Res* 2008; 70: 14-21.
5. Mastrototaro J, Lee S. The integrated minimized paradigm real time insulin pump and glucose monitoring system: implication for improve patient outcomes. *Diabetes Technol Ther* 2009, 11, s37-s43.
6. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Consensus statement on the use of insulin pump therapy in the pediatric-age group. *Diabetes Care* 2007; 30: 1653-62.
7. Maniatis A, Klingsmith G, Slover R, Mowry C, Chase P. Continuous subcutaneous insulin infusion for children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001; 107: 351-6.
8. Saha ME, Huuppone T, Mikael K, Juuti M, Komulainen J. Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1005-10.
9. Boland A, Ahern D, Vincent R, Tamborlane W. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatric Diabetes* 2002; 3: 10-5.
10. Plotnick L, Clark L, Brancati F, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1142-6.
11. Boland E, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane W. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779-84.
12. Conrad S, McGrath M, Gitelman S. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 140: 235-40.
13. Liberatore R Jr, Perlman K, Buccino J, Artiles-Sisk A, Dane-man D. Continuous subcutaneous insulin infusion pump treatment in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 223-6.
14. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003; 112: 559-64.
15. DiMeglio L, Pottorff T, Boyd S, France L, Fineberg N, Eugster E. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004; 145: 380-4.
16. Wilson D, Buckingham B, Kunselman E, Sullivan M, Paguntalan H, Gitelman S. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 15-9.
17. Fox LA, Buckloht LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulina therapy in young children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28: 1277-81.
18. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004; 27: 1554-8.
19. Bober E, Buyukgeviz A, Hypoglycaemia and its effects on the brain in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005; 2: 378-82.
20. Nordfelt S, Ludvigsson J. Fear and other disturbances of severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 83-91.
21. Hoogma R, Hammond P, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Buoter K, et al; on behalf of the 5 Nations Study Group. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5 nation's trial. *Diabet Med* 2006; 23: 141-7.
22. Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H et al. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics* 2006; 117: 2126-31.
23. Ahern J, Boland E, Doane R et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatric Diabetes* 2002; 3: 10-5.
24. Hirsh I, Abelseth J, Bode B et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat to target study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(5): 377-83.
25. Buckingham B, Cobry E, Clinton P et al. Preventing hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(2): 93-7.
26. Cengiz E, Swan K, Tamborlane W et al. Is an automatic pump suspension feature safe for children with type 1 diabetes? An exploratory analysis with a closed-loop system. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(4): 207-10.
27. Jaha GS, Karavati LP, Anderson B et al. Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycaemia. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 876-84.
28. Deiss D, Hartmann R, Hoeffe J, Kordonouri O. Assessment of glycemic control by continuous glucose monitoring system in 50 children with type 1 diabetes starting on insulin pump therapy. *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 117-21.
29. Heptulla RA, Allen HF, Gross TM, Reiter EO. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes: before and after insulin pump therapy. *Pediatr Diabetes* 2004; 5: 10-5.
30. Weisberg-Benchel J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a metaanalysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1779-84.
31. Low KG, Massa L, Lehman D, Olshan JS: Insulin pump use in young adolescents with type 1 diabetes. A descriptive study. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 22-31.
32. Müller-Godeffroy E, Treichel S and Wagner M on behalf of the German Working Group for Pediatric Pump Therapy. In-

- vestigation of quality of life and family burden issues during insulin pump therapy in children with type 1 diabetes mellitus- a large-scale multicentre pilot study. *Diabet Med* 2009; 26: 493-501.
33. The DirectNet Study Group. Impacto of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2005; 147: 528-34.
 34. The DirectNet Study Group. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone levels in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 20-5.
 35. Tansey M, Tsalikian E, Beck RW et al. The DirectNet Study Group. Stopping basal insulin during exercise markedly reduces the risk of hypoglycaemia in children with type 1 diabetes on insulin pump therapy. *Diabetes*. 2006; 55: A240 (abstract)
 36. Admon G, Weinstein Y, Falk B, Weintrob N, Benzaquen H, et al. Exercise with and without an insulina pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 116: e348-55.
 37. Attia N, Holcombe J, Jones T, Tamborlane W. Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and the treatment of acutely descompensated IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 817-21.
 38. Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulina pump therapy in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 32-8.
 39. Cope JU, Morrison AE, Samuels-Reid J. Adolescents use of insulin and patient-controlled analgesia pump technology: a 10 year Food and Drug Administration retrospective study of adverse effects. *Pediatrics* 2008; 121: e1133-8.
 40. Eugster E, Francis G, and the Lawson-Wilkins Drug and Therapeutics Committe. Position Statement: Continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2006; 118: 1244-9.
 41. Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL. Fully automated closed-loop insulin delivery vs semi-automated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care* 2008; 31: 934-9.
 42. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the Real-Trend study. *Diabetes Care* 2009; 32 (12): 2245-50.
 43. Sulli N, Shashaj B. Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes: a 4-year follow-up. *Diabet Med* 2006; 23: 900-6.
 44. Willi , Planton J, Egede L, Schwarz S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 143: 796-801.
 45. Mack-Fogg JE; Orłowski CC, Jospe N. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers and children with type 1 diabetes is safe and effective. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 17-21.
 46. Cohen D, Weintrob N, Benzaquen H et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in adolescents with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003; 112: 559-64.
 47. Weinzimer S, Ahern J, Doyle E. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes mellitus: a follow-up report. *Pediatrics* 2004; 114: 1601-5.
 48. Berghausser MA, Kapellen T, Heidtmann B et al en representación del DPV-Science Initiative and the German working group for insulin pump treatment in pediatric patients. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 590-5.
 49. Panskowska E, Szypowska A, Lipka M, Skorka A. Sustained metabolic control and low rates of severe hypoglycaemic episodes in preschool diabetic children treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Acta Paediatrica* 2007; 96: 881-4.
 50. Nabhan ZM, Kreher NC, Greene DM et al. A randomized prospective study of insulin pump vs. insulin injection therapy in very young children with type 1 diabetes: 12 month glycemic, BMI, and neurocognitive outcomes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 202-8.

Utilidad de la monitorización continua de glucosa en el tratamiento de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica

P. Ros Pérez

Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.

RESUMEN

Las opciones terapéuticas en los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) han cambiado drásticamente en los últimos 30 años. Los avances tecnológicos que incluyen el desarrollo de sistemas de monitorización continua de glucosa (SMCG) representan, según algunos autores, el inicio de la tercera era en el tratamiento de la diabetes. Las investigaciones más recientes se centran en el desarrollo de SMCG en tiempo real (RT-SMCG), como herramienta básica para el mejor control metabólico, así como elemento imprescindible para el desarrollo del denominado “páncreas artificial” o “sistema de asa cerrada”.

A pesar de las limitaciones de estos sistemas en relación con el retraso entre los cambios de glucemia intersticial respecto de la capilar, la necesidad de calibración frecuente, la tendencia a detectar falsas hipoglucemias así como molestias locales, los SMCG son actualmente considerados como herramientas de gran utilidad en el manejo de la DM1. Diversos estudios han mostrado su eficacia en la detección de hipoglucemias nocturnas y/o asintomáticas, pudiendo ser de gran valor en el control de la variabilidad glucémica, sobre todo durante el ejercicio físico.

Aunque en el momento actual los RT-SMCG son fáciles de manejar y tienen un alto grado de fiabilidad y exactitud, todavía no han sido aceptados para sustituir a las determinaciones de glucemia capilar, en relación con la toma de decisiones terapéuticas. Además, es importante destacar que estos sistemas sólo han demostrado su utilidad cuando, tanto los clínicos como los pacientes y familiares, han recibido una formación y adiestramiento adecuados.

En este artículo se revisan los beneficios, limitaciones y utilidades clínicas de los diferentes SMCG en el campo de la diabetes tipo 1 (DM1) incluyendo los primeros resultados de su integración en los sistemas de “asa cerrada”.

Palabras clave: Monitorización continua de glucosa; Sensores; Asa cerrada.

ABSTRACT

Treatment options for pediatric patients living with type 1 diabetes mellitus (T1DM) have drastically changes over the past 30 years. Technological advances including the development of continuous glucose monitoring systems (CGMS) represent the third era of diabetes and have allowed a better understanding of blood glucose fluctuations, being a potential tool to improve metabolic control. Real-time continuous glucose monitoring (RT-CGM) is the latest technological breakthrough being a promising therapy option, which combines with insulin pump technology to create a “closed-loop” system.

Despite its limitations of lag time between interstitial and blood glucose, the need for frequent calibration, false detection or a failure to detect hypoglycemia and mild discomfort or skin irritation, CGMS is highly beneficial. Several studies have shown that it can be used to detect nocturnal or unrecognized hypoglycemia and may be a valuable tool for exercise as well as for decreasing glycemic variability.

Although RT.CGM devices are fairly accurate and easy to use, at this time, CGM values are not considered accurate enough to replace self-blood glucose monitoring via finger stick. Moreover, this system only provides clinical utility if the clinicians, patients and their families are taught how use it best.

This article discusses the benefits and limitations of CGMS in the clinical setting of pediatrics patients with diabetes as well as the use of CGM devices along with insulin

Correspondencia: Dra. Purificación Ros Pérez. Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Calle Manuel de Falla nº 1. 28222 Majadahonda
E-mail: prosmon@hotmail.com.

REV ESP PEDIATR 2010; 66(3): 225-235

pump, representing the first step to develop a “closed loop” system.

Key words: Continuous glucose monitoring; Sensor; Closed loop system.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo tecnológico en el campo de los sistemas de medición de la glucosa ha sido un aliado indispensable en el progreso del conocimiento y los cuidados de los pacientes con diabetes⁽¹⁻³⁾. Actualmente, uno de los frentes principales de la investigación en esta área se centra en el desarrollo y perfeccionamiento de los sistemas de monitorización continua de glucosa (SMCG), caracterizando, en palabras de algunos autores, el inicio de la “tercera era” en el manejo de la diabetes⁽²⁾.

En la actualidad, los medidores personales de glucemia han alcanzado una gran especificidad y precisión, constituyendo un elemento básico en el manejo de la diabetes tipo 1 (DM1) en todo el mundo desarrollado. No obstante, sólo permiten un conocimiento discontinuo y, por tanto, limitado de la glucemia, ofreciendo una visión de incuestionable valor, pero parcial, sin reflejar de forma precisa el perfil ni la variabilidad de la glucemia a lo largo del día. Este hecho adquiere especial relevancia cuando hablamos de valores de glucemia postprandiales o nocturnos⁽⁴⁾.

Desde los años 80, y de forma paralela al desarrollo de los medidores personales de glucemia o glucómetros, surgió la necesidad de un SMCG, que fuese también de reducido tamaño, transportable, incruento y fiable. El primero de ellos fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en junio de 1999. No obstante, aunque los SMCG han estado disponibles desde finales de los años 90, la posibilidad de determinación de glucosa en tiempo real es más reciente, añadiendo una nueva dimensión al arsenal terapéutico, al servicio de la diabetes (Tabla 1)^(2,5-9). Por otra parte, en la última década, el grado de fiabilidad, tolerancia y exactitud se ha incrementado notablemente en los SMCG de segunda generación, comparados con los iniciales⁽⁵⁻⁹⁾.

Por último, señalar que los SMCG constituyen además una herramienta indispensable para el completo desarrollo y aplicabilidad clínica de los sistemas de “asa cerrada o páncreas artificial”, uno de los objetivos más perseguidos por la ciencia en el campo de la DM1^(10,11). La motivación científica, así como empresarial en el desarrollo de nuevas tecnologías relacionadas con la diabetes han hecho posible la creación de los tres componentes básicos para dichos dispositivos; esto es: los sistemas de infusión continua de insulina (ISCI), la monitorización continua de glucosa en tiempo real y los complejos algoritmos y modelos matemáticos. Todos estos elementos hacen posible la determinación continua de glucosa, así como la integración y procesamiento

TABLA 1. Clasificación general de los sistemas de monitorización continua de glucosa (SMCG).

I. Implantables (minimamente invasivos)

- Personales. En “tiempo real”
 - Guardian Real-Time^{® 1}
 - MiniMed Paradigm[®] REAL-Time System³
 - MiniMed Paradigm[®]Veo TM³
 - DexCom STS TM y DexCom STS TM -7¹
 - FreeStyle Navigator^{® 1}
 - Glucoday[®]
- Retrospectivos o “ciegos”
 - CGSM[®] y CGMS Gold^{® 1}

II. No invasivos

- Transdérmicos.
 - Glucowatch Biographer¹
- Espectroscópicos.

¹Aprobados por la FDA; ²Aprobados por la CE; ³Sistema de infusión continua de insulina integrado.

de un gran flujo de información, con el fin de conseguir el ajuste y control adecuado de la liberación de insulina.

Así pues, en la actualidad existe una gran diversidad tecnológica disponible para asistir a los pacientes con diabetes. En un intento de optimizar los beneficios de esta tecnología, tanto los clínicos como los pacientes deben tener un conocimiento profundo de la misma.

Aunque su utilidad ha trascendido el campo de la diabetes, extendiéndose a un gran número de situaciones clínicas propias de las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIs)⁽¹²⁾, así como en el campo de la neonatología^(13,14), en este artículo sólo se desarrollaran los aspectos relacionados con la DM1 y diabetes relacionada con fibrosis quística (DRFQ)^(1,2,15,16),

SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN CONTÍNUA DE GLUCOSA

1. Descripción de los métodos actuales de monitorización continua de glucosa.

Los SMCG han avanzado de forma espectacular y en la actualidad existen tres grandes grupos, dependiendo de la metodología utilizada y del grado de invasividad: los implantables, los más fiables y extendidos para su uso clínico en la actualidad, los transdérmicos y los espectroscópicos (Tabla 1)^(2,7,17,18).

El primer grupo, **implantable o mínimamente invasivo**, se caracteriza por precisar la introducción de un sensor en el tejido subcutáneo para poder medir los niveles de glucosa intersticial (GI) y la metodología utilizada puede va-

riar, siendo el más estudiado el sistema amperométrico. Esta técnica se basa en el principio de correlación entre la concentración de GI y capilar (GC), dado que la glucosa difunde libremente a través de la pared vascular, estableciéndose un equilibrio entre ambas. La señal bioquímica de la oxidación, mediante la reacción de la glucosa oxidasa, es traducida de forma proporcional en una señal eléctrica y, ésta, a su vez, es transformada en señal electrónica, reflejando la cifra estimada de glucosa.

Otro método utilizado, aunque menos optimizado por el momento, es el de microdiálisis del líquido intersticial. La GI, mediante una técnica de microdiálisis, llega a un dispositivo donde reacciona con el sistema de glucosa oxidasa, generando un potencial eléctrico que se transformará posteriormente en lectura de niveles de glucemia.

Dentro de los **sistemas no invasivos**, la técnica más desarrollada es la iontoforesis reversa, que consiste en la aplicación de una microcorriente sobre la piel que atrae sodio del espacio intersticial, arrastrando a su vez glucosa hacia un disco externo de hidrogel o biosensor con glucosa oxidasa, generando una señal proporcional a los niveles de glucosa. Otra técnica muy esperada en este campo, pero aún en fase de perfeccionamiento es la impedancia espectroscópica, basada en la capacidad de analizar las distintas zonas de espectros de absorción o emisión molecular, relacionados con la concentración de glucosa en distintas parte del organismo.

El único dispositivo **transdérmico** aprobado por la FDA es el Glucowatch Biographer®, basado, desde el punto de vista técnico, en la iontoforesis reversa. Su aspecto externo es similar a un reloj de pulsera y genera cuatro determinaciones de glucemia cada hora, con un retraso en relación a la glucemia plasmática de unos 15 min. Los estudios realizados reflejan una buena correlación con la glucemia plasmática en los rangos de normo e hiperglucemia, pero no así en los de hipoglucemia⁽¹⁹⁾. Por ello, su utilización no puede considerarse todavía segura.

Existen otros dispositivos transdérmicos en estudio que utilizan distintas tecnologías como el laser o los ultrasonidos, todavía en fase de perfeccionamiento.

Los **sensores espectroscópicos** constituyen el prototipo ideal por su nula invasividad. Aunque diversas compañías están trabajando en este campo, todos ellos están actualmente en fase experimental, siendo su principal inconveniente desde el punto de vista técnica la baja absorbancia de la molécula de glucosa.

Además, hay que diferenciar entre los sistemas **retrospectivos** o “**ciegos**” enfocados al uso por parte del profesional sanitario y, los denominados **personales**, orientados fundamentalmente a su utilización por los pacientes (Tabla 1). Los primeros capturan y almacenan los valores de glucosa para que, de manera retrospectiva, el profesional sanitario pueda analizar los datos; sus mediciones no se muestran en



FIGURA 1. Sistemas de monitorización continua de glucosa

pantalla y permanecen “ciegas” para el paciente. Los segundos, están diseñados con la finalidad de ser utilizados en el autocontrol de los pacientes, permitiendo optimizar día a día la terapia. Éstos, muestran valores de glucosa y tendencias de manera continua, emitiendo alarmas para evitar la hiper/hipoglucemia (Tablas 1 y 2). No obstante, también disponen de la posibilidad de análisis retrospectivo.

Las características más destacables de los dispositivos aprobados por la Comunidad Europea (CE) y/o la *Food and Drugs Administration* (FDA) quedan resumidas en la Tabla 2. Hasta el momento actual, de los cuatro sistemas aprobados por la FDA, sólo dos han sido aceptados para el uso clínico en menores de 7 años (versiones pediátricas de Medtronic MiniMed Guardian® and Paradigm REAL-Time®).

2. Características técnicas: sensibilidad, precisión, calibración, interferencias

La capacidad para diferenciar la señal que queremos medir del ruido de fondo es clave para identificar correctamente las hipoglucemias y esta directamente ligado con la **sensibilidad** de los SMCG^(7,8,20). Los SMCG tienden a detectar más falsas hipoglucemias, sobre todo nocturnas y este hecho podría estar en relación con un menor flujo intersticial a dichas horas, con la consiguiente pérdida de linealidad en los valores extremos para algunos sensores^(2,7,8).

En cuanto a la **precisión** de los SMCG se ha visto que las cifras de reproductibilidad de las mediciones de glucosa, para mismo nivel de glucosa, son bastante aceptables (Coeficiente de variación –CV– de un 10% durante hiperglucemia y 20 % en hipoglucemia), comparadas con los glucómetros clásicos (CV de un 10-20%)^(2,20). Esto hecho es especialmente significativo, teniendo en cuenta que el nivel de

TABLA 2. Características diferenciales de los principales sistemas personales de monitorización continua de glucosa aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA).

Características	MiniMed Guardian REAL-Time®	MiniMed Paradigm® 522/722/Veo* (modelo pediátrico y de adultos)	FreeStyle Navigator®	Dexcom Seven STS®
Composición	Sensor/trasmisor Receptor sin cable	Sensor/trasmisor ISCI y receptor	Sensor/trasmisor Receptor sin cable	Sensor/trasmisor Receptor sin cable
Cobertura de comunicación	1,83 m	1,83 m	3,05 m	1,5 m
Dispositivo de inserción de sensor	Sí	Sí	Sí	Sí
Tiempo calibración inicial	2 h	2 h	10 h	2 h
Frecuencia de calibración	2/día	2/día	4 en 5 días	2/día
Alarma hipo/hiperglucemia (mg/dl)	Sí (40-400/40-”HI”)	Sí (40-400/40-”HI”)	Sí (60-139/140-300)	Sí (60-90/140-400)
Predicción/flechas de tendencia	Sí/Sí	Sí/Sí	Sí/Sí	No/No
Gráficos en receptor	Sí	Sí	Sí	Sí
Software disponible	Sí	Sí	Sí	Sí
Duración del sensor	3 días	3 días	5 días	7 días
Reconexión sensor/receptor	Manual	Manual	Automático	Automático
Fuente de alimentación receptor/trasmisor	Pila AAA/pila recargable	Pila AAA/pila recargable	2 pilas AAA/ Batería 357 de reloj	Batería recargable/ Batería interna
Obtención de datos	One touch Ultralink TM meter o manual	One touch Ultralink TM meter o manual	FreeStyle meter incluido en el receptor	Manual

*Paradigm Veo dispone de la capacidad para suspender la infusión de insulina en caso de hipoglucemia.

glucosa intersticial es aproximadamente tres órdenes de magnitud menor que los de la glucosa sanguínea (5 $\mu\text{mol/L}$ en líquido intersticial *vs* 5,5 mmol/L en plasma) y la precisión de las determinaciones de glucosa en los laboratorios clínicos suelen ser de un 2-5%.

Los métodos para medir la **exactitud** de los SMCG son, por una parte, los estudios de correlación con los valores de glucemia (capilar o venosa) y, por otra, las rejillas de error tipo Clark. En éstas, se definen empíricamente cinco zonas de error, con mayor o menor significado clínico, según la presencia y gravedad del error terapéutico derivado de una lectura inexacta. Las mejores son las zonas A+B, que denotan una lectura suficientemente exacta como para evitar un error terapéutico, siendo consideradas inaceptables las D+E. En general, la mayoría de los SMCG presentan coeficientes de correlación del orden de 0,80-0,95 y el porcentaje de resultados dentro del área A+B es superior al 85%⁽¹⁸⁾. Ahora bien, es importante destacar que estos coeficientes varían dependiendo del rango de glucemia en el que no mo-

vemos⁽²⁰⁾. Así, dependiendo del tipo de SMCG, tenemos unos porcentajes de resultados dentro del área A+B entre el 62% y 88% en hipoglucemia, un 96-99% en normoglucemia y de un 95% aproximadamente en hiperglucemia^(2,20).

Diversos trabajos han puesto de manifiesto una menor especificidad de estos sistemas para la detección de hipoglucemias, describiéndose un porcentaje de falsos positivos del 16% en hipoglucemia leve-moderada y hasta de un 55% para hipoglucemias graves, hecho que parece haber mejorado con los dispositivos de segunda generación⁽²¹⁾. Kovatchev y cols analizan la exactitud y precisión global de cuatro SMCG utilizando para el análisis las rejillas de error tipo Clark y encuentran que el Guardian®, DexCom®, Navigator® and Glucoday® tienen una fiabilidad y exactitud clínica (zonas A+B) en normoglucemia del 98,9%, 98,3%, 98,6% y 95,5% respectivamente. En situaciones de hipoglucemia, el Guardian®, Navigator® and Glucoday® se consideran clínicamente fiables con un 84,4%, 97% y 96,2% respectivamente, mientras que el Navigator® tiene un 95,5% en zona A⁽⁶⁾.

El grupo de estudio del Diabetes Research in Children Network (DirectNet) ha analizado diversos factores que podrían afectar a la fiabilidad y exactitud de la técnica en la edad pediátrica sin encontrar diferencias en relación con la zona de inserción en el cuerpo (brazos, glúteos, abdomen), edad, sexo o IMC⁽⁵⁾. Aunque se requiere una cantidad suficiente de tejido subcutáneo para la inserción del sensor y, en teoría, este hecho podría afectar a la fiabilidad de estos dispositivos, existen trabajos publicados con buenas correlaciones en recién nacidos de muy bajo peso^(13,14).

Dado que hasta el momento actual se carece de buenos estándares externos, la **Calibración** ha de realizarse con una periodicidad variable, dependiendo del tipo de SMCG, y utilizando siempre como control la determinación simultánea de glucemia capilar. Puesto que existe una variabilidad glucémica considerable en el tiempo, es muy importante realizar dichas calibraciones en momentos lo más estables posibles.

En cuanto a las **interferencias**, parece ser que con los métodos implantables y, utilizando electrodos basados en la reacción de la glucosa oxidasa, no se han registrado interferencias analíticas con significado clínico. En el caso de los dispositivos transdérmicos dependerá del método de extracción del fluido intersticial pero, en general, las interferencias estarán previsiblemente relacionadas con los cambios en la cantidad y composición del sudor. Los dispositivos espectroscópicos son los más susceptibles de sufrir interferencias por el solapamiento de diferentes espectros de estructuras y sustancias implicadas en el propio sistema.

Las **alarmas de hipoglucemia** constituyen un elemento importante para la utilidad de los SMCG. No obstante, demasiadas alarmas, particularmente por la noche o en horario escolar, pueden disuadir a la familia y/o pacientes de su utilización. Weinstein y cols destacan que incrementar el nivel de alarma de hipoglucemia de 70 mg/dl a 80 mg/dl hace que el nivel de sensibilidad a la misma aumente hasta un 92,5% pero, eso sí, a expensas de un incremento de falsas alarmas de hipoglucemia de casi un 20%⁽²²⁾. Dado que el porcentaje de falsas alarmas de hipoglucemia está ligado directamente con el umbral de hipoglucemia que se escoja, algunos autores sugieren establecer el límite de alarma en 70 mg/dl la primera semana y, posteriormente ir ajustándola, una vez que la variabilidad glucémica se ha mejorado⁽²⁾.

3. Integración de sistemas de infusión continua de insulina junto con SMCG

Se caracterizan por que integran el SMCG personal con un sistema de infusión continua de insulina y constituyen el primer paso para el desarrollo del tan esperado “páncreas artificial” o sistema de “asa cerrada” (Tabla 2). Además de su capacidad de liberar de forma constante distintas cantidades de insulina, proporcionan valores de glucosa de manera virtualmente continua, permitiendo la trasmisión e in-

tegración de dicha información a un software de gestión de datos, contribuyendo a la optimización de la terapia. En el modelo más reciente, se incluyen, además de otras mejoras, una característica importante como es la posibilidad de suspensión automática de la infusión de insulina en caso de hipoglucemia (Tabla 2).

4. Ventajas y limitaciones frente a monitorización discontinua de glucosa

Ventajas

Aunque en la actualidad los distintos SMCG no han sido aprobados para la toma de decisiones sin comprobación de la glucemia capilar, su desarrollo y aplicación clínica han permitido un mayor conocimiento del perfil glucémico, sin incrementar el número de determinaciones de GC. Se han mostrado útiles reflejando, de forma más precisa, la variabilidad glucémica diaria, así como en la detección de hipoglucemias asintomáticas o inadvertidas, sobre todo nocturnas^(2,7,8,23,24).

Los SMCG han demostrado su utilidad y eficacia en la identificación de los denominados “problemas ocultos”, tanto para el paciente como para el diabetólogo clínico. Entre ellos destacan, a parte de la variabilidad glucémica, el olvido de bolos, la respuesta glucémica a diversos alimentos, así como al ejercicio físico. Estos SMCG permiten visualizar diversas respuestas glucémica, permitiendo optimizar la terapia de forma individualizada. En este sentido, diversos autores han descrito efectos beneficiosos no sólo del control metabólico, sino también de la mejora de los conocimientos, implicación y motivación del paciente^(25,26).

Otras ventajas que ofrecen los diferentes SMCG son la disponibilidad de alarmas o sistemas de predicción de desviación glucémica, tanto en rango de hipoglucemia como en hiperglucemia. Ofrecen así la posibilidad de conocer precozmente y, por tanto, anticiparse en la corrección de tendencias y/o valores de glucemia fuera de los objetivos glucémicos, marcados en cada momento.

Limitaciones

Una de las limitaciones principales de los SMCG es el **retraso** de unos 20 min, en la medición de la GI con respecto a los cambios en la GC, independientemente de que dichos niveles se encuentren en ascenso o descenso⁽²⁷⁾. La relevancia clínica de este aspecto se encuentra todavía en debate en el momento actual, ya que la gran frecuencia de datos glucémicos, junto con la existencia de alarmas de tendencias podría minimizar dicho inconveniente⁽⁸⁾. Algunos autores destacan que sólo en un 25% de los casos la caída de GI precede a la caída en la GC y entre unos 4 y 10 min de retraso se deben a características relacionadas con los electrodos, más que a diferencias entre los niveles de GC y GI⁽²⁴⁾.

Los SMCG actuales requieren una media de una a tres **calibraciones** al día, requiriendo determinaciones de GC pa-

ra ello. Por otra parte, su grado de exactitud no ha permitido que sustituyan a las determinaciones de glucemia capilar para la toma de decisiones.

Otra de las grandes limitaciones de los SMCG es la **sobre-estimación de las hipoglucemias**, con un alto porcentaje de falsas alertas de hasta un 47%, sobre todo con los sensores más antiguos⁽²⁵⁾. Tecnologías más recientes han descrito un menor porcentaje de falsos positivos en niños menores de 7 años, describiéndose hasta un 16% para hipoglucemias moderadas y hasta un 55% en el caso de hipoglucemias leves⁽²¹⁾.

En relación con los **efectos adversos** diversos estudios han demostrado que los SMCG son seguros para todas las edades⁽⁸⁾. Los efectos indeseables más descritos han sido molestias inespecíficas (11,4%) e irritaciones o prurito (29%), junto con la pérdida de la señal entre el sensor y el receptor (12-18%). Un aspecto importante es la tolerancia de estos dispositivos en relación con su tamaño, particularmente en los niños de menor edad.

APLICACIONES CLÍNICAS. UTILIDAD EN EL TRATAMIENTO DE LA DM1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Aunque en la actualidad las aplicaciones clínicas de los SMCG exceden el campo de la diabetes y se hacen extensibles a otras áreas de la pediatría, nos centraremos únicamente en los aspectos relacionados con la DM1 y la diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ)^(5,19,28-34).

El grupo de estudio DirectNet (*Diabetes Research in Children Network*) ha llevado a cabo diversos estudios relacionados con el uso de los SMCG en la edad infanto-juvenil. Con la excepción del estudio realizado con Glucowatch G2 Biographer®, donde no se ha podido demostrar su eficacia ni utilidad, la mayoría de los SMCG han evidenciado, en general, un mayor tiempo en normoglucemia, mejoría en los cuestionarios de calidad de vida y resultados discrepantes o discretos en cuanto a la mejoría en los niveles de HbA1c, muy ligados, eso sí, a la frecuencia de su uso^(5,19,28-31). Recientemente, el mismo grupo de trabajo ha publicado los resultados de 45 pacientes pediátricos portadores de SMCG durante 13 semanas, tanto con pauta de múltiples dosis (MDI) como con sistemas de ISCI⁽³⁵⁾. Encuentran que el uso de los SMCG disminuye de forma significativa con el tiempo, aun en pacientes y familias altamente motivadas. Destacan también la gran importancia del apoyo continuo de un equipo diabetológico, que estimule su mantenimiento. Paralelamente describen un deterioro de los niveles de HbA1c, ligado a un menor uso del sensor, tras una mejoría inicial durante las primeras 13 semanas.

Es importante destacar que, al igual que otros muchos adelantos tecnológicos aplicables al campo de la medicina, la formación y experiencia del personal sanitario encargado de su aplicación es clave para el éxito del mismo, de-

biendo existir una programación detallada del proceso de enseñanza y aprendizaje⁽⁸⁾.

Los SMCG como guía para el ajuste de insulino terapia

El autocontrol mediante la monitorización frecuente de la glucemia capilar (GC) ha constituido, hasta el momento actual, la herramienta más eficaz para guiar la terapia en la DM1. No obstante, además de las limitaciones inherentes a la discontinuidad de la información, se suman algunos otros inconvenientes que hacen que, únicamente un grupo de pacientes especialmente motivados, sean capaces de testar su glucemia capilar al menos 4-5 veces/día⁽²³⁾. Además, en la edad pediátrica se añade un grado más de complejidad, debido a los constantes cambios, no siempre fácilmente identificables, inherentes a los procesos de crecimiento, desarrollo y maduración, propios de la infancia y la adolescencia.

El uso de SMCG puede ayudar a reconocer distintos patrones de glucemia en respuesta a algunos de estos factores, como pueden ser la ingesta, el ejercicio, cambios hormonales etc. La información que facilitan los SMCG es especialmente valiosa en los periodos denominados “ciegos”, desde el punto de vista de la glucemia capilar, como son el periodo posprandial y la noche, ofreciendo la posibilidad de optimizar la terapia^(2,8).

La medición continua de glucemia es útil también para determinar la adecuada relación Insulina/Hidratos de carbono (I/HdC), en las diferentes comidas del día, así como para calcular la dosis adecuada del bolo corrector de insulina⁽²⁾.

Un requisito indispensable para conseguir y rentabilizar dicha información es la realización de una buena instrucción de la familia y/o el niño, en la que se debe destacar la importancia de revisar los datos registrados de una manera regular. La revisión semanal de los datos registrados en los SMCG es una práctica necesaria y de gran utilidad para poder detectar y reconocer los aspectos susceptibles de cambio. Igualmente, la realización de un diario donde se anoten aspectos como la comida ingerida, la actividad o el ejercicio realizado es de gran ayuda a la hora de analizar los datos obtenidos. Se recomienda así mismo que verifiquen frecuentemente las dosis de insulina, tanto basal como la de los bolos y/o suplementos. Esto último no siempre se lleva a cabo debido a que se requieren periodos de ayuno para poder evaluar el grado de optimización de la dosis basal de insulina.

En el estudio piloto realizado por el grupo de estudio e investigación para la diabetes infantil (*Diabetes Research in Children Network*) se describe la utilidad del sistema en un 70% de los casos, en relación con el ajuste de insulina, una mayor seguridad en la toma de decisiones así como un mayor conocimiento del patrón glucémico⁽⁵⁾. Uno de los aspectos que destacan es el hecho de que la gran cantidad de datos e información recogida puede desbordar, e inclu-

so crear confusión, tanto a los pacientes como a los padres o familiares. En este sentido existen distintos algoritmos disponibles que utilizan tanto datos retrospectivos como en tiempo real y que pueden servir de apoyo para la realización ajustes de la terapia^(36,37).

SMCG y detección de hipoglucemias

Las hipoglucemias, sobre todo nocturnas, siguen siendo, uno de los principales problemas de la terapia insulínica en la infancia, fundamentalmente en lactantes y pre-escolares, así como en la adolescencia. La pérdida de la acción contrareguladora, así como la disminución de la respuesta simpático-adrenal durante la noche son dos factores cruciales para el desarrollo de las hipoglucemias desapercibidas. Además, el miedo o temor a la hipoglucemia severa es, en muchas ocasiones, un factor limitante para el buen control glucémico.

Clásicamente, con las pautas de Insulina intermedia (NPH) en dos dosis diaria, aproximadamente un 50% de los niños tenían valores de glucemia inferiores a 60 mg/dl en algún momento de la noche. Incluso con las pautas más recientes basadas en régimen basal/bolos con análogos de insulina, entre un 48% y un 28% de los pacientes están hipoglucémicos en algún momento de la noche, dependiendo de si habían hecho o no ejercicio, respectivamente⁽³⁸⁾. Algunos datos del grupo DirectNet recogidos mediante SMCG ciegos para el paciente, muestran que los jóvenes pasan una media de 27 min/día con valores de glucemia inferiores a 60 mg/dl y 65 min/día con valores por debajo de 70 mg/dl⁽²⁶⁾. Así, a pesar de que la mayoría de los autores describen una disminución de hipoglucemias graves con el paso de pauta de MDI a ISCI, su incidencia sigue siendo importante^(39,40).

Aunque inicialmente algunos autores describieron la recuperación de la capacidad de reconocer las hipoglucemias en un adolescente, como resultado del uso del SMCG, estos hallazgos no han sido confirmados en estudios aleatorizados con un número más amplio de pacientes^(28,30).

Dado que hasta un 75% de las hipoglucemias más severas en la edad pediátrica ocurren durante la noche, la disponibilidad de sistemas de alarma para la detección de valores de glucemia por debajo de un umbral determinado y/o en rango de hipoglucemia puede ser de gran utilidad en la prevención de las mismas. Desafortunadamente, los datos sugieren que aproximadamente el 71% de los jóvenes no responden a dichas alarmas, incluso de forma repetitiva^(2,8). Algunos padres han encontrado utilidad en poner un monitor en la habitación del niño pequeño o, incluso, ubicar el dispositivo de alarma en un vaso de cristal para que, al vibrar, despierte al niño y/o familiares.

En relación con el retraso en la detección de la hipoglucemia, algunos autores han destacado su escasa trascendencia, dado que la mayoría de las hipoglucemias graves van precedidas por valores de glucemia bajos como mínimo du-

rante 2,25 h⁽⁴¹⁾. Un factor limitante para el éxito de estos dispositivos de alarma se encuentra, probablemente, en relación con el grado de implicación familiar, la falta de aceptación del paciente o, incluso, con la no adecuada selección y adiestramiento de los mismos.

En conclusión, se puede decir que, hasta el momento actual, la mayoría de los estudios reflejan una superioridad de los SMCG para la detección de hipoglucemias, comparados con la determinación de GC. En este sentido, se ha descrito una reducción tanto del número como de la duración de las hipoglucemias, con la utilización de los SMCG como guía de la terapia insulínica^(8,25,26).

El impacto de los SMCG en el control glucémico, medido mediante los niveles de HbA1c

Dada la relación entre el grado de control metabólico en la DM1, medido a través de los niveles de HbA1c, y el desarrollo de complicaciones tanto micro como macrovasculares, diversos estudios han tratado de medir la repercusión de la utilización de los diferentes SMCG en los niveles de HbA1c.

Los estudios iniciales realizados con los SMCG de primera generación no han tenido resultados concluyentes, dado el escaso número de la muestra, así como las grandes diferencias en el diseño de los mismos. Deiss D y cols describen, en uno de los primeros estudios aleatorizados pediátricos, una mejoría en los niveles de HbA1c en un grupo de jóvenes con DM1 y mal control metabólico⁽⁴²⁾. Un meta-análisis realizado por Golicki y cols, analiza 5 ensayos clínicos, incluyendo 131 pacientes pediátricos con DM1 y concluye, con los resultados globales, que no existe una reducción significativa de los niveles de HbA1c en relación con los grupos control⁽⁴³⁾. Sin embargo, más recientemente, un análisis sistemático revisa 7 trabajos realizados entre 2001 y 2006, con diferentes SMCG de primera y segunda generación y encuentran una reducción significativa de los niveles de HbA1c de 0,37% en la población pediátrica, comparado con la determinación de GC⁽⁴⁴⁾.

El estudio multicéntrico y randomizado más amplio, ha sido realizado por el grupo de estudio *Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring (JDRF)*⁽²⁸⁾. En este trabajo se incluye un grupo de 322 adultos y niños con DM1 tratados con MDI o ISCI y niveles de HbA1c entre 7 y 10%. Se evalúan los efectos de la utilización de los SMCG en tres grupos etarios (niños entre 8 y 14 años, pacientes jóvenes entre 15 y 24 años y mayores de 25 años). El estudio encuentra significación estadística en la reducción de los niveles de HbA1c sólo en el grupo de edad mayor de 25 años. Apuntan que la falta de significación estadística en el resto de grupos podría ser debida a la escasa frecuencia de uso (utilización durante una media superior o igual a 6 días en el 83% de los mayores de 25 años, en el 30% entre 15 y 24 años y en el 50% en el gru-

po de 8 a 14 años), haciéndose necesarios nuevos estudios para identificar los problemas de uso en la población más joven^(28,29). El mismo grupo ha publicado recientemente efectos beneficiosos, en términos de niveles de HbA1c y frecuencia de hipoglucemias, en una población de 129 niños y adultos con DM1 y excelente control metabólico (HbA1c < 7%)⁽⁴⁵⁾.

Variabilidad glucémica y SMCG.

En relación con la posible influencia del uso de los SMCG en la variabilidad glucémica no existen estudios pediátricos concluyentes, ni con la pauta de MDI ni con ISCI^(26,46). Aunque en un primer estudio piloto realizado en un grupo de jóvenes portadores de ISCI y buen control metabólico se describe una reducción del tiempo en hiperglucemia (>180 mg/dl) del 43% al 35%, el porcentaje de hipoglucemias durante el mismo periodo se mantiene similar. Así mismo, la variabilidad glucémica, medida como desviación estándar y amplitud media de las excursiones glucémicas, fueron similares⁽²⁶⁾. Resultados semejantes se obtuvieron en pacientes con pauta de MDI⁽⁴⁶⁾.

Ejercicio y SMCG

La actividad física constituye uno de los pilares fundamentales del manejo de la DM1 en la infancia. No obstante, los efectos de dicho ejercicio sobre los cambios bruscos de glucemia, así como sobre el incremento prolongado de la sensibilidad a la acción de la insulina implican, en muchas ocasiones, una dificultad añadida para el buen control metabólico. Esto es debido, en gran medida, a que su práctica no es homogénea ni constante a lo largo de los días⁽⁴⁷⁾.

Por otra parte, es bien sabido que los efectos metabólicos del ejercicio dependen, en gran medida, de la edad, la intensidad y duración del mismo. Los niños más pequeños, sobre todo los preescolares y escolares, pasan mucho más tiempo en actividad, la cual suele ser variable en intensidad, espontánea y sin planificación. En el caso de los adolescentes con DM1 los efectos de la práctica del ejercicio se añaden a los complejos cambios hormonales y actitudes propias de su edad.

Desafortunadamente, la actividad física no constante y caprichosa produce un incremento de la sensibilidad a la insulina también irregular y, tanto más intensa cuanto más intenso ha sido el ejercicio realizado, con el consiguiente incremento del riesgo de hipoglucemias, sobre todo nocturnas⁽³⁸⁾. Los SMCG, tanto personales como retrospectivos, ofrecen en estos casos, la posibilidad de monitorizar mucho más estrechamente los valores de glucemia en los días de ejercicio, permitiendo obtener una mayor información en cuanto a las tendencias y fluctuaciones de glucemia, así como de los posibles requerimientos de insulina⁽⁴⁸⁾.

Algunos jóvenes experimentan, sin embargo, incrementos de la glucemia, relacionados con el aumento de la acti-

vidad catecolaminérgica, antes, durante y/o después de determinadas actividades físicas, generalmente de tipo competitivo. En estos casos, los SMCG pueden contribuir también al mejor control glucémico, disminuyendo el tiempo de permanencia en hiperglucemia.

Aspectos psicológicos y sociales del uso de SMCG

Diversos estudios así como la experiencia clínica demuestran que la hipoglucemia es uno de los aspectos más temidos por los padres de pacientes con DM1, sobre todo en portadores de sistemas de ISCI. Ni que decir tiene, que este miedo es muy superior cuando el niño ha sufrido un episodio de hipoglucemia grave, definido por la existencia de pérdida de conocimiento y/o convulsiones. Así, la existencia de un episodio de hipoglucemia grave condiciona, en muchas ocasiones, un deterioro en el control metabólico, en un intento de mantener los niveles de glucemia por encima de rangos considerados como “peligrosos”.

Los recientes avances técnicos, incorporando entre otros elementos los SMCG parecen aliviar los temores familiares, contribuyendo a una mayor seguridad en el manejo del niño con DM1 tal y como muestran algunos grupos de trabajo⁽⁴⁶⁾.

En los adolescentes existen, además de un gran sentido de la privacidad, cambios psicológicos propios de la edad. Por ello, es importante destacar, de cara al paciente, que los SMCG no están diseñados para controlar o “expiar” las desviaciones del tratamiento (p.e transgresiones de la dieta, número de bolos olvidados, etc.), sino para ayudar a mejorar el control glucémico⁽⁴⁹⁾.

Elección de candidatos idóneos para el uso de los SMCG y adiestramiento de los mismos

En la actualidad, la selección del grupo de pacientes pediátricos y familiares, así como los perfiles más idóneos para poder beneficiarse del uso de los SMCG sigue siendo un tema controvertido. Los dos estudios aleatorizados más amplios realizados con los SMCG de segunda generación han demostrado que la mejoría del control glucémico está muy ligada a la frecuencia de su uso^(28,30). En ambos estudios, sólo se observó una reducción significativa de los niveles de HbA1c en los casos en los que su utilización superó los 5 días/semana. Como era de esperar, los sujetos con menor HbA1c y con mejor control metabólico parecen ser los más aptos para su utilización eficiente⁽⁵⁰⁾.

Aunque se han obtenido resultados alentadores con la utilización de los SMCG en algunos estudios pediátricos, tanto con sistemas de ISCI como pauta de MDI, el grupo de educadores del DirectNet insiste en la necesidad de mantener un alto nivel de contacto con las familias, al menos los tres primeros meses de su uso, con el objetivo de incrementar su rentabilidad y eficiencia^(26,46,49-51).

En cuanto a determinadas características, físicas, personales y psicosociales de los pacientes y familiares, Chase y cols aconsejan que exista suficiente tejido subcutáneo para facilitar su uso y que los pacientes, especialmente jóvenes y adolescentes, estén convencidos de la posible utilidad del dispositivo^(28,30).

DRFQ y SMCG

Las alteraciones hidrocarbonadas en los pacientes con fibrosis quística suelen ser asintomáticas pero conllevan gran morbilidad. Dado que su diagnóstico precoz puede prevenir el deterioro del estado nutricional y de la función pulmonar, algunos autores han analizado la utilidad de los SMCG en el diagnóstico precoz de dichas alteraciones, describiendo una detección más precoz con los SMCG en relación con la sobrecarga oral de glucosa y los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c)^(33,34).

IMPORTANCIA DE LOS SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN CONTÍNUA DE GLUCOSA EN EL DESARROLLO DEL ASA CERRADA Y PÁNCREAS ARTIFICIAL

Uno de los objetivos más perseguidos a lo largo de la investigación en el campo de la DM1 infanto-juvenil ha sido el desarrollo del denominado “páncreas artificial” o sistema de “asa cerrada”.

El primer paso de este proyecto ha sido el diseño y desarrollo de los tres elementos básicos e indispensables: un sistema de infusión subcutáneo continuo de insulina, un sensor que permita la medición continua de glucosa y complejos algoritmos matemáticos, capaces de controlar de forma adecuada la liberación de insulina, en respuesta a los valores de glucosa obtenidos⁽⁵²⁻⁵⁶⁾. En la actualidad, estos tres elementos se encuentran en fase de perfeccionamiento y ya se ha realizado algún estudio piloto a nivel clínico con resultados esperanzadores. Steil y cols, en un primer estudio realizado en adultos hospitalizados durante la aplicación externa de un sistema de “asa cerrada” durante 36 h, encuentran que las glucemias se mantienen dentro de objetivos glucémicos en el 75% del tiempo, sin episodios de hipoglucemia grave⁽⁵²⁾. No obstante, ya se describe una de las dificultades más importantes como es el control sub-óptimo de la glucemia postprandial. Más recientemente, el grupo de Yale publica un estudio realizado en 17 adolescentes con DM1, en los que se les implanta de forma externa un sistema denominado “híbrido” o de “asa semicerrada” durante 34 h, en el que se añade un pequeño bolo preprandial, 15 minutos antes de las comidas (el 25-50% del bolo total), en un intento de controlar el incremento postprandial de glucemia⁽⁵⁵⁾. En dicho trabajo encuentran una mejoría significativa en el incremento posprandial de glucemia de unos 30 mg/dl (medido como pico posprandial de glucemia), en el grupo que utiliza el sistema “híbrido” frente al “asa cerrada”⁽⁵⁵⁾.

Estos estudios muestran resultados muy esperanzadores y demuestran que los avances tecnológicos permitirán, de forma más o menos inminente, la aplicación clínica de estos dispositivos⁽¹¹⁾.

CONCLUSIONES

Los SMCG abren una nueva era en la terapia de los pacientes pediátricos con DM1 y constituyen la base para el desarrollo, a nivel clínico, de los sistemas de “asa cerrada”. El desarrollo tecnológico, junto con un mejor conocimiento de estos sistemas por parte de los clínicos y de los pacientes, contribuirá sin duda a obtener una mayor eficiencia y rentabilidad de los mismos, siempre con el objetivo de mejorar el control metabólico y la calidad de vida.

Aunque, hasta el momento actual, los SMCG no se consideran suficientemente exactos como para guiar la terapia insulínica, sin controles de glucemia capilar, sus utilidades y beneficios son cada vez más extensos. Existen evidencias suficientes que apoyan su utilidad en relación con un mejor conocimiento de la variabilidad glucémica, sobre todo postprandial, mejor control de las hipoglucemias nocturnas, mayor conocimiento de la respuesta metabólica al ejercicio y contribuirá, eventualmente, a una mejor optimización de la terapia en la DM1, con el objetivo final de evitar y/o retrasar el desarrollo de complicaciones tanto macro como microvasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shalitin S, Phillip M. the role of new technologies in treating children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2007; 8 (suppl 6): 72-9.
2. Wadwa RP, Fiallo-Scharer R, VanderWel B, Messer LH, Cobry E, Chase P. Continuous Glucose Monitoring in Youth with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(suppl1): 83-91.
3. The Diabetes Control and Complications Trial research Group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86.
4. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lesson learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1858-62.
5. Wilson DM, Beck RW, Tamborlane WV et al. The Diabetes Research in Children Network (DirectNet) Study Group: The accuracy of the FreeStyle Navigator continuous glucose monitoring system in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 59-64.
6. Kovatchev BP, Anderson S, Heinemann L, Clarke W. Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabetes Care* 2008; 31: 1160-4.
7. Buckingham B, Kimberley C, Wilson DM. Real-time continuous monitoring. *Curr Opin. Endocrinol Diabetes, Obesity* 2007; 14: 288-95

8. Mamkin I, Ten S, Bhandari S, Ramchandani N. Real-Time Continuous Glucose Monitoring in the Clinical Setting: The Good, the Bad, and the Practical. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 882-9.
9. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group: the accuracy of the Guardian RT continuous glucose monitor in children with type 1 diabetes. *Diabet Technol Ther* 2008; 10: 266-72.
10. Hovorka R. Continuous glucose monitoring and closed-loop systems. *Diabet Med* 2005; 23: 1-12.
11. Kowalski AJ. Can we really close the loop and how soon? Accelerating the availability of an artificial pancreas: a roadmap to better diabetes outcome. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(supp1): 113-9.
12. Branco RG, Chavan A, Tasker RC. Pilot evaluation of continuous subcutaneous glucose monitoring in children with multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatric Crit Care Med* 2009 (17, nov; epub ahead).
13. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia J, Thompson M, Dunger DB. The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ed* 2005; 90: F307-10.
14. Iglesia Plata I, Lluçh M Th, Almiñana NP, Morillo P A, Sanz MI, Vidal XK. Continuous Glucose Monitoring infants of very Low Birth Weight. *Neonatology* 2009; 95: 217-23
15. Khammar A, Stremmer N, Dubus JC, Gross G, Sarles J, Reynaud R. Value of continuous glucose monitoring in screening for diabetes in cystic fibrosis. *Arch Pediatr* 2009; 16: 1540-6.
16. Martín-Frías M, Lamas Ferreiro A, Colino Alcol E, Alvarez Gómez MA, Yelmo Valverde R, Barrio Castellanos R. Continuous glucose monitoring system in the screening of glucose disorders in cystic fibrosis. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70: 120-5.
17. McGarraugh G. The Chemistry of Commercial Continuous Glucose Monitors. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(supp1): 17-24.
18. Vidal-Ríos P, Rodríguez M, Figuerola D. Monitorización continua de glucosa: utilidad clínica. En: *Nuevas tecnologías en el seguimiento y control del paciente diabético*. Ed: Sociedad Española de Diabetes (SED) 2007; 65-93.
19. Chase HP, Beck R, Tamborlane WV et al. A randomized multicenter trial comparing the Glucowatch Biographer with standard glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1101-6
20. Breton M, Kovatchev B. Analysis, Modeling and Simulation of the accuracy of Continuous Glucose Sensors. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 853-62.
21. Gandrud L, Xing D, Kollman C, Block JM, Kunselman B, Wilson DM, et al. The Medtronic Minimed Gold continuous glucose monitoring system: an effective means to discover hypo- and hyperglycemia in children under 7 years of age. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: 307-316.
22. Weinstein RL, Schwartz SL, Brazg RL, Bugler JR, Peyser TA, McGarraugh GV. Accuracy of the 5-day FreeStyle Navigator continuous glucose monitoring system: comparison with frequent laboratory reference measurements. *Diabetes Care* 2007; 30: 1125-30.
23. Haller MJ, Stalvey MS, Silverstein JH. Predictors of control of diabetes: monitoring may be the Key. *J Pediatr* 2004; 144: 660-1.
24. Tucholski K, Deja G, Skala-Zamorowska E, Jarosz-Chobot P. Evaluation of daily glycemic profiles in well controlled children with type 1 diabetes mellitus using a continuous glucose monitoring system. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2009; 15: 29-33.
25. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003; 111(5 Pt1): 993-8.
26. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV, Xing D, Kollman C, Fiallo-Scharer R, Mauras N, Ruedy KJ, Tansey M, Weinzimer SA, Wysocki T. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007; 151: 388-93.
27. Boyne M, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD. Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes* 2003; 52: 2790-4.
28. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1464-76.
29. Battelino T. Prolonged use of continuous glucose monitoring: Kids do not listen- say who?. *Pediatric Diabetes* 2009; 10: 89-90.
30. Hirsch IB, Armstrong, Bergenstal RM, Buckingham B, Belinda P, Childs BP, et al. Clinical Application of Emerging Sensor Technologies in Diabetes Management: Consensus Guidelines for Continuous Glucose Monitoring (CGM). *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 232-45.
31. Ellis SL, Naik RG, Gemperline K, Garg SK. Use of Continuous glucose monitoring with type 1 diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4: 207-17.
32. De Block C, Vertommen J, Manuel-y-Keenoy B, Van Gaal L. Minimally invasive and non-invasive continuous glucose monitoring systems: indications, advantages, limitations and clinical aspects. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4: 159-68.
33. Khammar A, Stremmer N, Dubus JC, Gross G, Sarles J, Reynaud R. Value of continuous glucose monitoring in screening for diabetes in cystic fibrosis. *Arch Pediatr* 2009; 16: 1540-6.
34. Martín-Frías M, Lamas Ferreiro A, Colino Alcol E, Alvarez Gómez MA, Yelmo Valverde R, Barrio Castellanos R. Continuous glucose monitoring system in the screening of glucose disorders in cystic fibrosis. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70: 120-5.
35. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Prolonged use of continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes on continuous insulin infusion or intensive multiple-daily injection therapy. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 91-6.
36. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: JDRF randomized clinical trial to assess the efficacy of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes: research design and methods. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 310-21.
37. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group: Use of the DirecNet Applied Treatment algorithm (DATA) for diabetes management with a real-time continuous

- glucose monitor (The FreeStyle Navigator). *Pediatric Diabetes* 2008; 9: 142-7.
38. The Diabetes Research in Children Network (DirectNet) Study Group: Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J. Pediatr* 2005; 147: 528-34.
 39. Mastrototaro J, Lee Scott. The integrates MiniMed Paradigm Real-Time Insulin Pump and Glucose Monitoring System: Implications for Improved Patients Outcomes. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(supp1): 37-43.
 40. Shalitin S, Phillip M. The use of insulin pump therapy in the pediatric age group. *Horm Res* 2008; 70: 14-21.
 41. Buckingham B, Wilson DM, Lecher T, Hanas R, Kaiserman K, Cameron F. Duration of nocturnal hypoglycemia before seizures. *Diabetes Care* 2008; 31: 2110-2.
 42. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29: 2730-2.
 43. Golicki DT, Golicka D, Groele L, Pankowska E. Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51: 233-40.
 44. Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1c) levels in type 1 diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 79-87)
 45. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of Continuous Glucose Monitoring in well-Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1378-83.
 46. The Diabetes Research in Children Network (DirectNet) Study Group. The FreeStyle Navigator continuous glucose monitoring system use in children with type 1 diabetes using Gargine-based multiple daily dose regimens: results of a pilot trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 525-7.
 47. Riddell MC, Iscoe KE. Physical activity, sports, and pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 60-70.
 48. The Diabetes 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.
 49. Block J, Buckingham B. Use of real-time continuous glucose monitoring technology in children and adolescents. *Diabetes Spectrum* 2008; 21: 84-90.
 50. Messer L, Ruedy K, Dongyuan X, Coffey J, Englert K, Caswell K, et al. Diabetes Research Children Network (DirectNet) Study Group: Educating families on real time continuous glucose monitoring: the DirectNet Navigator pilot study experience. *Diabetes Educ* 2009; 35: 124-35.
 51. Beck RW, Buckingham B, Miller K, Wolpert H, Xing D, Block JM, et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes care* 2009; 32: 1947-53.
 52. Steil GM, Rebrin K, Darwin C, Hairiri F, Saad MF. Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 3344-50.
 53. Mastrototaro J, Lee Scott. The integrates MiniMed Paradigm Real-Time Insulin Pump and Glucose Monitoring System: Implications for Improved Patients Outcomes. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(supp1): 37-43.
 54. Kovatchev BP, Breton M, Man ChD, Cobello C. In Silico Pre-clinical Trials: a Proof of concept in Closed-Loop Control of type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 44-55.
 55. Weinzimer SA, Steil GM, Swan K, Dziura J, Kurtz N, Tamborlane WV. Fully Automated Closed-Loop Insulin Delivery versus Semiautomated Hybrid Control in Pediatric Patients with type 1 Diabetes using an Artificial Pancreas. *Diabetes Care* 2008; 31: 934-9.
 56. Sherr J, Cengiz E, Tamborlane WV. From pumps to prevention: recent advances in the treatment of type 1 diabetes. *Drug Discov Today* 2009; 14: 973-81.

Diabetes tipo 1 y trastornos del comportamiento alimentario

M.T. Muñoz Calvo, L. Arguinzoniz

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma. Madrid.

RESUMEN

Los TCA son cada vez más frecuentes en adolescentes con diabetes mellitus tipo 1, asociándose con mal control metabólico, ganancia ponderal e incremento de las complicaciones microvasculares de la enfermedad. La manipulación de la insulina es el método de purgación más común con el fin de controlar el peso, siendo utilizado según diferentes autores, hasta en el 40% por los adolescentes con diabetes tipo 1.

Los criterios de sospecha en la identificación de estos pacientes son: mal control metabólico, preocupación por el peso y el aspecto y angustia psicosocial asociada.

El tratamiento debe ser multidisciplinar, formado por psiquiatra, diabetólogo, psicólogo y nutricionista. En la primera fase del tratamiento debe existir una gran flexibilidad, evitando imponer como objetivo cifras estrictas de glucemia, adecuando la dieta a las preferencias del paciente y evitando actitudes recriminatorias o enjuiciadoras.

Hay que tener una comunicación lo más fluida e individualizada posible con los adolescentes con diabetes, con el objetivo de que comenten sus problemas y el nivel de satisfacción que tienen con su peso en cada revisión clínica. Además, hay que informarles del posible aumento transitorio de peso al comienzo del tratamiento y, por tanto, se deberá ajustar éste para evitar que tengan una ganancia rápida de peso al inicio de la enfermedad.

Palabras clave: Insulina; Anorexia nerviosa; Bulimia; Cetoacidosis.

Correspondencia: Dra. M^a Teresa Muñoz Calvo. Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.
E-mail: munozmaite@yahoo.es

REV ESP PEDIATR 2010; 66(3): 236-243

ABSTRACT

Adolescents with diabetes are at increased risk of developing eating disorders leading to non-compliance with treatment and deterioration of metabolic control, weight gain and increased microvascular complications. Insulin manipulation and omission is the most common weight loss behavior and may be found in almost 40% of these adolescents.

A high index of clinical suspicion for the diagnosis of eating disorders is recommended in the diabetes clinic setting to enable early identification of disordered eating attitudes and behavior before they progress to clinical eating disorders. At high risk are patients in mid-adolescence with poor metabolic control, higher body mass index, increased body weight and shape dissatisfaction.

Multisystem therapy, involving a multidisciplinary medical team including psychologists, nutritionists and diabetes clinicians, school personnel, family and peer group, is also essential.

Treatment should be flexible at first, avoiding very strict glycemic goals, trying to customize diet to patients' preferences and staying away from judgemental attitudes. Communication with adolescents should be open and individualized, having them in each clinical visit to comment their problems and their degree of satisfaction with their body weight. Patients should be informed as to the possible weight gain at the start of treatment. Thus, treatment should be adjusted to prevent as much as possible this adverse effect.

This article presents a review of the current scientific literature on eating disturbances in type 1 diabetes and synthesizes the existing findings into recommendations for screening and treatment.

Key words: Insulin; Anorexia nervosa; Bulimia; Ketoacidosis.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del comportamiento alimentario (TCA) suponen un problema relevante de salud pública en los países desarrollados por su prevalencia, gravedad, curso clínico prolongado, tendencia a la cronificación, necesidad de tratamiento multidisciplinar y hospitalizaciones frecuentes. Aunque fueron reconocidos hace más de dos siglos en los países occidentales, se ha producido un incremento progresivo de su incidencia y prevalencia en los últimos años. En la actualidad constituyen la tercera enfermedad crónica más común entre los adolescentes⁽¹⁾.

La anorexia nerviosa (AN) es una enfermedad psicopatológica caracterizada por una pérdida ponderal inducida y mantenida por el propio paciente, que le conduce a una malnutrición prolongada y rasgos psicopatológicos peculiares (distorsión de la imagen corporal y miedo a la obesidad)⁽²⁾. La AN tiene una forma restrictiva y otra purgativa.

La bulimia nerviosa (BN) se caracteriza por la aparición de episodios de descontrol alimentario que llevan al paciente a efectuar un consumo rápido de grandes cantidades de comida (atacón). Son habituales, a continuación, las actuaciones encaminadas a neutralizar los efectos de dichos atracones (ya sea mediante inducción del vómito, ejercicio intenso, dietas muy restrictivas, utilización de diuréticos o laxantes)⁽²⁾. La BN tiene una forma purgativa y otra no purgativa.

Existen otros cuadros que comparten algunas características típicas de la AN y la BN, pero no llegan a completar todo el cuadro clínico. Se han denominado cuadros subclínicos, incompletos, parciales o no especificados, y atípicos (EDNOS)⁽²⁾.

Parece existir una mayor vulnerabilidad individual en las mujeres puberales o adolescentes, sobre todo si llegan a la menarquia con un índice de masa corporal alto o bajo, con ciertos rasgos de personalidad como baja autoestima, trastornos afectivos, perfeccionistas, problemas de identidad, elevado rendimiento escolar y tendencia a la sobrecarga de actividades. También es más frecuente en hermanos de enfermos y en familias con antecedente de TCA o trastornos afectivos⁽³⁾.

Los TCA son cada vez más frecuentes en adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), asociándose con mal control metabólico, ganancia ponderal e incremento de las complicaciones microvasculares de la enfermedad. La ganancia de peso debida al tratamiento insulínico y las restricciones dietéticas, pueden conducir a la insatisfacción corporal, y al deseo de adelgazar, que acompañan a los TCA⁽⁴⁾.

PREVALENCIA

La prevalencia de AN oscila entre 0,5-1%. Es más frecuente en mujeres, siendo la proporción mujer/hombre de 9/1. La prevalencia de BN es del 1-3%. La edad media de comienzo de la AN es de 14 años con otro pico a los 18 años, mientras que la BN suele iniciarse al final de la ado-

lescencia (17-20 años)⁽⁵⁾. También se han descrito casos de comienzo precoz, antes del inicio o durante el desarrollo puberal.

La asociación de TCA y DM1 en mujeres presenta una prevalencia del 5-15%⁽⁶⁾. Otros estudios observan una prevalencia de hasta el 30%⁽⁷⁾. Jones et al. consideran que un TCA es dos veces más frecuente en adolescentes con DM1 (12-19 años) y se asocia con la omisión de insulina para perder peso, niveles elevados de hemoglobina glicosilada, y con mal control metabólico, hechos que contribuyen al desarrollo de complicaciones microvasculares⁽⁸⁾.

Un metaanálisis realizado en mujeres con DM1 y TCA, observan una prevalencia más elevada en BN y semejante a la población control en AN⁽⁹⁾.

El 36% de las adolescentes con DM1 utilizan algún tipo de maniobra purgativa y un 26% realizan restricciones dietéticas tratando de perder peso⁽¹⁰⁾.

FACTORES PATOGENÉTICOS Y VULNERABLES

La etiología de los TCA es multifactorial, incluyendo factores genéticos, biológicos, psicosociales y culturales. Deben coexistir varios de ellos para facilitar la aparición y el desarrollo de la enfermedad, y deben ser específicos para cada persona pudiendo coincidir en un momento determinado (Fig. 1).

1. Factores individuales

Las pacientes con TCA presentan frecuentemente trastornos de la personalidad, teniendo una baja autoestima y una gran ansiedad. Son introvertidos, obsesivos, perfeccionistas y tienen la impresión de ser poco efectivos, a pesar de que la realidad muestra lo contrario. Además, los pacientes con TCA que realizan maniobras purgativas son impulsivos, con tendencia a robar y suelen tener problemas con el alcohol y las drogas⁽¹¹⁾.

La malnutrición provoca una serie de alteraciones, tanto físicas como psíquicas, determinando que el rendimiento escolar y mental y la capacidad para relacionarse socialmente se alteren, produciendo una nueva disminución de la autoestima o del autocontrol, a ello se responde con una restricción de alimentos aún más acentuada, con lo que se perpetúa una peligrosa cascada de acontecimientos⁽¹¹⁾.

2. Factores familiares

Las familias de estos pacientes muestran ciertos rasgos comunes, son familias sobreprotectoras con cierto grado de rigidez y con cierta incapacidad para resolver sus propios conflictos. La figura materna se describe como controladora de la familia y la figura paterna como distante. En muchas familias el paciente solo es reconocido como individuo a partir del momento del desencadenamiento de la enfermedad, y éste ejerce cierta tiranía manteniendo la enfermedad para seguir siendo el centro de atención familiar⁽¹²⁾.

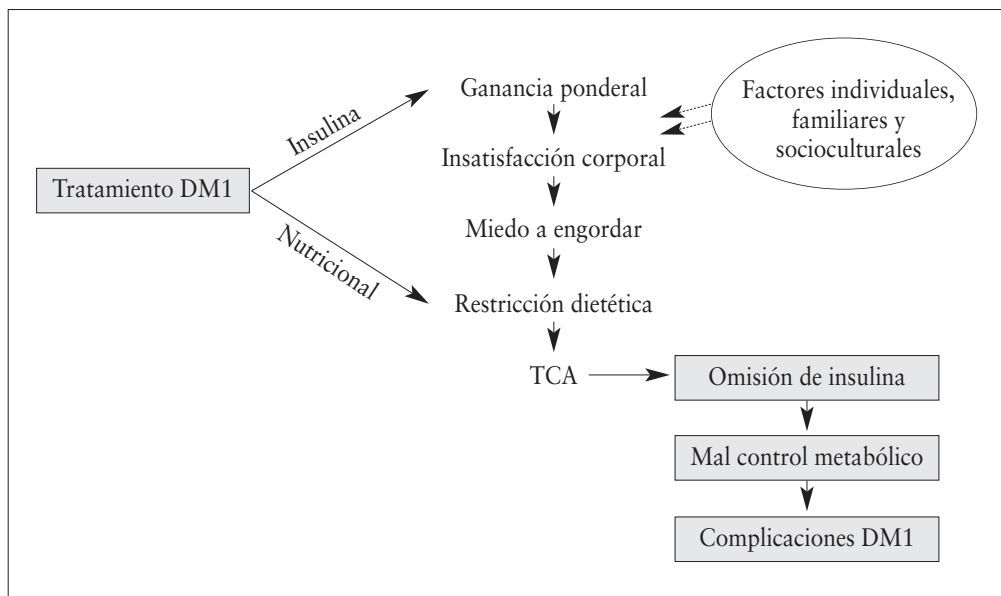


FIGURA 1. Interacción entre diabetes tipo 1, psicopatología y dieta. (Modificado de Dane-man D, et al.⁽⁴¹⁾).

3. Factores socioculturales

La personalidad de la adolescente es muy vulnerable, recibe gran cantidad de información que no asimila y le crea tensiones sobre problemas propios de su edad, como la sexualidad, la competitividad, el individualismo, la independencia del entorno familiar, entre otros.

Es significativo en estos pacientes cómo la pérdida de la autoestima y del autocontrol se singularizan realizando una dieta. Esta actividad, culturalmente bien vista y a la que se suelen añadir otras actividades “útiles”, como estudiar gran cantidad de horas o realizar intenso ejercicio físico, produce una “mejoría” temporal. Sin embargo, como esto no soluciona el problema real deben mantener la dieta para poder sentirse bien y bajo control, lo que conlleva a algunas personas, una vez dentro de este círculo vicioso, a desarrollar AN. Con la distorsión de la imagen corporal, la delgadez no sólo no preocupa sino que es altamente valorada. La malnutrición provoca una serie de alteraciones, tanto físicas como psíquicas, determinando que el rendimiento escolar y mental y la capacidad para relacionarse socialmente se alteren, produciendo una nueva disminución de la autoestima o del autocontrol; a ello se responde con una restricción de alimentos aún más acentuada, con lo que se perpetúa una peligrosa cascada de acontecimientos⁽¹³⁾.

La existencia de atracones en la BN sería una consecuencia directa de la restricción dietética. La aparición de este síntoma en una persona totalmente dedicada a mantener una delgadez extrema es un suceso aterrador, que produce un sentimiento muy intenso de culpa y desesperación. Esto hará que primero se intensifiquen los esfuerzos para restringir la ingesta y después se intenten contrarrestar los efectos del atracón. Eso se consigue mediante la realización de ejercicio físico y actividades purgativas, como el vómito o

el uso de laxantes y diuréticos, que a su vez producen mayor sentimiento de culpa y autodesprecio, nuevas restricciones calóricas y así sucesivamente. Este caos alimentario con frecuencia se asocia a un desbarajuste en la vida personal del paciente, contribuyendo más a perpetuar el trastorno⁽¹³⁾.

4. Factores vulnerables

Hay una serie de factores presentes en los pacientes con DM1, que podrían predisponer a presentar un TCA⁽¹⁴⁾.

1. **Restricción de la dieta:** la preocupación en general por la ingesta, y por la cantidad y tipo de hidratos de carbono en particular, podrían contribuir al desarrollo de una patología alimentaria.
2. **Aumento de peso:** tras el inicio del tratamiento y potenciado por la terapia intensiva con insulina, conlleva a una mayor insatisfacción corporal y disminución de la autoestima, terreno propicio sobre el que se desarrolla frecuentemente un TCA.
3. **Insulina:** el descubrimiento de poder controlar el peso mediante la omisión o disminución de la dosis de insulina
4. **Enfermedad crónica:** es un factor de riesgo para el desarrollo de conductas de control de peso no saludables en los adolescentes.
5. **Otros factores:** conflictos sobre la autonomía, baja autoestima, sentimiento de ser diferentes a los demás, entre otros.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS TCA EN LA DM1

Los criterios diagnósticos de la AN y BN definidos por la OMS CIE-10⁽¹⁵⁾ y la Sociedad Americana de Psiquiatría DSM-IVTR⁽²⁾, éstos últimos se pueden observar en las tablas 1 y 2, proponiendo un subgrupo en el que estarían incluidas las formas subclínicas y las parciales de este trastor-

TABLA 1. Criterios diagnósticos para la anorexia nerviosa (DSM-IV).

- a) Rechazo a mantener un peso corporal normal o por encima del mínimo para su edad y talla (ej: pérdida de peso que conlleva mantenerlo por debajo del 85% del peso ideal, o ganancia ponderal menor de la esperada durante el periodo de crecimiento manteniendo un peso por debajo del 85% de las cifras ideales).
- b) Terror a la ganancia ponderal o a engordar, aún estando por debajo del peso ideal.
- c) Distorsión en la percepción del peso y de la propia imagen corporal. Influencia inadecuada del peso o de la imagen en la autoevaluación, o negación de la gravedad del peso actual.
- d) En mujeres postmenáurquicas, amenorrea (ausencia de al menos tres ciclos menstruales consecutivos).

Tipos específicos

- **Restrictivo:** Durante el periodo de la anorexia nerviosa la persona no tiene regularmente un comportamiento purgativo o de atracones (ej: vómitos autoinducidos, laxantes o diuréticos).
- **Atracón/Purgativo:** Durante el periodo de la anorexia nerviosa la persona tiene de forma regular un comportamiento purgativo o de atracones (ej: vómitos autoinducidos, laxantes o diuréticos).

no, ya que pueden llegar a ser tan graves como la enfermedad plenamente desarrollada y precisan un tratamiento tan intenso como ella. La expresión clínica varía con la edad de comienzo, la duración y la forma o variante clínica⁽²⁾.

Anorexia nerviosa⁽²⁾

1. Fase prodrómica

- Malestar psicológico por las dificultades del adolescente para afrontar situaciones personales o de relación con el entorno.

2. Fase de inicio

- Restricción alimentaria con la pérdida de peso que va evolucionando de forma insidiosa. A veces la adolescente con o sin ayuda médica, toma conciencia del problema y vuelve a alimentarse.

3. Fase de estado

- La restricción alimentaria y la pérdida de peso se acompañan de una conducta alimentaria anormal: esconder y desmenuzar alimentos, rechazos selectivos, intervenir en la cocina, aumentar o disminuir la ingesta de líquidos.
- Incremento del ejercicio físico que llega a hacerse compulsivo.
- Insatisfacción y distorsión de la imagen corporal. El cuerpo en general y determinadas partes (muslos, caderas, nalgas, abdomen) son consideradas voluminosas,

TABLA 2. Criterios diagnósticos para la bulimia nerviosa (DSM-IV)

- a) Episodios recurrentes de atracones. Un atracón se caracteriza por:
 - Comer en un periodo corto de tiempo (dos horas) una cantidad de comida, claramente mayor a lo que la mayoría de la gente comería en un periodo similar de tiempo y en las mismas circunstancias;
 - Sentimiento de pérdida de control sobre el acto de comer durante el episodio de ingesta voraz (sentimiento de no poder parar de comer o de no poder controlar qué o cuánto está comiendo).
- b) Comportamiento recurrente, e inapropiadamente compensatorio, para prevenir la ganancia ponderal (mediante vómitos autoinducidos, uso de laxantes, diuréticos u otras medicaciones, ayuno o ejercicio físico excesivo).
- c) Los atracones y los comportamientos compensatorios inapropiados ocurren ambos, al menos, dos veces por semana durante tres meses.
- d) La autoevaluación está indebidamente influenciada por la figura corporal y el peso.
- e) No se producen exclusivamente estos trastornos durante los episodios de anorexia nerviosa.

Tipos específicos

- **Purgativos:** La persona recurre a vómitos autoinducidos, uso de laxantes o diuréticos.
- **No purgativos:** La persona utiliza otros comportamientos compensatorios inadecuados, como periodos de ayuno o de ejercicio excesivo, pero no recurre regularmente a vómitos autoinducidos, uso de laxantes o diuréticos.

amenazantes y generan ansiedad. Perciben bien a los demás.

- Obsesión por la silueta, el peso y la comida. El miedo a incrementar su peso se hace fóbico y tiende a aumentar a medida que desciende el peso real. Es común la sintomatología ansiosa y depresiva.
- La aparición de la amenorrea suele coincidir con el inicio de la malnutrición, aunque puede ser previa o posterior a la pérdida de peso.
- Una vez establecida la malnutrición pueden alterarse todos los órganos y funciones. Los primeros síntomas son: hipotermia, bradicardia, deshidratación, palidez, mareos, piel seca y descamada, aparición de lanugo en brazos y espalda, pérdida de cabello, estreñimiento, y debilidad muscular. Al progresar, el cuadro se va agravando pudiendo llegar a la muerte.
- Existe una escasa o nula conciencia de enfermedad, con una persecución infatigable de la delgadez.
- La conflictividad familiar es la norma debido al problema alimentario, la ansiedad de la familia, y la inestabilidad del paciente.

- El retraimiento social a veces llega a un aislamiento completo.
- Algunas pacientes anoréxicas presentan rasgos bulímicos: auto-provocación del vómito, uso de laxantes, e incremento compulsivo de la actividad física.
- La comorbilidad asociada es elevada: depresión mayor, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, y dependencia del alcohol. Entre el 10-20% evolucionan hacia BN.

Bulimia nerviosa⁽²⁾

1. Fase de inicio

- Las bulimias parciales permanecen años sin ser descubiertas, por ello deben asociarse varios factores emocionales, para que la adolescente se des controle.

2. Fase de estado

- El peso es normal ó hay sobrepeso. El episodio bulímico (atracción-vómito), suele iniciarse críticamente con hambre, malestar y ansiedad crecientes. Concluido el atracón, se generan sentimientos de culpa y auto-desprecio que sólo se va a mitigar compensando el exceso ingerido, mediante los vómitos autoinducidos inmediatos y otras prácticas más demoradas en el tiempo “planificadas”.
- Medidas compensatorias como vómitos, uso de laxantes, enemas y diuréticos, ayuno, ejercicio excesivo, que junto con las alteraciones nutricionales dan lugar a las alteraciones biológicas. El atracón y estas medidas se realizan de manera oculta.
- La preocupación por la silueta y el peso son similares a la AN, y hay también distorsión de la imagen corporal.
- Alteraciones en casos de larga evolución: erosiones dentarias, inflamación de las glándulas salivares (parótidas), callosidades en las manos por provocarse el vómito (“Signo de Russell”), hemorragias conjuntivales, esofagitis, diarreas, alteraciones menstruales y hidroelectrolíticas, entre otras.
- La comorbilidad asociada es muy frecuente: depresión mayor, trastorno de la ansiedad, abuso/dependencia del alcohol, trastorno de la personalidad, y dificultad para controlar los impulsos: mentiras, robos, consumo de tóxicos, promiscuidad sexual, o tentativas de suicidio.
- Takii et al.⁽¹⁶⁾ clasifican las pacientes con DM1 y BN en tres subgrupos: 1) omisión de insulina y vómitos autoinducidos y/o uso de laxantes; es la forma más compleja, y se acompaña de graves problemas psicológicos y complicaciones crónicas (retinopatía, neuropatía y nefropatía); 2) pacientes que no omiten la insulina, pero utilizan maniobras purgativas (vómitos y/o laxantes), y se acompañan de complicaciones crónicas frecuentes (retinopatía y neuropatía); 3) pacientes que sólo omiten la insulina.

PECULIARIDADES EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS

1. **Manipulación de la insulina:** es el método de purgación más común con el fin de controlar el peso. Algunos autores señalan que hasta el 40% de los pacientes con diabetes admitían disminuir la dosis de insulina pautaada para controlar el peso⁽¹⁷⁾. Otros autores observan cifras del 11 al 17%⁽¹⁸⁾. Peveler et al. observan omisión de la insulina en el 35% de los pacientes entre 11 y 25 años. Asimismo, estos pacientes presentan peor adherencia al tratamiento habitual (dieta, ejercicio, autocontrol), más complicaciones médicas y mayor número de hospitalizaciones. La duración de la omisión de la insulina es el factor más relacionado con la presencia de retinopatía y nefropatía en este grupo de pacientes⁽¹⁰⁾.
2. **Mal control metabólico:** es importante detectar la patología alimentaria en casos de: diabetes inestable, mal control metabólico, episodios repetidos de cetoacidosis o variaciones importantes en el peso⁽¹⁹⁾.
3. **Complicaciones médicas:**
 - **A medio plazo:** hipoglucemias graves, retraso del desarrollo puberal, episodios de cetoacidosis⁽²⁰⁾.
 - **A largo plazo:** la duración de la omisión de insulina es un factor predictor de retinopatía y nefropatía. Existe una relación significativa entre el desarrollo de dos o más complicaciones crónicas y la presencia de TCA^(10,21).
4. **Complicaciones psicológicas:** la diabetes aumenta el riesgo de un trastorno depresivo y mayor insatisfacción corporal con su enfermedad^(22,23).

CRITERIOS DE SOSPECHA EN LA IDENTIFICACIÓN DE LOS TCA EN PACIENTES CON DM1⁽²⁴⁾

- **Mal control metabólico:**
 - Niveles elevados de hemoglobina glicosilada.
 - Hospitalizaciones frecuentes por cetoacidosis diabética o mal control metabólico.
 - Aparición precoz de complicaciones relacionadas con la DM1.
- **Preocupación por el peso y el aspecto:**
 - Angustia o rechazo a pesarse durante las revisiones clínicas.
 - Preocupaciones extremas por el peso y el aspecto físico.
 - Admitir un comportamiento para control de peso, omisión de la insulina, hacer dieta o realizar ejercicio físico excesivo.
 - Preocupación por la comida, con frecuentes peticiones de cambios en la dieta del diabético.
- **Angustia psicosocial asociada:**
 - Depresión.
 - Falta a las revisiones clínicas.
 - Falta al colegio/instituto y escasos resultados académicos.
 - Disfunción familiar.

Para la evaluación de los TCA en DM1 se utilizan diferentes escalas autoaplicadas de conducta alimentaria y psicopatología asociada⁽²⁵⁾:

- EAT (Eating Attitudes Test).
- EDI-2 (Eating Disorders Inventory, versión 2): evalúa actitudes y conductas relacionadas con la comida, el peso y el tipo (obsesión por la delgadez, bulimia e insatisfacción corporal).
- DEPS-R (Diabetes Eating Problem Survey) es un test específico de trastorno alimentario en DM1 recientemente publicado, que puede ser realizado en menos de 10 minutos. Se necesitan más estudios utilizando este test en pacientes con DM1 para identificar las poblaciones de riesgo y realizar una prevención y un tratamiento precoz de los TCA.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Los estudios en adolescentes observan una recuperación de los TCA que en general alcanza el 86% en seguimientos de más de 5 años, y una mortalidad que puede ser temprana, oscilando alrededor del 5% a los 5-8 años de la presentación del cuadro, aumentando tardíamente hasta un 13-20% a los 20 años de seguimiento⁽²⁶⁾. La causa de la muerte suele deberse a complicaciones médicas o por suicidio. En pacientes diabéticos diferentes estudios observan una mortalidad del 34-36% a los 10-12 años de seguimiento, siendo las causas más frecuentes: la hipoglucemia desapercibida, la cetoacidosis y las complicaciones crónicas (neuropatía)^(27,28).

TRATAMIENTO

Son pacientes muy complejos y difíciles de tratar. El tratamiento debe ser multidisciplinar. Idealmente el equipo debería estar formado por psiquiatra con experiencia en TCA, diabetólogo, psicólogo y nutricionista con formación en TCA y/o diabetes. Los objetivos del tratamiento son mejorar el estado nutricional, tratar las complicaciones médicas, intentar cambiar la persecución patológica de la delgadez y por último prevenir las recaídas. Asimismo, deberá existir más apoyo y monitorización médica por parte del equipo multidisciplinar⁽²⁹⁾.

El tratamiento se puede realizar de forma ambulatoria, si el estado de la paciente lo permite y en ocasiones el ingreso puede ser necesario (no respondan al tratamiento ambulatorio o exista riesgo autolítico importante). En la tabla 3 se detallan los criterios para el ingreso⁽³⁰⁾, cualquiera de ellos justifica la hospitalización y no debe utilizarse exclusivamente el peso como criterio de ingreso.

Anorexia nerviosa

1. Renutrición y realimentación

Es importante que el paciente comprenda y acepte que tiene una enfermedad. Se le puede mostrar en qué percentil de peso se encuentra y en cual debería estar para su edad y talla. Así se obtiene un peso adecuado aceptable para el

TABLA 3. Criterios de ingreso

1. Severa desnutrición:
 - Peso < 75% del peso ideal para la talla y edad % = $\text{Peso real} \times 100 / \text{peso ideal}$
 - Peso < al P3 para la talla
 - Índice de masa corporal igual o inferior a 17 para las mayores de 18 años
 - Índice de masa corporal igual o inferior al P3 para la edad y sexo
2. Deshidratación
3. Alteraciones electrolíticas
4. Arritmias cardíacas incluyendo la prolongación del QT
5. Inestabilidad fisiológica:
 - Severa bradicardia
 - Hipotensión
 - Hipotermia
 - Cambios ortostáticos (pulso y TA)
6. Detención del crecimiento y desarrollo
7. Fracaso del tratamiento ambulatorio
8. Atracones, utilización de laxantes y/o diuréticos, vómitos incontrolados, rechazo manifiesto a alimentarse
9. Complicaciones médicas agudas por malnutrición (ej: síncope, fallo cardíaco, pancreatitis, convulsiones)
10. Urgencias psiquiátricas (ideas de suicidio, brotes psicóticos)
11. Incapacidad de contención familiar

médico y para el paciente. Se le debe asegurar que no se le va a engordar, sólo se trata de obtener una nutrición adecuada y equilibrada, recuperando el mínimo peso para llevar una vida normal⁽³⁰⁾.

En la primera fase del tratamiento debe existir una gran flexibilidad, evitando imponer como objetivo cifras estrictas de glucemia, adecuando la dieta a las preferencias del paciente y evitando actitudes recriminatorias o enjuiciadoras⁽³¹⁾.

El enfoque inicial se limitará simplemente a prevenir futuros episodios de cetoacidosis. De manera progresiva, el equipo diabetológico deberá ir aumentando la dosis de insulina y la ingesta de alimentos, permitiendo una mayor flexibilidad en el plan alimentario, y una mayor frecuencia de controles de glucemia capilar⁽³²⁾.

Se puede comenzar con una dieta de 1.200 a 1.500 calorías, y aumentar de 500 en 500 calorías según las necesidades y la tolerancia para conseguir una ganancia ponderal de 0,5 a 0,9 kg por semana al inicio. Puede ser necesario aportar hasta 3.000-4.000 Kcal. para conseguir una ganancia ponderal adecuada. La alimentación enteral a débito continuo nocturna se utiliza si la ganancia de peso es escasa, para poder administrar las calorías necesarias que pueden ser muy altas. La principal complicación es el síndrome de realimentación que se caracteriza por alteraciones electrolíticas que incluyen: hipofosfatemia, hipopotasemia, hipomagnesemia y, retención de líquidos con edema periférico. Otras complicaciones son la dilatación gástrica agu-

da, perforación esofágica o gástrica, hemorragia digestiva alta, pancreatitis aguda y alteración hepática⁽³³⁾.

Dado el comportamiento alimentario anormal y la gran tensión familiar, es esencial que el médico organice su alimentación, los horarios y reposos de acuerdo con el paciente. La confección de la dieta será responsabilidad de los padres, mientras que la del paciente será alimentarse de una forma adecuada. El paciente deberá comer sentado a la mesa sin TV y con un orden lógico de platos.

2. Alcanzar y mantener un peso adecuado

Cuando se va llegando al peso adecuado y acordado, se debe prescribir una dieta normocalórica, es esencial adherirse a ella y no comer a deshoras para evitar el descontrol⁽³⁰⁾.

3. Complicaciones crónicas

Las principales complicaciones crónicas son la amenorrea y la osteopenia/osteoporosis.

Las pacientes con AN presentan un hipogonadismo hipogonadotropo aislado, de origen hipotalámico que puede ser debido a distintos factores: la disfunción hipotalámica, la pérdida de peso, las alteraciones de los esteroides sexuales, de los neurotransmisores, de la melatonina y de la leptina entre otros, así como del ejercicio físico que realizan. El déficit de estrógenos se relaciona directamente con la duración de la amenorrea y va a tener una importante implicación en la aparición de osteopenia⁽³⁴⁾.

La detección precoz de la enfermedad junto con la instauración de una terapia psicológica y nutricional apropiadas, son las indicaciones más adecuadas para evitar la osteopenia / osteoporosis en estas pacientes⁽³⁵⁾.

Bulimia nerviosa

En el tratamiento de la BN son válidas las recomendaciones dadas para la AN; debiendo además⁽³⁰⁾:

- **Controlar los episodios bulímicos y normalizar la ingesta.** Puede ser útil usar una dieta y planificar las tomas con intervalos no superior a 3 horas
- **Identificar los momentos más propicios para los atracones,** como tras un ayuno riguroso, ante determinado estrés, al estar solos y planificar actividades incompatibles. Se trata de eliminar el círculo vicioso atracón-purga-restricción, y evitar las recaídas.
- **El número de calorías pactado** no debe ser demasiado alto para que no teman engordar, ni demasiado bajo para que no recurran a los atracones. Si necesita perder peso, la dieta que se utilice no debe ser inferior a 1500 calorías.
- **Adquirir comportamientos alimentarios normales:** No debe saltarse comidas ni comer entre horas, evitar las restricciones que conducen a atracones, introducir progresivamente las comidas evitadas, no tener o tener limitada en casa la comida “peligrosa”.

TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO

1. Tratamiento psicológico

En los últimos años la terapia cognitivo conductual parece ser la más efectiva en el tratamiento de la AN, pero actualmente, la evidencia científica no es clara respecto al beneficio de la psicoterapia. Es también importante la psicoeducación del paciente y de su entorno para restaurar su vida familiar y social, tras la crisis producida por la enfermedad⁽³⁶⁾.

En la BN, la psicoterapia es el tratamiento central apoyado por el uso de psicofármacos en la mayoría de los casos, y de un control médico de las complicaciones. El tratamiento más eficaz es el cognitivo conductual, y puede ser tan efectivo como la psicoterapia interpersonal, otros tratamientos psicológicos o los antidepresivos en reducir los síntomas⁽³⁷⁾.

2. Tratamiento psicofarmacológico

En la AN no existe tratamiento específico sino de sus complicaciones psiquiátricas⁽³⁸⁾. En la BN, los más utilizados son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, no solo por su acción antidepresiva y frente a las ideas obsesivas, sino porque también producen sensación de saciedad y plenitud regulando la sobreingesta⁽³⁸⁾.

Sirvan como conclusión dos mensajes prácticos basados en la experiencia clínica:

- Hay que tener una comunicación lo más fluida e individualizada posible con los adolescentes diabéticos, con el objetivo de que comenten sus problemas y el nivel de satisfacción que tienen con su peso en cada revisión clínica⁽³⁹⁾.
- Hay que informarles del posible aumento transitorio de peso al comienzo del tratamiento y, por tanto, se deberá ajustar éste para evitar que tengan una ganancia rápida de peso al inicio de la enfermedad⁽⁴⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz MT, Argente J. Advances in anorexia nervosa. J Ped Endocrinol Metab 2004; 17: 473-4.
2. American Psychiatric Association. Treatment of patients with eating disorders, third edition. American Psychiatric Association. Am J Psychiatry. 2006; 163 (7 Suppl): 4-54.
3. Gandarillas A, Febrel C, Galán I, León C, Zorrilla B, Bueno R. Population at risk for eating disorders in a Spanish region. Eat Weight Disord. 2004; 9: 179-85.
4. Skrzypek S, Wehmeier PM, Remschmidt H. Body image assessment using body size estimation in recent studies on anorexia nervosa. A brief review. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2001; 10: 215-21.
5. García MT, Muñoz MT. Anorexia y bulimia. An Ped Contin 2004; 2: 207-15.
6. Ackard DM, Vik N, Neumark-Sztainer D, Schmitz KH, Hannan P, Jacobs DR Jr. Disordered eating and body dissatisfaction in adolescents with type 1 diabetes and a population-based comparison sample: comparative prevalence and clinical implications. Pediatr Diabetes 2008; 28: 312-9.
7. Colton PA, Olmsted MP, Daneman D, Rydall AC, Rodin GM. Five-year prevalence and persistence of disturbed eating be-

- havior and eating disorders in girls with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2861-2.
8. Jones JM, Lawson ML, Daneman D, Olmsted MP, Rodin G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *BMJ*. 2000 10; 32: 1563-6.
 9. Mannucci E, Rotella F, Ricca V, Moretti S, Placidi GF, Rotella CM. Eating disorders in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2005; 28: 417-9.
 10. Peveler RC, Bryden KS, Neil HA, Fairburn CG, Mayou RA, Dunger DB, et al. The relationship of disordered eating habits and attitudes to clinical outcomes in young adult females with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 84-8.
 11. Grylli V, Hafferl-Gattermayer A, Wagner G, Schober E, Karwautz A. Eating disorders and eating problems among adolescents with type 1 diabetes: exploring relationships with temperament and character. *J Pediatr Psychol*. 2005; 30: 197-206.
 12. Kakleas K, Kandyla B, Karayianni C, Karavanaki K. Psychosocial problems in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2009; 35: 339-50.
 13. Herpertz-Dahlmann B. Adolescent eating disorders: definitions, symptomatology, epidemiology and comorbidity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2009; 18: 31-47.
 14. Neumark-Sztainer D, Patterson J, Mellin A, Ackard DM, Utter J, Story M, et al. Weight control practices and disordered eating behaviors among adolescent females and males with type 1 diabetes: associations with socio demographics, weight concerns, familial factors, and metabolic outcomes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1289-96.
 15. Organización Mundial de la Salud CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor; 1992.
 16. Takii M, Uchigata Y, Nozaki T, Nishikata H, Kawai K, Komaki G, et al. Classification of type 1 diabetic females with bulimia nervosa into subgroups according to purging behavior. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1571-5.
 17. Takii M, Uchigata Y, Tokunaga S, Amemiya N, Kinukawa N, Nozaki T, et al. The duration of severe insulin omission is the factor most closely associated with the microvascular complications of Type 1 diabetic females with clinical eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2008 ; 41: 259-64.
 18. Olmsted MP, Colton PA, Daneman D, Rydall AC, Rodin GM. Prediction of the onset of disturbed eating behavior in adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1978-82.
 19. Hamilton J, Daneman D. Deteriorating diabetes control during adolescence: physiological or psychosocial? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15: 115-26.
 20. Goebel-Fabbri AE, Fikkan J, Franko DL, Pearson K, Anderson BJ, Weinger K. Insulin restriction and associated morbidity and mortality in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 3: 415-9.
 21. Tierney S. Control and disordered eating in type 1 diabetes. *Eat Weight Disord*. 2007; 12: 30-4.
 22. Helgeson VS, Snyder PR, Escobar O, Siminerio L, Becker D. Comparison of adolescents with and without diabetes on indices of psychosocial functioning for three years. *J Pediatr Psychol*. 2007; 32: 794-806.
 23. Wysocki T, Buckloh LM, Lochrie AS, Antal H. The psychologic context of pediatric diabetes. *Pediatr Clin North Am*. 2005; 52: 1755-78.
 24. Meltzer LJ, Johnson SB, Prine JM, Banks RA, Desrosiers PM, Silverstein JH. Disordered eating, body mass, and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 678-82.
 25. Markowitz JT, Butler DA, Volkening LK, Antisdel JE, Anderson BJ, Laffel LM. Brief screening tool for disordered eating in diabetes: internal consistency and external validity in a contemporary sample of pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 doi: 10.2337/dc09-1890
 26. Papadopoulos FC, Ekblom A, Brandt L, Ekselius L. Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry*. 2009; 194: 565-6
 27. Walker JD, Young RJ, Little J, Steel JM. Mortality in concurrent type 1 diabetes and anorexia nervosa. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1664-5.
 28. Nielsen S, Emborg C, Mølbak AG. Mortality in concurrent type 1 diabetes and anorexia nervosa. *Diabetes Care*. 2002; 25: 309-12.
 29. Herpertz-Dahlmann B, Salbach-Andrae H. Overview of treatment modalities in adolescent anorexia nervosa. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2009; 18: 131-45.
 30. Muñoz-Calvo MT. Anorexia nervosa: an endocrine focus and procedure guidelines. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 1181-5.
 31. Yasuhara D, Inui A. Pathogenesis and treatment of eating disorders associated with type 1 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3: 612-3.
 32. Goebel-Fabbri AE, Fikkan J, Connell A, Vangsness L, Anderson BJ. Identification and treatment of eating disorders in women with type 1 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol*. 2002; 1: 155-62.
 33. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is and how to prevent and treat it. *BMJ* 2008; 336: 1495-8.
 34. Muñoz MT, Argente J. Anorexia nervosa: hypogonadotropic hypogonadism and bone mineral density. *Horm Res* 2002; 57: 57-62.
 35. García de Alvaro MT, Muñoz-Calvo MT, Martínez G, Barrios V, Hawkins F, Argente J. Regional skeletal bone deficit in female adolescents with anorexia nervosa (AN): Influence of the degree of malnutrition, gonadal dysfunction and weight recovery. *J Ped Endocrinol Metab* 2007; 20: 1223-31.
 36. Yasuhara D, Inui A. Pathogenesis and treatment of eating disorders associated with type 1 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3: 612-3.
 37. Goebel-Fabbri AE. Disturbed eating behaviors and eating disorders in type 1 diabetes: clinical significance and treatment recommendations. *Curr Diab Rep*. 2009; 9: 133-9.
 38. Dahan A, McAfee SG. A proposed role for the psychiatrist in the treatment of adolescents with type I diabetes. *Psychiatr Q*. 2009; 80: 75-85.
 39. Taylor CB, Bryson S, Luce KH, Cuning D, Doyle AC, Abascal LB, Rockwell R, Dev P, Winzelberg AJ, Wilfley DE. Prevention of eating disorders in at-risk college-age women. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 881-8.
 40. Grylli V, Wagner G, Hafferl-Gattermayer A, Schober E, Karwautz A. Disturbed eating attitudes, coping styles, and subjective quality of life in adolescents with Type 1 diabetes. *J Psychosom Res*. 2005; 59: 65-72.
 41. Daneman D, Olmsted M, Rydall A, Maharaj S, Rodin G. Eating disorders in young women with type 1 diabetes. Prevalence, problems and prevention. *Horm Res*. 1998; 50 (Suppl 1): 79-86.

Diabetes tipo 1 y calidad de vida relacionada con la salud en niños y adolescentes

A. Carcavilla Urquí

Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud de Toledo.

RESUMEN

La atención de los aspectos psicosociales de los pacientes pediátricos con diabetes es una tarea que demanda instrumentos apropiados. La calidad de vida relacionada con la salud ha demostrado ser una variable susceptible de ser medida, comparada y aplicable en la práctica clínica. También es válida para orientar decisiones en salud pública. Se han desarrollado estrategias para poder utilizar y comparar estos instrumentos en distintas edades, distintas enfermedades, y distintas culturas, con resultados satisfactorios. En nuestro medio existen pocos cuestionarios disponibles, y los estudios sobre calidad de vida en pacientes pediátricos con diabetes son escasos. La inclusión de cuestionarios de calidad de vida en nuestra práctica clínica es un objetivo deseable para mejorar la calidad del cuidado de pacientes pediátricos con diabetes tipo 1.

Palabras clave: Diabetes tipo 1; Calidad de vida relacionada con la salud; Cuestionario; Niños y adolescentes.

ABSTRACT

Psychosocial care of type 1 diabetes mellitus pediatric patients is a task that demands appropriate tools. Health-related quality of life has shown to be a variable that can be reliably measured with good clinical utility. It can also be valid for guiding policy decisions. Strategies have been successfully developed to use and compare these instruments across different developmental stages, diseases and cultures. Specific questionnaires and health-related quality of life studies of pediatric type 1 diabetes are scarce in our environment. Health-related quality of life assessment in clinical

practice is a suitable focus in order to enhance quality of care in pediatric type 1 diabetes patients.

Key words: Type 1 diabetes; Health-related quality of life; Questionnaire; Children and adolescents.

INTRODUCCIÓN

La Salud, tal como la definió la Organización Mundial de la Salud en 1948⁽¹⁾, consiste en la unión de elementos objetivos y subjetivos que constituyen un “estado de bienestar físico, mental y social, y no simplemente la ausencia de enfermedad o incapacidad”. Este concepto multidimensional implica un reto fundamental: incorporar a las medidas desarrolladas en el campo de la atención en la salud instrumentos que tengan en cuenta la subjetividad de los pacientes, su propia vivencia de la enfermedad, y su inclusión en su medio social, como un objetivo más a incluir en la calidad de la atención.

En este sentido se ha desarrollado el concepto de calidad de vida relacionado con la salud (CVRS) como una variable susceptible de ser medida, comparada, utilizada para diseñar estrategias y distribuir recursos en salud pública, y aplicable en la práctica clínica. El estudio de la CVRS en medicina es un campo de interés creciente, y cuenta en la actualidad con revistas especializadas (*Health and Quality of Life Outcomes*, *Quality of Life Research*) y sociedades científicas (*International Society for Quality of Life Research*).

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica cuyo manejo ha experimentado cambios sobresalientes en las últimas décadas, encaminados a mejorar tanto el control metabólico como la adaptación psicosocial de los pacientes y sus familias. En particular en la infancia y la adolescencia el bienestar psicosocial constituye un campo que requiere especial cuidado. También la medición de CVRS en DM1 ha experimentado una evolución significativa en los últimos años, con instrumentos de medida mejores y más

Correspondencia: Dr. Atilano Carcavilla Urquí. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud. Avenida Barber, 30. 45004 Toledo.

E-mail: atcarcavilla@gmail.com

REV ESP PEDIATR 2010; 66(3): 244-250

adaptados a las condiciones específicas de los pacientes. Sin duda ha sido un reto continuo en el diseño de estos instrumentos conseguir cuestionarios sensibles al cambio y adaptados a la enfermedad (con las peculiaridades propias de la DM1 tipo 1 y su tratamiento), los grupos de edad (con especial atención a los cambios evolutivos propios de la infancia y la adolescencia), y las peculiaridades culturales.

¿QUÉ ES LA CALIDAD DE VIDA?

El término “Calidad de vida” es usado a veces con ligereza por los profesionales de la salud, como sinónimo de satisfacción con el tratamiento. Sin embargo, es fundamental aclarar qué es la calidad de vida, para poder usarla como herramienta en la atención en salud. Habitualmente se usan como sinónimos la calidad de vida, y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), aunque la primera es un concepto más amplio que la segunda, e incluye aspectos que no corresponde evaluar a los servicios de salud⁽²⁾. La CVRS es un concepto multidimensional, y aunque no existe un acuerdo uniforme sobre su definición, sí sabemos que debe incluir el impacto que tiene el estado de salud en el bienestar del individuo⁽³⁾, en las dimensiones física, psicológica (que deben incluir la emocional y la cognitiva) y social, tal como fueron descritas por la OMS⁽⁴⁾ en su definición multidimensional de la salud. Otra definición válida sería: “el efecto funcional que una enfermedad y su tratamiento inducen en el paciente, tal y como son percibidos por el propio paciente”⁽⁵⁾.

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE LA CALIDAD DE VIDA?

Los avances en medicina de las últimas décadas han cambiado considerablemente el paisaje de las patologías a las que nos enfrentamos en la actualidad. Cada vez más, el enfoque tradicionalmente centrado en el manejo agudo de las enfermedades, se desplaza hacia un adecuado manejo de las condiciones crónicas. Y en ese manejo, los clásicos indicadores de *cantidad de vida* como la esperanza de vida, han perdido protagonismo frente a otros como la calidad de vida. Algunos autores de hecho, consideran que la mejora de la calidad de vida es en realidad el objetivo último de los cuidados de salud en la población⁽⁶⁾.

Los factores psicosociales juegan un papel fundamental en el manejo de la diabetes en niños y adolescentes. Existe una cantidad nada desdeñable de evidencia científica acumulada a lo largo de las últimas cuatro décadas que insiste en este punto⁽⁷⁾. La Sociedad Internacional para el Estudio de la Diabetes del niño y el adolescente (ISPAD en sus siglas en inglés) propuso recientemente su guía clínicas⁽⁸⁾, suscritas en lo fundamental por sociedades internacionales de diabetes de otros países como EEUU⁽⁹⁾, Australia (www.nhmrc.gov.au/publications/pdf/cp102.pdf), Canadá (www.diabetes.ca/cpg2003) y Reino Unido (www.nice.org.uk/pdf/type1diabetes). Todas las guías coinciden en dar

un papel protagonista a los factores psicosociales en el adecuado manejo de la diabetes en edad pediátrica. Una de las propuestas en las que más se incide consiste en proveer los recursos necesarios para incluir profesionales con experiencia en salud mental en el equipo multidisciplinar de diabetes, entre los que se debe incluir psicólogos y trabajadores sociales. De igual forma, se insiste en la importancia de atender a la formación del equipo de diabetes en la identificación y manejo de problemas psicosociales. Existe evidencia de que niños y adolescentes con DM1 tienen una mayor incidencia de trastornos psiquiátricos, especialmente las mujeres y los pacientes con pobre control metabólico⁽¹⁰⁾.

En cuanto a la calidad de vida, las guías clínicas basadas en la evidencia científica disponible establecen que “La valoración de la calidad de vida en todos los ámbitos (desarrollos físico, intelectual, académico, emocional y social) se debe implementar de forma rutinaria en la práctica clínica”⁽⁸⁾. De igual forma, hacen una aseveración basada en el máximo nivel de evidencia: “La calidad de vida puede ser medida de forma fiable y con buena utilidad clínica”⁽⁸⁾. Históricamente, se ha considerado que variables como la calidad de vida no eran apropiadas por no ser suficientemente fiables, reproducibles, o por no estar relacionadas con el pronóstico de la enfermedad. En general, estas medidas eran rechazadas basándose en la percepción de que no existían, consumían mucho tiempo, o tenían menos rigor científico que otras como las determinaciones analíticas. Este punto de vista, aceptable hace una década, es hoy incorrecto.

¿CÓMO SE MIDE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD?

Calidad de vida relacionada con la salud en la etapa pediátrica

La CVRS es ya difícil de evaluar en población adulta, lo que hace el reto de evaluarla correctamente en niños y adolescentes aún más complejo. En el pasado ha sido práctica habitual modificar cuestionarios diseñados para adultos para su uso en etapa infantil, desde la asunción de que un niño es un adulto pequeño. Y obviamente no es así. Ni las preocupaciones ni los problemas de un niño son los mismos que los de un adulto, ni la repercusión que tiene una enfermedad en la vida se mide igual en la edad pediátrica que en la edad adulta. Si una de las claves de los estudios de calidad de vida es tener acceso a aquellos efectos del tratamiento de los que sólo es consciente el paciente⁽¹¹⁾, hay que preguntarle a él, con herramientas apropiadas a sus características. En este caso, adaptadas a su edad.

En cuanto a la medición de CVRS basada en las respuestas de los padres, existen múltiples ejemplos de que la valoración del impacto de la enfermedad difiere considerablemente entre los pacientes y sus padres⁽¹²⁻¹⁴⁾, lo que nos obliga a ser cautos a la hora de utilizar esta medida. En general, conviene recordar que las respuestas de los padres no son intercambiables por las de sus hijos, y que en la medida de lo

posible se debe disponer de instrumentos que evalúen la opinión de los propios pacientes. Sin embargo, en aquellos que sean demasiado pequeños, o tengan algún tipo de deterioro cognitivo que no les permita responder a los cuestionarios, se tendrá que usar los cuestionarios diseñados para padres. De hecho, con frecuencia son las percepciones de los padres acerca de la calidad de vida de sus hijos las que condicionan el uso del sistema de salud⁽¹⁵⁾, y no cabe duda de que condicionan también las propias percepciones del paciente⁽¹⁶⁾. Por lo tanto, cuando se pueda se deberá utilizar ambos cuestionarios, y estos deberían idealmente contener preguntas que midan los mismos constructos con preguntas paralelas, de modo que las comparaciones aporten más significado a la hora de extraer conclusiones⁽¹⁷⁾.

Otra dificultad añadida a la hora de medir CVRS en la edad pediátrica estriba en que los pacientes sean capaces de entender y responder correctamente los cuestionarios, para lo que algunos disponen de gráficos y versiones con ilustraciones para facilitar la comprensión de las preguntas⁽¹⁸⁾. En los últimos 10 años se han desarrollado algunos instrumentos específicamente diseñados pensando en niños y adolescentes, guiados por esta necesidad de garantizar que los pacientes comprenden las preguntas. Algunos cuestionarios como el *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) se han diseñado con una estructura modular, que permite una aproximación y un análisis diferenciado en distintas etapas de la vida.

Por último, una cuestión ética a plantearse a la hora de emplear instrumentos de medición de calidad de vida en la edad pediátrica, es si se debe recordar a los niños los efectos negativos de la enfermedad y su tratamiento en ese momento de desarrollo. Aunque se ha documentado que los niños son capaces de informar acerca de sus propias limitaciones, algunos autores consideran que aún no se sabe lo suficiente acerca de las consecuencias del asesoramiento basado en la CVRS en la práctica clínica⁽¹⁹⁾, si bien se están haciendo importantes aportaciones en ese campo, como se verá más adelante.

Cuestionarios genéricos y específicos de diabetes

A la hora de medir la CVRS en personas con DM1, se puede utilizar el instrumento genérico disponible para evaluar CVRS en población pediátrica. Esto permite además comparar muestras pediátricas, así como la población de estudio con la población no enferma. Existen además cuestionarios específicos para diabetes, que permiten mejorar la sensibilidad de los cuestionarios en cuestiones específicas de la enfermedad. Mientras que los instrumentos de medición específicos no son apropiados para la comparación con la población general, los instrumentos genéricos no se adecuan a los aspectos concretos de una patología determinada y su tratamiento. Por todo ello, en la práctica clínica se recomienda usar simultáneamente cuestionarios pediátricos genéricos y específicos de diabetes⁽²⁰⁾.

Traducciones de cuestionarios y transculturalidad

La mayoría de los cuestionarios disponibles para medir CVRS han sido desarrollados en países anglosajones, y con frecuencia precisan traducción al idioma en que se emplean. Por otra parte, los cuestionarios para medir CVRS deben adaptarse cuidadosamente a las peculiaridades culturales de los individuos que los completan. Por ello es importante cuidar que la traducción desde el idioma de origen sea sometida a un cuidadoso proceso que asegure que las preguntas son conceptualmente equivalentes. El campo de la transculturalidad se ha convertido en un área de investigación exclusiva, con sus propios conceptos, procedimientos y metodologías⁽¹⁹⁾. Proyectar las áreas fundamentales de investigación en CVRS a nivel transcultural implica retos importantes, máxime en la etapa pediátrica. Se trata de garantizar que los cuestionarios conservan validez a nivel transcultural, lo que requiere procesos de traducción en varias fases, con el concurso de traductores nativos del idioma de origen y del de destino. Para asegurar equivalencia a todos estos niveles habitualmente se utilizan traducciones simultáneas e independientes al idioma de destino, armonización en un grupo de expertos de las traducciones resultantes, y posterior retrotraducción al idioma de origen, para confirmar que se mantiene la integridad de los distintos conceptos y la forma de medirlos⁽²¹⁾.

En este sentido, algunos proyectos desarrollados recientemente han tratado de abordar la validez transcultural de sus propuestas mediante el diseño y validación simultánea de los tests en varios idiomas. Es el caso del proyecto DISABKIDS⁽²²⁾ y el KIDSCREEN⁽²³⁾, dos proyectos desarrollados de forma simultánea en varios países europeos y en sus respectivos idiomas. En el caso de DISABKIDS, se trata de un cuestionario de CVRS con preguntas genéricas y módulos específicos de enfermedades, entre ellas la diabetes, desarrollado simultáneamente en siete países, y disponible en seis idiomas (inglés, alemán, francés, holandés, griego y sueco), que ha demostrado validez transcultural en estudios amplios. En cuanto al proyecto KIDSCREEN, hermanado con el anterior, se desarrolló a lo largo de 3 años (2001-2004) en 13 países (Alemania, Austria, Chequia, España, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Países Bajos, Polonia, Suecia, Suiza y Reino Unido) con la finalidad de desarrollar un instrumento estandarizado para medir CVRS en la población infantil y adolescente de Europa de un modo transcultural, y por lo tanto comparable.

Afinar a la hora de generar versiones de un cuestionario en otro idioma significa fundamentalmente adaptarse a un contexto cultural determinado. Por lo tanto, en nuestro medio, no será equivalente una traducción al español realizada en México, por ejemplo, a otra realizada propiamente para su uso en España.

CUESTIONARIOS DISPONIBLES

En los últimos 20 años se han desarrollado multitud de cuestionarios sobre CVRS. En la Tabla 1 se resumen al-

TABLA 1. Instrumentos de evaluación de CVRS en edad pediátrica.

Autores	Nombre completo	Abreviatura	Año	Autoadministrado/ rellenado por padres	Adaptado/ diseño original para edad pediátrica	Genérico/ específico	Versión en español
Abel T, Auquier P, Bruil J	KIDSCREEN ⁽²⁴⁾	KIDSCREEN	2001- 2004	Ambos	Pediátrico	Genérico	Sí ⁽²⁵⁾
Bullinger M, Schmidt S, Petersen C	DISABKIDS ⁽²⁶⁾	DISABKIDS	2002	Ambos	Pediátrico	Ambos	No
Varni JW	Pediatric quality of life inventory diabetes module ⁽²⁷⁾	PedsQL 3.0	2003	Ambos	Pediátrico	Módulo específico del PedsQL 4.0	No
Landgraf JM, Ware John E	Child Health Questionnaire ⁽²⁸⁾	CHQ	2002	Ambos	Pediátrico	Genérico	Sí ⁽²⁹⁾
Dunn S, Hoare P, Mann H	Impact of childhood illness scale ⁽³⁰⁾	ICI	2000	Padres	Diseñado para padres de niños con enfermedades	Específico	No
Simeoni MC, Auquier P	Vécu et Santé Perçue de l'Adolescent ⁽³¹⁾	VSP-A	2000	Autoadministrado	Pediátrico (adolescentes)	Genérico	Sí ⁽³²⁾
Varni JW	Pediatric Quality of Life Inventory ⁽³³⁾	PedsQL 4.0	1999	Ambos	Pediátrico	Genérico	No publicada
Bullinger M, Ravens- Sieberer U	Revidierter KINDer Lebensqualitäts- fragebogen ⁽³⁴⁾	KINDL	1998	Ambos	Pediátrico	Genérico	Sí ⁽³⁵⁾
Riley AW Starfield B	Child Health and Illness Profile ⁽³⁶⁾	CHIP-CE (children) CHIP-AE (adolescents)	1993	Ambos	Pediátrico (niños y adolescentes)	Genérico	Sí ^(37,38)
Ingersoll GM	Diabetes Quality of Life for Youth scale ⁽³⁹⁾	DQQLY	1991	Autoadministrado	Adaptado del DQQL	Específico	No

gunos de los cuestionarios disponibles, así como alguna de sus características. A pesar de existir muchos cuestionarios genéricos disponibles, la existencia de instrumentos específicos sobre diabetes es más escasa. Frente a la gran cantidad de instrumentos de medición de CVRS desarrollados para adultos con DM1, sólo hemos identificado 3 instrumentos específicos aplicables en la edad pediátrica.

Varios de estos cuestionarios tienen su traducción al español completamente validada, como consecuencia del formidable esfuerzo de algunos grupos españoles de investigación en CVRS.

EVIDENCIAS DISPONIBLES SOBRE CVRS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DM1 CVRS en DM1 y dinámica familiar

La investigación en CVRS indica que la CVRS es más baja entre pacientes con DM1 que entre sus pares sanos, en

especial cuando son los padres quienes evalúan la CVRS de sus hijos pequeños ^(40,41). Esta diferencia, ampliamente documentada, podría reflejar que la carga de la enfermedad pesa más sobre los padres cuando los niños son pequeños. Sin duda, la respuesta emocional de los progenitores, y los rasgos de ansiedad de los mismos⁽⁴²⁾, son factores implicados en esta divergencia. En cualquier caso, estos datos vienen a confirmar que los padres de niños pequeños con DM1 necesitan un apoyo especial.

Asimismo, algunos estudios encuentran peor CVRS en los hijos de padres separados⁽⁴³⁾. Otro hallazgo relativamente común es que los adolescentes refieran percibir peor CVRS que los niños más pequeños⁽⁴¹⁾, con peor aceptación de la enfermedad, y más impacto de la enfermedad en sus vidas.

Dadas las dificultades metodológicas para extraer conclusiones de las diferencias en las medidas de CVRS entre distintos grupos de edad (padres, niños pequeños, adoles-

centes), y la aparente influencia de factores como el estatus parental, sería especialmente interesante desarrollar estudios longitudinales centrados en la dinámica familiar⁽⁴⁰⁾.

CVRS en DM1 y sexo

Si bien los cuestionarios de CVRS no consiguen demostrar diferencias entre hombres y mujeres en la etapa adulta, en la etapa pediátrica es relativamente común encontrar peor CVRS en mujeres que en varones⁽⁴¹⁾, en particular entre las adolescentes⁽⁴³⁾. Para algunos autores, esta evidencia sugiere que las intervenciones para mejorar CVRS deberían considerar diferencias de género en el ajuste de la DM1⁽⁴⁴⁾.

CVRS en DM1 y control metabólico

En varios estudios publicados se encuentra una asociación entre CVRS y control metabólico, de forma que a mejor CVRS, mejor HbA1c⁽⁴⁵⁾. Contrariamente a lo que uno podría esperar, algunos estudios encuentran un mejor CVRS a mayor número de inyecciones⁽⁴⁶⁾. Algunos autores han cuestionado esta relación: ¿el mejor control metabólico es causa o consecuencia de una mejor calidad de vida?⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, otros sugieren que saber que un mejor control metabólico mejora tu bienestar (medido por CVRS) podría motivar a algunos adolescentes a mejorar su control⁽⁴⁸⁾. En cualquier caso, queda pendiente explorar la relación entre CVRS y fluctuaciones de la HbA1c.

CVRS en DM1 y tipo de tratamiento

Los pacientes bajo tratamiento intensivo con frecuencia refieren una mejor CVRS. Aunque con escaso tamaño muestral, algunos estudios encuentran una mejoría de la CVRS en usuarios de infusores subcutáneos de insulina⁽⁴⁹⁾, junto con una modesta mejoría en el control metabólico y en la incidencia de hipoglucemias graves^(50,51), sin cambios en el número de episodios de cetoacidosis⁽⁵²⁾. Algunos estudios demuestran una mejoría en la CVRS de los sujetos que cambian a la modalidad de infusores subcutáneos respecto a la que tenían cuando usaban el régimen de inyecciones múltiples⁽⁵³⁾. Otros, simplemente no encuentran un empeoramiento de la CVRS en pacientes con bomba aunque tampoco una mejoría⁽⁵⁴⁾. Un estudio reciente⁽⁵⁵⁾ encuentra esta asociación, al tiempo que sus autores sugieren que son necesarios más estudios para estandarizar los resultados de los distintos instrumentos de medición de CVRS, ya que al existir métodos diferentes es difícil extraer conclusiones. Sea como fuere, mientras que la mejoría en el control metabólico con el uso de bombas sigue siendo un campo de controversia en el que obtener evidencias sólidas resulta difícil⁽⁵⁶⁾, la vasta mayoría de estudios demuestran una mejoría significativa en la CVRS de los usuarios, aun cuando queda demostrar que esos beneficios se sostienen en el tiempo.

¿CÓMO SE PUEDE USAR LA MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD?

Uno de los principales papeles de los cuestionarios de CVRS es identificar necesidades en salud pública para administrar recursos. Este punto de vista podría parecer ajeno al clínico, que puede interpretar que la CVRS es una dimensión que debe ser evaluada por las instituciones competentes. Sin embargo, en los últimos años se va acumulando evidencia de que la medición de calidad de vida es un instrumento que se puede y debe usar en la práctica clínica, y no sólo en investigación. Los recientes cuestionarios diseñados específicamente para población pediátrica con DM1 han sido usados en muestras amplias de países europeos, y en EEUU, encontrando diferencias que sugieren que determinados cambios terapéuticos pueden conducir a cambios en la calidad de vida percibida por los pacientes.

Algunos grupos han usado los cuestionarios de CVRS para discutirlos con los pacientes adolescentes en varias sesiones a lo largo de un año, encontrando una buena respuesta inicial en su bienestar psicosocial con mejoría en su autoestima y mayor satisfacción con el tratamiento, sin diferencias en la HbA1c⁽⁵⁷⁾. Los mismos autores pudieron demostrar que estos beneficios desaparecían un año después de interrumpir esta intervención, lo que sugiere la importancia de integrar una evaluación y discusión estandarizadas sobre CVRS en el cuidado rutinario de los adolescentes⁽⁵⁸⁾.

Por otra parte, la medición de calidad de vida ha permitido identificar pacientes con buen control metabólico que aun así tienen riesgo aumentado de desarrollar problemas para adaptarse a su enfermedad, y detectar precozmente depresiones y otros problemas de salud mental⁽⁵⁹⁾. De igual forma, los cuestionarios de CVRS pueden ser usados por los profesionales de salud mental para profundizar con los pacientes en algunos temas que les preocupan, a partir de la puntuación obtenida en determinados apartados.

Finalmente, una de las oportunidades que nos brinda el desarrollo tecnológico es usar Internet y los dispositivos electrónicos para facilitar a los pacientes y a los clínicos la administración, puntuación e interpretación de los cuestionarios. Se han desarrollado algunas experiencias prometedoras en este sentido con programas informáticos que permiten rellenar el cuestionario por Internet, en los que se ha demostrado la misma fiabilidad y validez que en los cuestionarios de papel⁽⁶⁰⁾.

CONCLUSIÓN

La CVRS en DM1 es un campo que ha experimentado un amplio desarrollo en las últimas décadas, consecuencia de lo cual disponemos de instrumentos genéricos válidos, fiables y aplicables en la práctica clínica. Tanto en EEUU como en Europa abundan las pruebas del beneficio potencial de incorporar instrumentos de medición de CVRS en nuestra atención a los pacientes pediátricos con DM1. La práctica ausencia de

instrumentos específicos en lengua española y de estudios sobre CVRS en pacientes pediátricos con DM1 residentes en España sugiere que la medición de CVRS en la práctica clínica en este tipo de pacientes es un fenómeno infrecuente en nuestro medio. El nuevo panorama de la patología, con especial protagonismo para las enfermedades crónicas, el paulatino aumento de la prevalencia de la DM1 a edades cada vez más precoces en los países desarrollados, y los nuevos modelos de atención centrada en el paciente, nos urgen a implementar este tipo de medidas. Son muchos los retos que tenemos por delante para mejorar la atención de nuestros pacientes, pero la búsqueda de la excelencia en la dimensión física de la salud no nos debe desviar de un objetivo más amplio: la mejora de la salud en todas sus dimensiones. Para avanzar hacia la consecución de ese objetivo, sería deseable que la CVRS sea medida, interpretada, y tenida en cuenta a la hora de atender a nuestros pacientes con diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Constitution of the World Health Organization: Basic document. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1948.
- Rajmil L, Herdman M, Fernandez de Sanmamed MJ, et al.; Kidscreen Group. Generic health-related quality of life instruments in children and adolescents: a qualitative analysis of content. *J Adolesc Health*. 2004; 34: 37-45.
- Tebe C, Berra S, Herdman M, Aymerich M, Alonso J y Rajmil L. Fiabilidad y validez de la versión española del KIDSCREEN-52 para población infantil y adolescente. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 650-4.
- WHOQOL Group. Measuring Quality of life: The development of the World Health Organization Quality of Life instrument (WHOQOL). Geneva: WHO; 1993.
- Mora E, Beléndez M, Ballester MJ, Giralt P, Contreras MR, Mora MR. Evaluación de la calidad de vida en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. *Av Diabetol* 2005; 21: 151-60.
- Varni JW, Limbers CA. The pediatric quality of life inventory: Measuring pediatric health-related quality of life from the perspective of children and their parents. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56: 843-63.
- Winkley K, Landau S, Eisler I, Ismail K. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006; 333: 65-8.
- Delamater AM. Psychological care of children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(Suppl. 12): 175-84.
- Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 186-212.
- Northam EA, Matthews LK, Anderson PJ, Cameron FJ, Wertner GA. Psychiatric morbidity and health outcome in Type 1 diabetes—perspectives from a prospective longitudinal study. *Diabet Med* 2005; 22: 152-7.
- FDA: Guidance for Industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labelling claims. Rockville (MD): Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration
- Hoey H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, et al. Good metabolic control is associated with better quality of life in 2101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1923-8.
- Spezia Faulkner M. Quality of life for Adolescents with Type 1 Diabetes: Parental and Youth Perspectives. *Pediatr Nurs* 2003; 29: 362-368.
- Cleemen J, Eiser C, Blades M. Factors influencing agreement between child self-report and parent proxy-reports on the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL) generic core scales. *Health Qual Life Outcomes*. 2006; 4: 58.
- Janicke DM, Finney JW, Riley AW. Children's Health care use: a prospective investigation of factors related to care-seeking. *Med Care* 2001; 39: 990-1001.
- Janse AJ, Sinnema G, Uiterwaal CS, Kimpen JL, Gemke RJ. Quality of life in chronic illness: children, parents and paediatricians have different, but stable perceptions. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1118-24.
- Creemens J, Eiser C, Blades M. Characteristics of health-related self-report measures for children aged three to eight years: a review of the literature. *Qual Life Res* 2006; 15: 739-54.
- Badía-Llach X, Benavides-Ruiz A, Rajmil L. Instrumentos de evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en niños y adolescentes con asma. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 213-21.
- Schmidt S, Debensason D, Mühlhan H, et al; the European DISABKIDS Group. The DISABKIDS generic quality of life instrument showed cross-cultural validity. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 587-98.
- Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care* 1989; 27: S217-33.
- González J. Calidad de vida relacionada con la salud: conocer e implementar en la toma de decisiones basadas en pruebas en pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 507-13.
- The DISABKIDS Project. <http://www.disabkids.de>.
- KIDSCREEN. Health Related Quality of Life Questionnaire for Children and Young People and their Parents. <http://www.kidscreen.de>.
- Ravens-Sieberer U, Gosch A, Abel T, et al; European KIDSCREEN. Quality of life in children and adolescents: a European public health perspective. *Group.Soz Praventivmed*. 2001; 46: 294-302.
- Aymerich M, Berra S, Guillamón I, et al. Development of the Spanish version of the KIDSCREEN, a health-related quality of life instrument for children and adolescents. *Gac Sanit*. 2005; 19: 93-102.
- Bullinger M, Schmidt S, Petersen C; DISABKIDS Group. Assessing quality of life of children with chronic health conditions and disabilities: a European approach. *Int J Rehabil Res*. 2002; 25: 197-206.
- Varni JW, Burwinkle TM, Jacobs JR, Gottschalk M, Kaufman F, Jones KL. The PedsQL in type 1 and type 2 diabetes: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and type 1 Diabetes Module. *Diabetes Care*. 2003 ; 26: 631-7.
- Raat H, Bonsel GJ, Essink-Bot ML, Landgraf JM, Gemke RJ. Reliability and validity of comprehensive health status measures in children: The Child Health Questionnaire in relation to the Health Utilities Index. *J Clin Epidemiol*. 2002; 55: 67-76.
- De Inocencio J, García-Consuegra J, Merino R, Calvo I, García JJ, Ruperto N. The European Spanish version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the

- Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2001; 19: S141-5.
30. Hoare P, Mann H, Dunn S. Qual Parental perception of the quality of life among children with epilepsy or diabetes with a new assessment questionnaire. *Life Res*. 2000; 9: 637-44.
 31. Simeoni MC, Auquier P, Antoniotti S, Sapin C, San Marco JL. Validation of a French health-related quality of life instrument for adolescents: the VSP-A. *Qual Life Res*. 2000; 9: 393-403.
 32. Serra-Sutton V, Herdman M, Rajmil L, et al. Cross-cultural adaptation to Spanish of the Vécu et Santé Perçue de l'Adolescent (VSP-A): a generic measure of the quality of life of adolescents. *Rev Esp Salud Publica*. 2002; 76: 701-12.
 33. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*. 1999; 37: 126-39.
 34. Ravens-Sieberer U, Bullinger M. Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results. *Qual Life Res*. 1998; 7: 399-407.
 35. Rajmil L, Serra-Sutton V, Fernandez-Lopez JA, et al. The Spanish version of the German health-related quality of life questionnaire for children and adolescents: the Kindl. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 60: 514-21.
 36. Starfield B, Bergner M, Ensminger M, et al. Adolescent health status measurement: development of the Child Health and Illness Profile. *Pediatrics*. 1993; 91: 430-5.
 37. Rajmil L, Serra-Sutton V, Alonso J, Starfield B, Riley AW, Vázquez JR; Research group for the Spanish version of the CHIP-AE. The Spanish version of the Child Health and Illness Profile-Adolescent Edition (CHIP-AE). *Qual Life Res*. 2003; 12: 303-13.
 38. Rajmil L, Serra-Sutton V, Estrada MD, et al. Cross-cultural adaptation of the Spanish version of the Child Health and Illness Profile, Child Edition (CHIP-CE). *An Pediatr (Barc)*. 2004; 60: 522-9.
 39. Ingersoll GM, Marrero DG. A modified quality-of-life measure for youths: psychometric properties. *Diabetes Educ*. 1991 Mar-Apr; 17: 114-8.
 40. Nardi L, Zucchini S, D'Alberton F, et al. Quality of life, psychological adjustment and metabolic control in youths with type 1 diabetes: a study with self- and parent-report questionnaires. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 496-503.
 41. Chaplin JE, Hanas R, Lind A, Tollig H, Wramner N, Lindblad B. Assessment of childhood diabetes-related quality-of-life in West Sweden. *Acta Pediatr* 2009; 98: 361-6.
 42. Cameron LD, Young MJ, Wiebe DJ. Maternal trait anxiety and diabetes control in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2007; 32: 733-44.
 43. Hanberger L; Ludvigsson J, Nordfeldt S. Health-related quality of life in intensively treated young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 374-81.
 44. Naughton MJ, Ruggiero AM, Lawrence JM, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Health-related quality of life of children and adolescents with type 1 or type 2 diabetes mellitus: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 649-57.
 45. Hoey H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H. Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1923-8.
 46. Wagner VM, Müller-Godeffroy E, von Sengbusch S, Häger S, Thyen U. Age, metabolic control and type of insulin regime influences health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 491-6.
 47. Cameron FJ. The impact of diabetes on health-related quality of life in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2003; 4: 132-6.
 48. Guttmann-Bauman I, Flaherty BP, Strugger M, McEvoy RC. Metabolic control and quality-of-life self-assessment in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 915-8.
 49. DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ; Dutch Insulin Pump Study Group. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care* 2002; 25: 2074-80.
 50. McMahon SK, Airey FL, Marangou DA, McElwee KJ, Carne CL, Clarey AJ. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabet Med* 2005; 22: 92-6.
 51. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabet Med* 2002; 19: 746-51.
 52. Júlíusson PB, Graue M, Wentzel-Larsen T, Søvik O. The impact of continuous subcutaneous insulin infusion on health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1481-7.
 53. Nuboer R, Borsboom GJ, Zoethout 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; 28; 9: 291-6.
 54. Valenzuela JM, Patino AM, McCullough J, Ring C, Sanchez J, Eidson M, Nemery R, Delamater AM. Insulin pump therapy and health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2006; 31: 650-60.
 55. Pouwer F, Hermanns N. Insulin therapy and quality of life. A review. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: S4-S10.
 56. Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szymowska 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.
 57. de Wit M, Delemarre-van de Waal HA, Bokma JA, et al. Monitoring and discussing health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes improve psychosocial well-being: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 1521-6.
 58. de Wit M, Delemarre-van de Waal HA, Bokma JA, et al. Follow-up results on monitoring and discussing health-related quality of life in adolescent diabetes care: benefits do not sustain in routine practice. *Pediatr Diabetes* 2009; 6.
 59. Hassan K, Loar R, Anderson BJ, Heptulla RA. The role of socioeconomic status, depression, quality of life, and glycemic control in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2006; 149: 526-31.
 60. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM, Bryant WP, Wilson DP. The ePedsQL in type 1 and type 2 diabetes: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Internet administration. *Diabetes Care* 2008; 31: 672-7.

HISTORIA DE LA PEDIATRÍA**J.M. López Piñero, J. Brines Solanes**

Valencia: Ed. Albatros; 2009. 852 páginas.

Son frecuentes las obras dedicadas a la historia de la medicina basadas en meras especulaciones de biblioteca o en lo que los admirados Autores de este libro definen como cabalgadas seudohistóricas. Aquí estamos ante una aportación que no procede de una biblioteca, sino que reclama un lugar en ella, para no dejarse olvidar bajo una creciente capa de polvo; al contrario, solicita de entrada una larga y repetida lectura. Sobre ella adelanto a los lectores de Revista Española de Pediatría mis primeras impresiones, en la espera de que otros mejor preparados en el arte de escribir la historia enjuicien todo su valor. Cumplen bien los Autores su deseo de exponer el pasado de la pediatría, en especial en el siglo XIX y la primera mitad del XX, articulada siempre con el resto de la medicina. De este modo ayudan a que el presente de la medicina de los niños sea más comprensible y su futuro en lo posible predecible.

Para mostrar su contenido, con rapidez y sin halago, es suficiente ir señalando sus grandes temas sucesivos. Al principio se encuentra el lector con amplios capítulos sobre el niño en la historia, la paleopatología y epidemiología histórica, las medicinas prehistóricas, primitivas y arcaicas y la folk-pediatría. A continuación se detendrá de manera obligada ante las revisiones detalladas de las medicinas clásicas de la India, China, Grecia y Bizancio, continuando con la del Islam medieval, la propia de la Europa occidental durante la Edad media, el Renacimiento y la Ilustración. Así enlaza con el nacimiento y desarrollo de la pediatría, su constitución como destacada e imprescindible especialidad médica y su consolidación con la medicina de laboratorio, para llegar finalmente a la pediatría del siglo XX y la pediatría actual, con el fenómeno creciente de la subespecialización. Parece lógico ver la mano maestra del historiador José María López Piñero en las primeras partes indicadas y la experta del pediatra Juan Brines Solanes en los capítulos más pediátricos y cercanos a la realidad actual. Son siempre temas muy atrayentes tanto para la historia de toda la medicina como para la

pediatría. Ésta emerge como una perla engarzada en un valioso collar de historia de la medicina. Para el cumplimiento de su objetivo los Autores han debido soslayar los obstáculos habituales que dificultan un estudio historiográfico correcto en medicina, como son: la mitificación de las grandes figuras separándolas del contexto histórico, antecedentes y otras circunstancias, como se puede apreciar a menudo en sus biografías desde Galileo a Einstein y desde Vesalio a Cajal; el etnocentrismo, cuando el comportamiento de otros grupos, razas o sociedades son analizados únicamente bajo el punto de vista de la cultura propia, lo que conlleva caer en otra barrera, la del nacionalismo; la obsesión común a muchos de nosotros por el presente con olvido del pasado aleccionador, con sus lecciones sobre todo en relación con la terapéutica; el enfoque limitado o reducido en la presente época de superespecialización, cuando no el machismo, también aquí, con olvido de las mujeres que han escrito brillantes capítulos de la pediatría como Helen Taussig y Virginia Apgar; el adultocentrismo, término escogido por los autores para el recuerdo de la infravaloración de la madre y el niño, lo mismo que la medicina infantil frente a la del adulto, donde hay una clara y persistente víctima: el niño. Si Watt a principios del siglo XIX se escandalizaba ante el hecho de que “más de la mitad de la especie humana moría antes de los diez años de edad”, en la actualidad hay países donde la mitad de las criaturas muere antes de cumplir 5 años, añadiendo a la epidemiología infecciosa y nutricional la violencia en todas sus facetas, ante la indiferencia o hipocresía de bastantes y a pesar del esfuerzo de muchos, incluida la ONU con su Convención de los Derechos del Niño.

Si todo lo esbozado es mucho y provechoso, el libro ofrece además una excelente presentación editorial de *Albatros* de Valencia, con abundante iconografía resaltada por el papel cuché y las numerosas citas esclarecedoras. El extenso índice bibliográfico y otro de materias se completan con el onomástico. Todo se une para la justificación más que merecida de una felicitación cordial a los queridos autores y amigos, extensiva a la editorial y a la firma que difunde con generosidad este volumen.

*Manuel Cruz Hernández**Catedrático de Pediatría**Profesor Emérito de la Universidad de Barcelona*

JULIO/AGOSTO 2010

July 03, 2010 - July 09, 2010

Pediatrics in the Islands ... Clinical Pearls 2010
Maui, HI, United States

July 07, 2010 - July 11, 2010

IV Pan-American Congress on Child and Adolescent Mental Health
Havana, Cuba

July 09, 2010 - July 11, 2010

2nd Symposium of Clinical and Applied Anatomy Prague 2010
Prague, Czech Republic

July 15, 2010 - July 18, 2010

36th Annual Meeting of the Society for Pediatric Dermatology
Portland, OR, United States

July 21, 2010 - July 24, 2010

British Association of Paediatric Surgeons 57th Annual Congress
Aberdeen, Scotland, United Kingdom

August 04, 2010 - August 09, 2010

The 26th International Pediatric Association Congress of Pediatrics (IPA 2010)
Johannesburg, South Africa

August 29, 2010 - September 02, 2010

International Pediatric Nephrology Association (IPNA): 15th Congress of IPNA 2010
New York, NY, United States

August 30, 2010 - September 03, 2010

Cleveland Clinic Pediatric Board Review Symposium
Cleveland, Ohio, United States