



Endocrinología Clínica

**ABORDAJE INTEGRAL DE LOS
TRASTORNOS HORMONALES**

serotonin



Autores:

Byron Alberto Figueroa Cotapo

Gabriel Israel García Gaibor

Bielka Beatriz García Alcívar

Endocrinología Clínica: Abordaje Integral de los Trastornos Hormonales

**Endocrinología Clínica: Abordaje Integral de los Trastornos
Hormonales**

Byron Alberto Figueroa Cotapo

Gabriel Israel García Gaibor

Bielka Beatriz García Alcívar

IMPORTANTE

La información aquí presentada no pretende sustituir el consejo profesional en situaciones de crisis o emergencia. Para el diagnóstico y manejo de alguna condición particular es recomendable consultar un profesional acreditado.

Cada uno de los artículos aquí recopilados son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

ISBN: 978-9942-695-72-7

Una producción © Cuevas Editores SAS

Febrero 2025

Av. República del Salvador, Edificio TerraSol 7-2

Quito, Ecuador

www.cuevaseditores.com

Editado en Ecuador - Edited in Ecuador

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Índice:

Índice:	5
Prólogo	6
Manejo de la Enfermedad de Graves y la Hipotiroidismo	7
Byron Alberto Figueroa Cotapo	7
Manejo Integral de la Diabetes Tipo 1: Diagnóstico, Tratamiento y Nuevas Terapias.	24
Gabriel Israel García Gaibor	24
Diabetes Mellitus Tipo 1 en Niños y Adolescentes: Abordaje Integral y Nuevas Terapias	41
Bielka Beatriz García Alcívar	41

Prólogo

Los trastornos hormonales afectan múltiples sistemas del organismo y pueden manifestarse de diversas formas a lo largo de la vida. **"Endocrinología Clínica: Abordaje Integral de los Trastornos Hormonales"** reúne el conocimiento actualizado sobre el diagnóstico, tratamiento y manejo de enfermedades endocrinas, proporcionando un enfoque integral basado en la evidencia científica más reciente. Esta obra, elaborada por especialistas en el área, es una herramienta esencial para médicos, residentes y profesionales de la salud que buscan comprender la complejidad del sistema endocrino y optimizar la atención de sus pacientes. Confiamos en que este libro contribuya al desarrollo de una endocrinología moderna y eficaz.

Manejo de la Enfermedad de Graves y la Hipotiroidismo

Byron Alberto Figueroa Cotapo

Médico General Universidad Católica de Santiago
de Guayaquil

Magister en Seguridad y Salud Ocupacional
Universidad de Especialidades Espíritu Santo
Coordinador Médico Corporación Farmayala

Definición

La enfermedad de Graves (EG) es una patología autoinmune que constituye la causa más frecuente de hipertiroidismo en adultos. Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos estimulantes del receptor de tirotropina (TSHR), lo que genera una hiperfunción tiroidea. Además, se asocia a manifestaciones extratiroideas, como oftalmopatía infiltrativa y dermopatía localizada.

Epidemiología

La enfermedad de Graves (EG) es la causa más común de hipertiroidismo autoinmune y afecta aproximadamente al 1-1.5% de la población general, con una incidencia estimada de 20 a 30 casos por cada 100,000 personas al año. Tiene una marcada predominancia en mujeres, con una relación mujer:hombre de 5-10:1, y suele manifestarse entre los 30 y 50 años, aunque puede presentarse a cualquier edad.

Su distribución geográfica muestra una mayor prevalencia en regiones con ingesta adecuada o alta de yodo, como Europa occidental, Norteamérica y Japón, mientras que en zonas con deficiencia de yodo, el bocio multinodular tóxico es una causa más frecuente de hipertiroidismo, aunque la EG sigue siendo una entidad relevante en estos contextos [1,6].

Fisiopatología

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune mediado por autoanticuerpos estimulantes del receptor de tirotropina (TRAb), los cuales se unen y activan de manera continua el receptor de TSH (TSHR) en la superficie de los tirocitos, simulando el efecto de la TSH. Esta estimulación persistente provoca hiperplasia tiroidea y un aumento en la producción y liberación de hormonas tiroideas (T3 y T4), lo que resulta en hipertiroidismo. Además, el TSHR se expresa en otros tejidos, como fibroblastos orbitarios y dermis pretibial. En estos sitios extratiroideos, la interacción de TRAb y otros factores, como el receptor del factor de crecimiento

similar a la insulina tipo 1 (IGF-1R), activa fibroblastos y adipocitos, favoreciendo la producción de glucosaminoglicanos y la diferenciación adipogénica. Esto conduce al desarrollo de la oftalmopatía de Graves (exoftalmos, edema periorbitario) y la dermatopatía pretibial (mixedema).

Factores como el tabaquismo, el estrés oxidativo y la deficiencia de selenio agravan estas manifestaciones. La respuesta inmune adaptativa, especialmente la activación de linfocitos T CD4+ y la liberación de citocinas (IL-6, IFN- γ), amplifica este proceso inflamatorio y perpetúa el daño tisular[2,5].

Hipotiroidismo

Definición

El hipotiroidismo es un trastorno endocrino caracterizado por una disminución en la producción y acción de las hormonas tiroideas (tiroxina [T4] y triyodotironina [T3]), lo que genera una reducción

generalizada en el metabolismo celular y disfunciones multisistémicas. Puede clasificarse en:

- **Primario:** Fallo en la glándula tiroides.
- **Secundario:** Deficiencia en la secreción de tirotrópina (TSH) por la hipófisis.
- **Terciario:** Déficit de hormona liberadora de tirotrópina (TRH) a nivel hipotalámico.

El hipotiroidismo es una de las enfermedades endocrinas más prevalentes en Ecuador y Latinoamérica, con una incidencia estimada del 16,2% en mujeres de 40 a 60 años y una mayor frecuencia en personas mayores de 60 años. El hipotiroidismo subclínico es más común, con prevalencias del 10-40% en mujeres posmenopáusicas. Sus factores de riesgo incluyen sexo femenino (4:1), edad avanzada, deficiencia de yodo, antecedentes familiares, enfermedades autoinmunes (Hashimoto), cirugía tiroidea y el uso de fármacos como amiodarona y litio. A pesar de la fortificación con yodo en la sal, zonas con ingesta insuficiente aún presentan riesgo, lo que

subraya la importancia del diagnóstico precoz y el manejo adecuado en la región.

Fisiopatología

El hipotiroidismo primario, que representa más del 90% de los casos, suele ser consecuencia de procesos que destruyen el tejido tiroideo o interfieren con la producción hormonal.

Deficiencia de hormonas tiroideas:

- Reducción de la producción de T4 y T3.
- Disminución de los efectos fisiológicos de estas hormonas en los tejidos periféricos.

Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides:

- Al disminuir T4/T3, se incrementa la secreción de TSH como mecanismo compensador.
- En hipotiroidismo primario, TSH elevada y T4 libre baja son característicos.

- En hipotiroidismo secundario/terciario, TSH puede ser baja o inadecuadamente normal con T4 libre reducida.

Mecanismos específicos según etiología:

- **Tiroiditis de Hashimoto:** Enfermedad autoinmune con infiltración linfocitaria, destrucción de células foliculares y fibrosis.
- **Déficit de yodo:** Reduce la síntesis de hormonas tiroideas.
- **Ablación tiroidea:** Postcirugía o terapia con radioyodo.
- **Fármacos:** Amiodarona inhibe la conversión de T4 a T3 y el transporte de yodo.
- **Hipotiroidismo central:** Tumores, traumatismos, enfermedades infiltrativas (p. ej., sarcoidosis) que afectan hipófisis/hipotálamo.

Alteraciones metabólicas y sistémicas:

- Reducción del metabolismo basal.
- Disminución del consumo de oxígeno.
- Alteraciones lipídicas: aumento de colesterol LDL y triglicéridos.
- Bradicardia y gasto cardíaco reducido.
- Acumulación de mucopolisacáridos en piel (mixedema).
- Alteraciones neuromusculares: lentitud, fatiga, debilidad[8,11].

Relación entre la Enfermedad de Graves y el Hipotiroidismo

Aunque la Enfermedad de Graves y el hipotiroidismo parecen ser entidades opuestas desde el punto de vista funcional (hipertiroidismo vs. hipotiroidismo), ambas enfermedades están estrechamente relacionadas por su base autoinmune y su capacidad de transición entre sí en ciertos contextos clínicos.

Base Autoinmune Común

Tanto la Enfermedad de Graves como el hipotiroidismo primario (Hashimoto) son trastornos autoinmunes que comparten mecanismos inmunopatogénicos:

Tabla 1. Características

Característica	Enfermedad de Graves	Tiroiditis de Hashimoto
Anticuerpos	TRAb (estimulantes del receptor TSH)	Anti-TPO, Anti-Tg
Linfocitos infiltrantes	Linfocitos T y B	Linfocitos T, células plasmáticas
Asociaciones genéticas	HLA-DR3, CTLA-4, PTPN22	HLA-DR5, CTLA-4, PTPN22
Sexo	Predominio femenino (7:1)	Predominio femenino (8:1)

Ambas patologías pueden coexistir en el espectro de la tiroiditis autoinmune, con pacientes que inicialmente presentan una forma y evolucionan hacia la otra.

La Enfermedad de Graves y el hipotiroidismo (Hashimoto) son manifestaciones opuestas dentro de un espectro autoinmune tiroideo. La transición de hipertiroidismo a hipotiroidismo es común, sobre todo tras tratamiento definitivo o por progresión natural de la autoinmunidad. El reconocimiento de esta interrelación es clave para una vigilancia y tratamiento adecuados[15,16].

Tratamiento

El abordaje terapéutico de las disfunciones tiroideas difiere significativamente entre la Enfermedad de Graves (hipertiroidismo) y el hipotiroidismo primario. Sin embargo, la elección del tratamiento debe individualizarse según las características del paciente, comorbilidades y contexto clínico.

El tratamiento de la Enfermedad de Graves se basa en tres opciones principales: fármacos antitiroideos (metimazol o propiltiouracilo), usados como primera línea, yodo radioactivo (I-131) para ablación tiroidea, o cirugía (tiroidectomía total) en casos específicos (bocio grande, oftalmopatía grave).

El tratamiento busca normalizar la función tiroidea y reducir complicaciones, aunque con frecuencia conduce a hipotiroidismo permanente, especialmente tras I-131 o cirugía. Por otro lado, el hipotiroidismo primario se trata con levotiroxina como terapia de sustitución, ajustando la dosis según TSH, con especial atención en embarazadas y ancianos. En ambos casos, el seguimiento adecuado es clave para evitar disfunciones persistentes o iatrogénicas[3,4].

Tratamiento del Hipotiroidismo

El tratamiento del hipotiroidismo se basa en la administración de levotiroxina sódica (LT4), que sustituye la deficiencia de hormona tiroidea. La dosis inicial depende de la edad, peso y comorbilidades del

paciente: en adultos jóvenes suele ser de 1.6 µg/kg/día, mientras que en ancianos o pacientes con enfermedad cardiovascular se inicia con dosis bajas (12.5-25 µg/día), ajustando progresivamente.

La medicación debe tomarse en ayunas, evitando la ingesta simultánea de calcio, hierro o antiácidos. El objetivo es normalizar la TSH (0.4-4.0 mUI/L), con controles cada 6-8 semanas al inicio y luego cada 6-12 meses. Durante el embarazo, los requerimientos aumentan hasta en un 30-50%, siendo fundamental ajustar el tratamiento para evitar complicaciones maternas y fetales[9,10].

Tabla 2. Comparativa que resume las principales diferencias entre la Enfermedad de Graves (hipertiroidismo) y el hipotiroidismo primario:

Característica	Enfermedad de Graves (Hipertiroidismo)	Hipotiroidismo Primario
Definición	Trastorno autoinmune con producción de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TRAb), que causa hiperfunción tiroidea.	Déficit de producción de hormonas tiroideas, generalmente por tiroiditis autoinmune (Hashimoto).
Etiología más común	Autoinmune (anticuerpos TRAb).	Autoinmune (anticuerpos anti-TPO y anti-Tg).
Función tiroidea	Aumentada (hipertiroidismo).	Disminuida (hipotiroidismo).
Hormonas tiroideas	T4 libre y T3 elevadas; TSH suprimida.	T4 libre baja; TSH elevada.
Manifestaciones clínicas	Pérdida de peso, taquicardia, nerviosismo, temblor, intolerancia al calor, bocio difuso, oftalmopatía.	Aumento de peso, fatiga, bradicardia, intolerancia al frío, piel seca, estreñimiento, mixedema.

Bocio	Presente, difuso y vascularizado.	Puede estar presente, generalmente difuso pero firme.
Oftalmopatía	Frecuente, característica (exoftalmos, edema periorbitario).	Ausente.
Anticuerpos específicos	TRAb positivos.	Anti-TPO y Anti-Tg positivos.
Tratamiento	Antitiroideos (Metimazol, PTU), Yodo Radioactivo (I-131), Cirugía.	Levotiroxina sódica (LT4).
Evolución natural	Puede progresar a hipotiroidismo tras tratamiento o de manera espontánea.	Generalmente permanente, progresivo.
Complicaciones	Crisis tirotóxica, fibrilación auricular, osteoporosis.	Mixedema, depresión, enfermedad cardiovascular.
Seguimiento	TSH, T4 libre, TRAb.	TSH principalmente.

Impacto en el embarazo	Riesgo de preeclampsia, parto prematuro, restricción del crecimiento fetal.	Riesgo de aborto, preeclampsia, bajo peso al nacer, alteraciones neurocognitivas en el feto.
-------------------------------	---	--

[13,14]

Referencias

1. Çağlayan K, Karataş S, Özşarı L, Kiran O, Oğuz İ, Gökçel A. The Importance of Laboratory Parameters in the Differential Diagnosis of Graves' Disease and Subacute Thyroiditis. Bratislavské lekárske listy [Internet] 2025; Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s44411-025-00020-z.pdf>
2. Silva M, Bueno GCF, Argentino P. Doença de graves e sua relação com o hipertireoidismo. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação [Internet] 2024;10:6217–31. Available from: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/download/16860/9519>
3. Publications E. Graves' Disease: Public Education [Internet]. Exon Publications; 2024. Available from: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/download/graves-disease-public-education/1393>
4. Wolstenhulme F, Bibby I, Cole M, Grixti L, McGregor N, Bradley P, et al. Graves-PCD: protocol for a randomised, dose-finding, adaptive trial of the plasma cell-depleting agent daratumumab in severe Graves' disease. BMJ Open [Internet] 2024;14:e079158. Available from:

<https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/14/6/e079158.full.pdf>

5. Publications E. Graves' Ophthalmopathy: Public Education [Internet]. Exon Publications; 2024. Available from: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/download/graves-ophthalmopathy-public-education/1395>
6. Pang B, Li L, Dai W, Cao Z, Pang T, Wang Q, et al. Association between serum vitamin D level and Graves' disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Journal* [Internet] 2024;23. Available from: <https://nutritionj.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12937-024-00960-2>
7. Sahoo S, Behera RC, Sethy S, Behera TK. Comparative Study of Subclinical Hypothyroidism in Patients with and Without Metabolic Syndrome. *International Journal of Medical and Biomedical Studies* [Internet] 2025;9:8–14. Available from: <https://ijmbs.info/index.php/ijmbs/article/download/2928/2402>
8. Hinge DV, Raizada MK, Gomase S, Khapekar S, Javvaji CK. Unintentional Levothyroxine Ingestion by a Child: A Case Report. *Cureus* [Internet] 2025; Available from: https://assets.cureus.com/uploads/case_report/pdf/306315/20250127-869701-ohpyph.pdf
9. Hajtalebi, F., Alaei-Shahmiri, F., Golgiri, F., Shahini, N., Akbari, H., Assadian, K., & Mosalamiaghili, S. (2025). Early effects of LT3 + LT4 combination therapy on quality of life in hypothyroid patients: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *BMC Endocrine Disorders*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-025-01840-4>
10. Nagila A, Paudel KS, Subedi B. Interleukin-6 in Hypothyroidism. *Deleted Journal* [Internet] 2024;9:27–9. Available from:

<https://www.nepjol.info/index.php/JMMIHS/article/download/71838/54808>

11. Zucker R, Kovalerchik M, Stern A, Kaufman H, Linial M. Revealing the genetic complexity of hypothyroidism: integrating complementary association methods. *Frontiers in Genetics* [Internet] 2024;15. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2024.1409226/pdf>
12. Omer S, Elmubarak M. Hypothyroidism: Causes, Screening, and Therapeutic Approach [Internet]. IntechOpen; 2024. Available from: <https://www.intechopen.com/citation-pdf-url/1174828>
13. Mayo Clinic Staff. Enfermedad de Graves: Síntomas y causas. Mayo Clinic. Publicado en noviembre de 2024. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/graves-disease/symptoms-causes/syc-20356240>
14. Merck Manual Profesional. Hipotiroidismo: Trastornos endocrinológicos y metabólicos. Merck Manuals. Actualizado en febrero de 2024. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-tiroideos/hipotiroidismo>
15. Davies TF, Andersen S, Latif R. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. *N Engl J Med*. 2024;390(5):456-468. DOI: 10.1056/NEJMr2300457. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMr2300457>
16. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2023;401(10375):1456-1468. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00457-2. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00457-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00457-2/fulltext)

Manejo Integral de la Diabetes Tipo 1: Diagnóstico, Tratamiento y Nuevas Terapias.

Gabriel Israel García Gaibor

Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Sede Ambato Especialista en Diabetología
Docente

Definición

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas, lo que conlleva a un déficit absoluto de insulina. Representa aproximadamente el 5-10% de todos los casos de diabetes, y suele diagnosticarse en niños, adolescentes y adultos jóvenes, aunque puede aparecer a cualquier edad.

Epidemiología

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) afecta aproximadamente a 9 millones de personas en el mundo, con una incidencia global estimada de 15 casos por 100,000 personas/año, aunque presenta una distribución geográfica heterogénea: es más frecuente en países nórdicos como Finlandia (57/100,000) y Suecia (43/100,000), mientras que en Asia y América Latina la incidencia es menor, situándose entre 3 y 10 por 100,000 personas/año según la región. Generalmente, se diagnostica en la infancia y adolescencia, con picos entre los 4-7 y 10-14 años, afectando por igual a ambos sexos,

aunque algunos estudios sugieren leve predominancia masculina en niños. En las últimas décadas, se ha observado un aumento anual del 3-4% en la incidencia, especialmente en menores de 5 años, atribuido a cambios ambientales, dietéticos y en la microbiota intestinal. La esperanza de vida de las personas con DM1 es aún menor que la de la población general (10-13 años menos), aunque esta diferencia se ha reducido gracias a los avances en tratamiento y control glucémico[1,2,3].

Fisiopatología

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción progresiva y específica de las células beta pancreáticas, responsables de la producción de insulina. Este proceso se desarrolla a lo largo de meses o años antes de la aparición clínica de la enfermedad. Su fisiopatología puede explicarse en varias etapas:

Predisposición Genética

- Los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), especialmente **HLA-DR3-DQ2** y **HLA-DR4-DQ8**, confieren el mayor riesgo.
- Otros genes implicados: **INS**, **PTPN22**, **IL2RA** y **CTLA4**.

Factores Ambientales

- **Infecciones virales** (enterovirus, Coxsackie B, rubéola).
- **Microbiota intestinal alterada** (disbiosis).
- **Déficit de vitamina D** y exposición inadecuada a luz solar.
- **Factores dietéticos**: introducción temprana de leche de vaca y gluten (hipótesis en estudio).

Activación del Sistema Inmunitario

- **Autoantígenos pancreáticos** (insulina, GAD65, IA-2, ZnT8) son reconocidos por el sistema inmunitario.

- Activación de linfocitos T autorreactivos (**CD4+** y **CD8+**), que infiltran los islotes pancreáticos (insulitis) y destruyen las células beta mediante citotoxicidad directa y liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IFN- γ , TNF- α).

Destrucción Progresiva de Células Beta

- Apoptosis inducida por linfocitos T citotóxicos (CD8+) y estrés inflamatorio.
- Los autoanticuerpos (anti-GAD, anti-IA2, IAA, anti-ZnT8) son marcadores, pero no son directamente patogénicos.

Deficiencia Absoluta de Insulina

- La pérdida funcional de más del **80-90% de las células beta** conduce a hiperglucemia.
- **Glucagon** elevado por falta de inhibición por insulina, exacerbando la hiperglucemia.
- Aumento de la lipólisis y producción hepática de glucosa, que contribuyen a la cetoacidosis diabética en casos graves.

Estado Metabólico en Ausencia de Insulina

- **Hiperglucemia** por disminución de captación de glucosa en músculo y tejido adiposo.
- **Glucosuria** y poliuria por sobrepaso del umbral renal de glucosa.
- **Lipólisis** incrementada → aumento de ácidos grasos libres → producción hepática de cuerpos cetónicos → riesgo de **cetoacidosis diabética**[4,5].

Diagnóstico

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se basa en la detección de hiperglucemia mediante criterios bioquímicos establecidos por la American Diabetes Association (ADA): glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL, glucosa plasmática a las 2 horas tras sobrecarga oral de glucosa ≥ 200 mg/dL, hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 6.5\%$ o glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dL con síntomas clásicos. Para confirmar la naturaleza autoinmune y diferenciarla de otros tipos de diabetes, se determinan autoanticuerpos específicos

como anti-GAD, anti-IA2, anti-insulina (IAA) y anti-ZnT8. Además, se evalúa el péptido C, que suele ser bajo por la deficiencia absoluta de insulina. En casos de sospecha de cetoacidosis diabética (CAD), se deben medir cetonas en sangre u orina, gasometría y electrolitos[6,7].

Tratamiento

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 se basa en la insulinoterapia exógena de por vida, debido a la destrucción autoinmune de las células beta y la ausencia absoluta de insulina endógena. La estrategia más efectiva es el régimen basal-bolo, que combina una insulina de acción prolongada (basal) para mantener niveles estables entre comidas y durante el sueño, con insulinas de acción rápida (bolo) que cubren los picos glucémicos tras las comidas. También se utilizan sistemas más avanzados como bombas de infusión continua de insulina (ISCI) y sistemas híbridos de asa cerrada (páncreas artificial), que automatizan parcialmente la administración de insulina según el monitoreo continuo de glucosa. Es fundamental

el monitoreo frecuente de glucosa capilar o mediante sensores de monitoreo continuo (MCG), junto con educación diabetológica, conteo de carbohidratos, actividad física supervisada y prevención de hipoglucemias. Además, el paciente debe estar capacitado para ajustar dosis de insulina según sus necesidades y reconocer signos de descompensaciones como hipoglucemia o cetoacidosis diabética.

Tabla 1. Tipos de Insulina y su uso en el tratamiento de DM1

Tipo de Insulina	Ejemplos	Inicio de acción	Pico	Duración	Función en el Tratamiento de DM1
Ultrarrápida	Lispro, Aspart, Glulisina	10-15 min	30-90 min	3-5 h	Cubrir comidas (bolo). Se administra antes de comer.
Rápida	Regular (Cristalina)	30-60 min	2-3 h	6-8 h	Menos usada hoy; útil en

					hospitales y emergencias.
Intermedia	NPH	1-2 h	4-8 h	12-18 h	Basal en algunos casos, aunque menos predecible.
Prolongada (Basal)	Glargina (U100, U300), Detemir, Degludec	1-2 h	Sin pico	18-42 h	Mantener glucosa estable entre comidas y de noche.

[5,6,8]

Nuevas Terapias en el Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)

En los últimos años, el enfoque del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 ha evolucionado con el desarrollo de nuevas terapias dirigidas no solo a mejorar el control glucémico, sino también a modular el sistema inmune, preservar la función residual de las células beta y automatizar la administración de insulina.

Inmunoterapia: Preservación de la Función Beta Pancreática

Estas terapias buscan detener o retrasar el proceso autoinmune que destruye las células beta, especialmente en personas con riesgo alto o en fase inicial de la enfermedad.

Teplizumab

- **Descripción:** Anticuerpo monoclonal anti-CD3 que modula la respuesta autoinmune.
- **Uso:** Aprobado por la **FDA en 2022** para **retrasar el debut clínico** de DM1 en personas con autoinmunidad positiva y alto riesgo.
- **Evidencia:** Estudios muestran que **retrasa el inicio de la DM1 en promedio 2 a 3 años** en familiares de pacientes con autoanticuerpos positivos y alteración de la glucosa.

- **Limitación:** No disponible aún en todos los países; su costo es elevado.

Otras terapias en investigación

- **Anticuerpos anti-IL-21.**
- **Antagonistas de IL-2** para modular linfocitos T reguladores.
- **Vacunas peptídicas** dirigidas a tolerancia inmunológica.

Terapias Celulares y Regeneración de Islotes

Trasplante de Islotes Pancreáticos

- Procedimiento experimental que **implanta islotes de donantes en pacientes con DM1.**
- Se utiliza principalmente en casos de **hipoglucemias severas recurrentes.**
- Requiere **inmunosupresión** crónica, lo que limita su uso generalizado.

Células Madre y Terapia Génica

- En investigación para **regenerar células beta pancreáticas** o **crear células beta funcionales** derivadas de células madre pluripotenciales.
- Algunas líneas de investigación buscan **implantar cápsulas de células beta** que liberen insulina sin necesidad de inmunosupresión.

Tecnología y Automatización

Sistemas Híbridos de Asa Cerrada (Páncreas Artificial)

- Combinan **monitoreo continuo de glucosa (MCG)** con **bombas de insulina**, gestionadas por algoritmos que **ajustan automáticamente** la infusión basal según los niveles de glucosa.
- Ejemplos: **Medtronic 780G, Tandem Control-IQ, Omnipod 5.**
- Beneficios:
 - **Mayor tiempo en rango glucémico (>70%).**

- **Reducción de hipoglucemias nocturnas.**
- Mejora en la **calidad de vida y menor carga de decisiones.**

Insulinas Ultralentas y Ultrarápidas

- **Insulina Icodec** (acción semanal): En estudio para **DM1 y DM2**.
- **Insulina Aspart FIAsp** (ultrarrápida): Inicio más rápido, adecuada para sistemas automatizados.

Sensores de Glucosa No Invasivos

- **Freestyle Libre 3, Dexcom G7**: Mejores en precisión y menor tiempo de retraso.
- Nuevos dispositivos buscan **tecnología no invasiva** (medición por infrarrojos o espectroscopía), aún en fase experimental[6,7,9].

Recomendaciones

El control óptimo de la diabetes requiere educación diabetológica, nutrición adecuada, actividad física segura y cuidados generales. Es esencial capacitar al paciente en conteo de carbohidratos, ajuste de insulina y manejo de hipoglucemia y cetoacidosis, involucrando a la familia en el caso de niños.

La alimentación debe ser balanceada, con énfasis en carbohidratos complejos, fibra y grasas saludables, evitando restricciones extremas. El ejercicio aeróbico moderado (150 min/semana) debe complementarse con ajustes en insulina y consumo de carbohidratos para prevenir hipoglucemias.

Los cuidados incluyen vacunación (influenza, neumococo, hepatitis B), salud bucal y podológica. Además, se debe monitorear la salud mental, ofreciendo apoyo en momentos clave como la transición de la infancia a la adultez. Un enfoque multidisciplinario optimiza el tratamiento y calidad de vida.

Referencias

1. Diabetes Atlas, 10th edition. International Diabetes Federation. 2021.
<https://diabetesatlas.org>
2. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres, 1989–2008: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2019;394(10193):1645-1653.
DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31132-2
3. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini F, Ghojaziadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: A systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2020;10(2):98-115.
DOI: 10.34172/hpp.2020.18
4. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*;383(9911):69-82.
DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7
5. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*;391(10138):2449-2462.
DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S1-S299.https://diabetesjournals.org/care/issue/47/Supplement_1
7. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1

- Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(7):603-613.DOI: 10.1056/NEJMoa1902226
8. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593-1603.DOI: 10.2337/dci19-0028
 9. Shapiro AMJ, Pokrywczynska M, Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation. *Nat Rev Endocrinol.* ;13(5):268-277.<https://doi.org/10.1038/nrendo.178>
 10. Alharbi M, Alabbasi SMS, Alshaikh JZ, Alqarni A, Alshamrani S, Samargandi OA, et al. Comprehensive Review of Pharmacological Therapies and Clinical Guidelines for Diabetes Mellitus: A Depth Study. *Evolutionary studies in imaginative culture [Internet]* 2024;59–94. Available from: <https://esiculture.com/index.php/esiculture/article/download/2242/1359>

Diabetes Mellitus Tipo 1 en Niños y Adolescentes: Abordaje Integral y Nuevas Terapias

Bielka Beatriz García Alcívar

Médico Universidad de Especialidades Espíritu Santo

Médico General de Primer Nivel de Atención

Definición

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción de las células beta pancreáticas, lo que resulta en una deficiencia absoluta de insulina. Aunque puede presentarse a cualquier edad, es más frecuente en niños y adolescentes. En los últimos años, se han producido avances significativos en el diagnóstico precoz, el tratamiento individualizado y el monitoreo continuo de la glucosa, lo que ha mejorado notablemente la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes pediátricos con DM1.

Epidemiología

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en niños y adolescentes presenta una incidencia global en aumento, con un incremento anual estimado entre el 3% y 5%, especialmente en menores de 5 años. Existen marcadas diferencias geográficas: las tasas más altas se encuentran

en los países nórdicos como Finlandia y Suecia (40-60 casos por 100,000 niños/año), seguidas por Norteamérica (20-30 casos) y Europa Central (15-25 casos), mientras que Asia y algunas regiones de Sudamérica presentan incidencias más bajas (<5-15 casos). Factores genéticos, como los haplotipos HLA-DR3, DR4 y DQ8, junto con otros genes como INS y PTPN22, interactúan con factores ambientales, como infecciones virales, cambios en la microbiota intestinal y deficiencias vitamínicas, favoreciendo el desarrollo de la enfermedad.

La DM1 es igualmente frecuente en niños y niñas en edades tempranas, aunque en la adolescencia se observa una ligera predominancia masculina en algunas regiones. A pesar de los avances terapéuticos, la mortalidad sigue siendo significativa en países en desarrollo debido a la falta de acceso a insulina y educación diabetológica, lo que resalta la necesidad de políticas globales para garantizar la detección temprana y un tratamiento adecuado[1].

Fisiopatología

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en niños y adolescentes es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción progresiva y casi completa de las células beta pancreáticas, responsables de la producción de insulina.

Este proceso es mediado principalmente por linfocitos T autorreactivos (CD4+ y CD8+), que reconocen antígenos específicos de las células beta como el ácido glutámico descarboxilasa (GAD65), la tirosina fosfatasa (IA-2), el transportador de zinc (ZnT8) e insulina (IAA).

La infiltración de células inmunitarias en los islotes pancreáticos, conocida como insulitis, genera inflamación y apoptosis de las células beta, mientras que las células alfa y delta suelen permanecer indemnes.

Factores genéticos (haplotipos HLA-DR3, DR4 y DQ8) predisponen a la activación de esta respuesta autoinmune, mientras que factores ambientales, como infecciones virales (enterovirus, coxsackie), cambios en la microbiota intestinal, deficiencia de vitamina D o la exposición precoz a proteínas de leche de vaca, pueden

actuar como desencadenantes. En las fases iniciales, la reserva funcional de células beta permite mantener niveles casi normales de glucosa; sin embargo, a medida que más del 80-90% de estas células son destruidas, se produce una deficiencia absoluta de insulina, con hiperglucemia sostenida, incapacidad para captar glucosa a nivel tisular y aumento de la producción hepática de glucosa. La falta de insulina también favorece la lipólisis y la proteólisis, lo que genera cuerpos cetónicos y puede llevar a cetoacidosis diabética (CAD), una complicación frecuente en el debut pediátrico. Este proceso autoinmune es dinámico y puede continuar tras el diagnóstico, lo que explica la pérdida progresiva de la función residual de las células beta en algunos casos[2].

Abordaje integral

El abordaje integral de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en niños y adolescentes requiere la combinación de tratamiento médico, monitoreo glucémico, educación diabetológica y apoyo psicosocial, con un enfoque multidisciplinario que involucre al paciente, la familia y

un equipo de salud especializado. El pilar del tratamiento es la insulinoterapia intensificada, mediante esquemas basal-bolo con insulinas análogas de acción prolongada (glargina, degludec) y de acción rápida (lispro, aspart, glulisina), o el uso de bombas de infusión continua de insulina (CSII), adaptando las dosis según el monitoreo de glucosa y el conteo de carbohidratos.

El monitoreo continuo de glucosa (MCG) o sistemas flash (FGM) ha demostrado mejorar el control glucémico y reducir las hipoglucemias, siendo recomendado en niños y adolescentes. Los objetivos terapéuticos según ADA/ISPAD incluyen **HbA1c <7%** y un **tiempo en rango glucémico (TIR 70-180 mg/dL) >70%**, minimizando hipoglucemias (<4%).

La educación diabetológica es fundamental y abarca el aprendizaje sobre automonitoreo, conteo de carbohidratos, ajuste de insulina, manejo de hipoglucemias y cetoacidosis diabética (CAD). Es crucial el seguimiento periódico con endocrinología pediátrica y evaluación anual de complicaciones crónicas

(microalbuminuria, retinopatía, neuropatía) desde los 10 años o después de 5 años de evolución. El abordaje incluye soporte psicológico para detectar trastornos emocionales, ansiedad, depresión o conductas de omisión de insulina, comunes en la adolescencia. La nutrición debe personalizarse, promoviendo una alimentación equilibrada, evitando dietas restrictivas, con énfasis en el conteo de carbohidratos y la flexibilidad en la dieta.

La actividad física debe ser incentivada con pautas claras sobre ajustes de insulina y prevención de hipoglucemias. Finalmente, es esencial el empoderamiento del paciente y la familia, fomentando la autonomía progresiva, el autocuidado y el acceso a nuevas tecnologías, para lograr un control óptimo y mejorar la calidad de vida del niño o adolescente con DM1[3,4].

Tratamiento

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en niños y adolescentes se basa en la insulinoterapia intensificada, el monitoreo glucémico continuo y la

educación diabetológica integral, con el objetivo de lograr un control metabólico óptimo y prevenir complicaciones agudas y crónicas.

Insulinoterapia

Esquema Basal-Bolo (Múltiples Inyecciones Diarias – MDI):

- **Insulina basal:** Análogos de acción prolongada (glargina U100/U300, degludec, detemir), administrada 1 vez al día (o 2 veces según el tipo).
- **Insulina prandial:** Análogos de acción rápida (lispro, aspart, glulisina), administrada antes de las comidas, ajustando dosis según el conteo de carbohidratos y los niveles de glucosa capilar.
- **Objetivo:** Simular la secreción fisiológica de insulina.

Bombas de Insulina (Infusión Subcutánea Continua – CSII):

- Administración continua de insulina rápida en microinfusiones (basal) y bolos prandiales.
- Permite mayor flexibilidad y mejor control glucémico, recomendado en niños pequeños y adolescentes con variabilidad glucémica.

Sistemas Híbridos de Asa Cerrada (Páncreas Artificial):

- Integran una bomba de insulina con un monitor continuo de glucosa (MCG) y un algoritmo automatizado que ajusta la infusión basal de insulina en tiempo real.
- Ejemplo: Sistema Medtronic 780G, Tandem Control-IQ.

Monitoreo Glucémico

- **Monitores Continuos de Glucosa (MCG):**
Sensores como FreeStyle Libre, Dexcom G6, que miden glucosa intersticial en tiempo real, mejoran el control y reducen hipoglucemias.

- **Glucómetros Capilares:** Útiles para calibración y controles adicionales.
- **Objetivo: Mantener Tiempo en Rango (TIR) 70-180 mg/dL >70% y HbA1c <7%.**

Prevención y Manejo de Complicaciones

- **Cetoacidosis diabética (CAD):** Reconocer signos precoces (náuseas, vómitos, dolor abdominal) y administrar líquidos e insulina rápidamente.
- **Complicaciones crónicas:** Examen anual desde los 10 años o a partir de 5 años tras el diagnóstico:
 - **Nefropatía:** Microalbuminuria.
 - **Retinopatía:** Fondo de ojo.
 - **Neuropatía:** Exploración neurológica.

Objetivos de Control (ADA/ISPAD 2024)

- HbA1c <7% en la mayoría de los niños.
- Tiempo en Rango (TIR 70-180 mg/dL): >70%.
- Tiempo por debajo de 70 mg/dL: <4%[5,6,7].

Nuevas Terapias en Diabetes Mellitus Tipo 1 en Niños y Adolescentes

En los últimos años, se han desarrollado e investigado diversas terapias innovadoras dirigidas a mejorar el control metabólico y a modificar el curso natural de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), con énfasis en la prevención, preservación de la función residual de las células beta y la automatización de la administración de insulina.

Inmunoterapia: Modificación del Proceso Autoinmune

Dirigida a frenar la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas en individuos recién diagnosticados o en riesgo de desarrollar DM1.

Teplizumab (anticuerpo anti-CD3)

- **Primer tratamiento aprobado por la FDA (2022)** para retrasar la progresión hacia DM1 en individuos con alto riesgo (etapa 2, con autoinmunidad y disglucemia).

- Actúa modulando la respuesta de linfocitos T autoreactivos, prolongando la fase de prediabetes hasta en **2 a 3 años** en niños y adolescentes con familiares de primer grado afectados.
- Estudios en curso evalúan su rol en pacientes recientemente diagnosticados.

Otras Terapias Inmunomoduladoras en Investigación:

- **Abatacept (anti-CTLA-4):** Modula la coestimulación de linfocitos T.
- **Rituximab (anti-CD20):** Depleción de linfocitos B.
- **Anticuerpos anti-IL-21 y combinación anti-IL-21 + liraglutida:** En fase experimental para preservar la función residual de células beta.
- **Vacunas antigénicas:** Exposición repetida a autoantígenos (péptidos de insulina, GAD65) para inducir tolerancia inmunitaria.

Sistemas Automáticos de Insulina: Páncreas Artificial

Combina bombas de infusión continua de insulina (CSII) con sensores de monitoreo continuo de glucosa (MCG), controlados por algoritmos que ajustan automáticamente la administración de insulina según los niveles de glucosa.

Sistemas Híbridos de Asa Cerrada:

- **Medtronic 780G, Tandem Control-IQ y Omnipod 5:** Aproximadamente el 50-70% de niños y adolescentes en países desarrollados ya usan estas tecnologías.
- Ajustan la insulina basal automáticamente y corrigen hiperglucemias, aunque los bolos prandiales aún requieren intervención del paciente.
- Reducción significativa de HbA1c, hipoglucemias y variabilidad glucémica, con **TIR >70% en promedio.**

Sistemas de Asa Cerrada Total (Full Closed Loop):

- En desarrollo, buscan eliminar por completo la intervención humana, automatizando también la insulina prandial.
- Uso potencial de **insulina y glucagón dual** para prevenir tanto hiperglucemias como hipoglucemias.

Terapias Coadyuvantes a la Insulina

Dirigidas a mejorar el control glucémico y reducir las dosis de insulina, aunque en niños su uso es limitado y aún en investigación.

Agonistas del Receptor GLP-1 (Liraglutida, Dulaglutida):

- Favorecen la secreción residual de insulina y reducen la glucosa posprandial.
- Estudio en adolescentes mostró reducción leve de HbA1c, pero con efectos secundarios gastrointestinales.
- Actualmente no son de uso rutinario en DM1 pediátrica.

Inhibidores de SGLT-2 (Dapagliflozina, Empagliflozina):

- Reducen la reabsorción renal de glucosa.
- Estudios en adolescentes mostraron reducción de HbA1c y de dosis de insulina, pero con **riesgo aumentado de cetoacidosis euglucémica**.
- **No aprobados** en menores de 18 años con DM1.

Terapias Regenerativas y de Trasplante Celular

Células Beta Derivadas de Células Madre Pluripotenciales:

- Ensayos clínicos recientes han mostrado que implantes subcutáneos de células beta derivadas de células madre pueden secretar insulina en respuesta a glucosa.
- Resultados iniciales prometedores, pero **aún experimentales**.

Microencapsulación de Islotes Pancreáticos:

- Protección de islotes trasplantados con cápsulas que evitan el rechazo inmunológico.
- Investigación en fases tempranas.

Monitoreo Glucémico No Invasivo

- Sistemas experimentales que evalúan glucosa por **láser transdérmico o espectroscopía infrarroja**.
- Aún en desarrollo, pero con potencial para revolucionar el seguimiento pediátrico en el futuro[8,9,10].

Referencias

1. Moazam M, Khan S, Quiroga I, Parra K, Flores P, Fatima E, et al. Type 1 Diabetes Mellitus: Autoimmune Mechanisms and Treatment. Journal of Advances in Medicine and Medical Research [Internet] 2024;36:142–51. Available from: <https://www.journaljammr.com/index.php/JAMMR/article/download/5492/10939>
2. Gunatilake S. Technological Innovations in Type 1 Diabetes Mellitus Management: A Narrative Review. Sri Lanka Journal of Diabetes Endocrinology and Metabolism

- [Internet] 2024;15:17–24. Available from: <https://storage.googleapis.com/jnl-sljo-j-sljdem-files/journals/1/articles/7534/66594e3ce9e02.pdf>
3. Jabari M. Efficacy and safety of closed-loop control system for type one diabetes in adolescents a meta analysis. *Dental science reports* [Internet] 2023;13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-40423-y.pdf>
 4. Idris I. Hybrid closed-loop control is superior to standard care in young children with type 1 diabetes. *Diabetes, obesity and metabolism now* 2023;1.
 5. 10.58871/ed.academic.00019.v2 [Internet]. 2023. page 191–202. Available from: <https://gerir.editoraacademic.com.br/arquivo/artigo/1803814628.pdf>
 6. Rami-Merhar B, Fröhlich-Reiterer E, Hofer SE, Fritsch M. Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (Update 2023). *Wiener klinische Wochenschrift* 2023;135:106–14.
 7. Rami-Merhar B, Fröhlich-Reiterer E, Hofer SE, Fritsch M. Diabetes mellitus in childhood and adolescence (Update 2023). *Wiener klinische Wochenschrift* [Internet] 2023;135 Suppl 1:106–14. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00508-023-02169-5.pdf>
 8. Pardin, E., Marsura, C. L., Santos, J. M. M., Fernandes, M. S., Souza, I. F. de, Forte, G. V., Marsura, A. M., Barbosa, T. M., Ferreira, C., Fadel, N. C. P. S., Portes, B. R.,

- Hammoud, S. E.-L., & Pereira, H. C. (2023). Qualidade de Vida de Crianças e Adolescentes Portadores de Diabetes Mellitus Tipo I. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 5(4), 883–895. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n4p883-895>
9. Mameli C, Smylie G, Galati A, Rapone B, Cardona-Hernandez R, Zuccotti GV, et al. Safety, metabolic and psychological outcomes of Medtronic MiniMed 670G in children, adolescents and young adults: a systematic review. *European journal of pediatrics* 2023;182:1949–63.
 10. Nagy G, Szekely TE, Somogyi A, Herold M, Herold ZS. New therapeutic approaches for type 1 diabetes: Disease-modifying therapies. *World Journal of Diabetes* 2022;13:835–50.

