



Dra. Raquel Barrio.  
Diabetóloga pediátrica.  
Clínica D-Médical, Madrid.

# Evolución del tratamiento de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica (2005-2025)

De la insulinoterapia a la automatización y modificación del curso de la enfermedad



En los últimos veinte años, el tratamiento de la diabetes tipo 1 (DM1) en la edad pediátrica ha experimentado una transformación sustancial. Este cambio no ha derivado de un único avance farmacológico, sino de la integración progresiva de tres ámbitos complementarios: la innovación tecnológica, los nuevos objetivos terapéuticos y las estrategias de intervención precoz. La generalización de la monitorización continua de glucosa (MCG), la evolución al desarrollo de sistemas híbridos de administración automática de insulina, la introducción del concepto de tiempo en rango (*time in range*, TIR), el desarrollo de la inmunoterapia modificadora en las fases precoces de la enfermedad y los avances en la terapia celular han redefinido el abordaje. Esta revisión analiza los principales hitos en el tratamiento de la DM1 entre los años 2005 y 2025, su impacto en el control metabólico y en la calidad de vida, así como las perspectivas futuras. »

## » INTRODUCCIÓN

Hace dos décadas, el manejo de las personas con DM1 se basaba, fundamentalmente, en las glucemias capilares frecuentes y en la administración de múltiples dosis de insulina. El valor de la HbA1c habitualmente superaba el 8 %, existía un temor significativo a los episodios de hipoglucemia nocturna y la variabilidad glucémica era muy amplia. El tratamiento exigía un esfuerzo considerable por parte del paciente y/o de las familias y no se disponía de herramientas para el análisis continuo.

Desde entonces, la incorporación progresiva de la tecnología, la redefinición de objetivos glucémicos y el avance en la comprensión de la historia natural de la enfermedad han modificado de forma sustancial el paradigma asistencial y los cuidados en la DM1 en la edad pediátrica (1).

### PRIMERA ETAPA: EXPANSIÓN DE LA INSULINOTERAPIA INTENSIVA Y APARICIÓN DE LA MCG (2005-2010)

Entre los años 2005 y 2010 se consolidó el uso de los análogos de insulina de acción rápida y prolongada y se expandió el concepto de tratamiento intensivo como estándar en población pediátrica con DM1. Además, durante este periodo comenzaron a utilizarse, en la práctica clínica, los primeros sistemas de MCG, lo que permitió por primera vez tener una visión completa de los perfiles de glucosa y analizar sus tendencias en tiempo real.

La MCG ha supuesto uno de los avances más transformadores en el manejo de la DM1 al proporcionar información dinámica y facilitar intervenciones terapéuticas más precisas y precoces. Estudios posteriores han demostrado su impacto favorable tanto en las variables de control glucémico como psicológicas en niños y adolescentes con diabetes.

### INTEGRACIÓN SENSOR-BOMBA Y AUTOMATIZACIÓN PARCIAL (2010-2015)

En el periodo 2010-2015 se produjo la integración de las bombas de insulina con la MCG

(Sensor-Augmented Pump, SAP), incorporando funciones de suspensión automática ante hipoglucemia (Low Glucose Suspend). La precisión de los primeros sensores mejoró progresivamente, reduciendo la necesidad de calibraciones y controles glucémicos y aumentando así la fiabilidad, la comodidad y los beneficios de su uso.

Esta etapa marcó el inicio de la automatización parcial del tratamiento de la DM1 y se asoció con una reducción significativa de los episodios de hipoglucemia grave en los estudios clínicos.

### ANTESALA DE LOS SISTEMAS HÍBRIDOS Y REDEFINICIÓN DE MÉTRICAS (2015-2020)

Entre los años 2015 y 2020 se desarrollaron los primeros sistemas híbridos de administración automática de insulina (hybrid closed loop, HCL). Estos sistemas incorporaron algoritmos capaces de ajustar la infusión basal en función de los niveles de glucosa intersticial y, posteriormente, añadir microbolos automáticos. Los ensayos pivotales con estos sistemas híbridos iniciales demostraron mejoras significativas en el control glucémico frente a la terapia convencional (2).

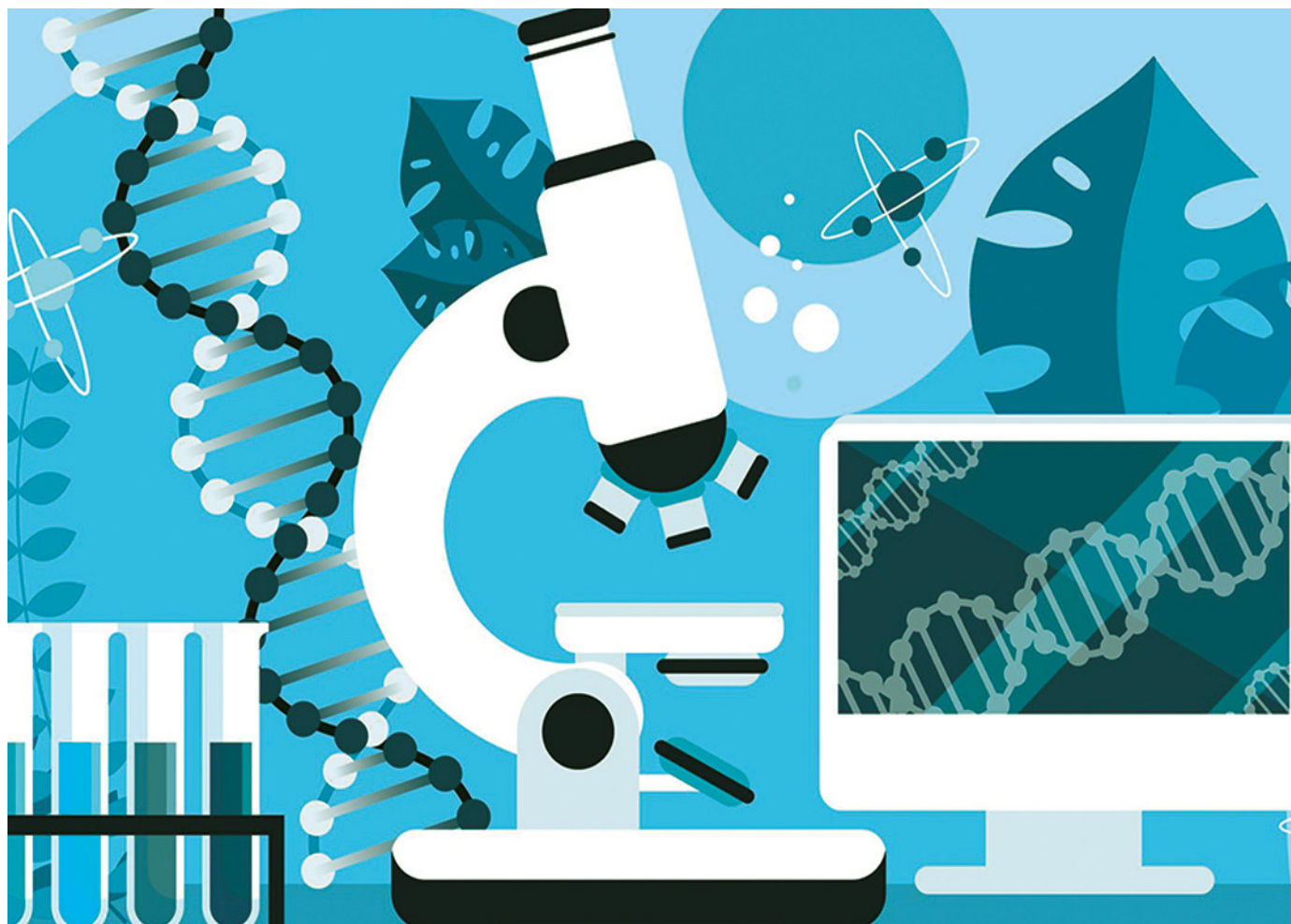
En el año 2019 se publicó el consenso internacional que definió el concepto de TIR como métrica complementaria a la HbA1c (3). Desde entonces, el TIR junto con otras medidas glucométricas se han incorporado como objetivo terapéutico en las guías clínicas internacionales.

### SISTEMAS HÍBRIDOS AVANZADOS Y CONSOLIDACIÓN COMO ESTÁNDAR DE TRATAMIENTO (2020-2022)

La segunda generación de los sistemas híbridos avanzados incorporó algoritmos más sofisticados con ajustes automatizados cada pocos minutos y bolos correctores automáticos. En ensayos clínicos se observó un incremento del TIR de, aproximadamente, 10-15 %, con una reducción asociada de la HbA1c sin incremento de los episodios de descompensación aguda (hipoglucemias ni cetoacidosis).

LA INCORPORACIÓN  
PROGRESIVA  
DE LA TECNOLOGÍA,  
LA REDEFINICIÓN  
DE OBJETIVOS  
GLUCÉMICOS  
Y EL AVANCE EN LA  
COMPRENSIÓN  
DE LA HISTORIA  
NATURAL DE LA  
ENFERMEDAD  
HAN MODIFICADO  
DE FORMA  
SUSTANCIAL  
EL PARADIGMA  
ASISTENCIAL  
Y LOS CUIDADOS  
EN LA DM1 EN LA  
EDAD PEDIÁTRICA





» Paralelamente, durante la pandemia por el COVID-19 se expandió la telemedicina y la monitorización remota, modificando la organización asistencial y consolidando el seguimiento no presencial basado en descargas en la nube.

## CRIBADO, ESTADIFICACIÓN E INMUNOTERAPIA MODIFICADORA DE LA ENFERMEDAD

La comprensión de la historia natural de la DM1 ha permitido definir los estadios preclínicos, como muestra el estudio INNO-DIA (4). Las guías de la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) de 2024 recomiendan estrategias de cribado y preservación de la función de la célula  $\beta$  en población pediátrica, para identificar los estadios 1 y 2 de la DM1

antes del debut clínico de la enfermedad (estadio 3), para lo que se necesita un cribado poblacional (5). El objetivo es reducir el riesgo de cetoacidosis diabética al diagnóstico y facilitar el acceso a terapias modificadoras de la enfermedad como el teplizumab (Teizeild®). Italia ha sido el primer país en establecer por ley nacional el cribado de la DM1 y de la enfermedad celiaca en población general entre los 2 y 17 años. El proyecto europeo EDENT-1FI ya ha realizado pruebas de detección de DM1 en edad temprana en más de 100.000 niños de 13 países; su objetivo es llegar a estudiar a 200.000 niños.

El cribado poblacional podría ayudar a que la DM1 pase de ser un diagnóstico en crisis aguda, que solo permite una acción terapéutica reactiva, a uno que se gestione de forma proactiva. Integrar el cribado en la atención rutinaria depende-

rá de poder garantizar las pruebas analíticas precisas, la educación y el apoyo a las familias, así como los sistemas de seguimiento médico sostenibles.

El ensayo clínico con el anticuerpo anti-CD3 (teplizumab) en familiares en estadio 2 de DM1 demostró un retraso significativo en la progresión a estadio 3 de diabetes clínica, lo que condujo a su aprobación regulatoria por la agencia gubernamental de Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) en noviembre de 2022 para mayores de 8 años en estadio 2 (6). Esta terapia está aprobada también en el Reino Unido, Canadá, China e Israel, entre otros países. La Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) la aprobó en noviembre de 2025 para ser comercializada el 1 de agosto de 2026 en el mismo tipo de población. En abril de 2026 la FDA ha »

» ampliado la aprobación del teplizumab para su uso a partir del año de vida en pacientes con DM1 en estadio 2. Esta nueva extensión se ha concedido mediante un proceso de revisión prioritaria, basado en los datos de un año del estudio en fase 4 PETITE-T1D.

El teplizumab es el primer fármaco que modifica el curso natural de la DM1. Las líneas de investigación activas están evolucionando rápidamente y el foco científico está puesto en cómo aumentar su eficacia, ampliar sus indicaciones y optimizar el momento de uso. La estrategia actual más importante es la combinación del teplizumab con otros inmunomoduladores que prolonguen el efecto o incluso que permitan inducir una remisión inmunológica. Hay ensayos en marcha (Trial-Net) que evalúan la combinación con anticuerpos anti-IL-21 para modular la respuesta de las células T. Se ha observado que no todos los fenotipos autoinmunes de la DM1 responden igual a la terapia con los anti-CD3.

Muchos inmunólogos consideran que teplizumab puede ser solo la primera generación de las esperanzadoras terapias modificadoras de la DM1. El objetivo principal sería lograr una reprogramación inmunológica más profunda con los menores efectos adversos posibles. Esta terapia introduce el concepto de prevención secundaria en DM1 y cambia el paradigma, pasando de tratar la hiperglucemia secundaria al fallo de la célula  $\beta$  a intervenir con antelación en la cascada autoinmune para preservar su función y evitar el debut clínico.

No obstante, actualmente no existen tratamientos inmunomoduladores aprobados para su uso rutinario en estadio 3 aunque hay múltiples estudios en marcha. El teplizumab también está siendo sometido a revisión por la FDA para la posible indicación en estadio 3 de DM1 de reciente aparición en pacientes de 8 años o mayores, con el objetivo de enlentecer su progresión y así alargar el periodo de remisión de la enfermedad.

## TRASPLANTE DE ISLOTES Y TERAPIA CELULAR

La regeneración o sustitución de las células  $\beta$  también se está convirtiendo en uno de los campos más activos de investigación de la DM1. La idea es complementar las terapias inmunológicas con estrategias que restauren la masa de células  $\beta$  perdida. El trasplante de islotes pancreáticos ha de-

mostrado resultados positivos a medio y largo plazo en centros especializados. Recientemente, la terapia alogénica de islotes (Donislecel, Lantidra®) ha sido aprobada por la FDA para adultos con DM1 con hipoglucemias graves recurrentes, marcando un hito en el reemplazo celular (7).

Los avances en el desarrollo de células  $\beta$  derivadas de células madre representan una línea prometedora, aunque aún requieren inmunosupresión y validación en ensayos clínicos en fase 3.

El reemplazo celular constituye una posible estrategia hacia una “cura funcional”, entendida como independencia de la insulina con un control metabólico estable. Sin embargo, todavía existen múltiples desafíos relacionados con la inmunosupresión, la disponibilidad celular y la seguridad a largo plazo (8).

En el año 2025 la compañía Vertex presentó los resultados a un año con Zimislecel (Vertex VX880-Foward) en 12 pacientes tratados con trasplante de islotes pancreáticos obtenidos de células diferenciadas productoras de insulina junto a la administración de inmunosupresores. Diez de ellos suspendieron el tratamiento con insulina y los otros dos pudieron reducir la dosis de manera sostenible.

También en el año 2025 Carlsson y cols publicaron en el New England Journal of Medicine la investigación realizada por la empresa Sana Biotechnology en Suecia con la modificación genética de las células de islotes pancreáticos humanos (células  $\beta$  hipoinmunes) para evitar el rechazo y la reaparición del ataque inmune (9). Estas células modificadas se trasplantaron en el músculo del antebrazo de un hombre con DM1 de larga evolución. Su sistema inmunitario no rechazó las células y comenzaron a producir insulina. Datos recientes (ATTD marzo 2026) mostraron que, a los 14 meses, los niveles de péptido C del paciente eran comparables a los observados en los seis primeros meses. Sana está planificando un estudio con esta nueva terapia en desarrollo denominada SC451 que utiliza esta misma estrategia de edición genética con células productoras de insulina derivadas de células madre cultivadas en el laboratorio.

No obstante, todo ello está en fases muy precoces; pero podría constituir uno de los grandes cambios relacionados con la DM1 que tendrán lugar en las próximas décadas. »

LA REGENERACIÓN  
O SUSTITUCIÓN  
DE LAS CÉLULAS  $\beta$   
SE ESTÁ  
CONVIERTIENDO  
EN UNO DE LOS  
CAMPOS MÁS  
ACTIVOS  
DE INVESTIGACIÓN  
DE LA DM1. LA IDEA  
ES COMPLEMENTAR  
LAS TERAPIAS  
INMUNOLÓGICAS  
CON ESTRATEGIAS  
QUE RESTAUREN  
LA MASA DE  
CÉLULAS  $\beta$  PERDIDA



## » TERAPIAS COADYUVANTES Y NUEVOS ENFOQUES

Por otro lado, igualmente se está investigando en DM1 el papel de fármacos coadyuvantes como los análogos de GLP-1 y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) con potencial impacto positivo a nivel metabólico, cardiovascular y renal (10). Aunque su utilización en población pediátrica requerirá de una mayor evidencia.

Asimismo, continúan desarrollándose sistemas totalmente automatizados de administración continua de insulina, algoritmos con inteligencia artificial y estrategias bihormonales (insulina + amilina; insulina + glucagón).

## LIMITACIONES ACTUALES

A pesar de los progresos descritos, persisten desafíos relevantes:

- Acceso desigual a la tecnología avanzada.
- Coste y sostenibilidad de los sistemas automatizados y las nuevas terapias.
- Necesidad de educación diabetológica avanzada y estructurada.
- Persistencia de subgrupos de pacientes con control glucémico subóptimo.

La innovación tecnológica nunca deberá sustituir al acompañamiento educativo ni a la atención multidisciplinaria.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Las líneas de desarrollo incluyen:

- Sistemas de asa cerrada totalmente automatizados.



- » ● Utilización de “gemelos digitales” o versión virtual de los datos de una persona con diabetes mediante la inteligencia artificial que pueda probar los cambios en la configuración antes de aplicarlos en la vida real.
- Terapias celulares sin necesidad de inmunosupresión crónica.
- Insulinas sensibles a la glucosa.
- Monitorización continua de cuerpos cetónicos.
- Estrategias combinadas de modificación inmunológica y reemplazo celular.
- Terapia génica: el estudio KRIYA-839 que comenzará a finales de 2026 en humanos, introducirá un virus modificado genéticamente que contiene el gen de la insulina en células musculares para que el cuerpo produzca insulina sin necesidad de usar terapia con inmunosupresores.

Visión integrada futura:

1. Cribado poblacional temprano (identificar pacientes en estadio 1 de DM1).
2. Inmunoterapia preventiva precoz (teplizumab y probablemente terapia combinada dependiendo del estadio y de las características del paciente) para detener la inmunidad.
3. Regeneración/reemplazo de células  $\beta$  para restaurar la función pancreática.
4. Sistemas automatizados de páncreas artificial como puente mientras actúan las otras terapias.

**META:** transición del antiguo paradigma de la DM1 como enfermedad crónica hacia un control funcional de la célula  $\beta$  o a la potencial reversión parcial (utópicamente total) de la enfermedad. **D**

## CONCLUSIONES

Entre los años 2005 y 2025, el cuidado de la DM1 pediátrica ha evolucionado desde un modelo basado en terapias rígidas con mediciones puntuales de glucemia hacia sistemas automatizados capaces de ajustar la insulina en tiempo real y flexibilizar el tratamiento.

La incorporación de estrategias de cribado e inmunomodulación abre por primera vez la posibilidad de intervenir antes del debut clínico de la DM1. Paralelamente, el reemplazo celular representa una línea prometedora hacia la independencia insulínica en subgrupos seleccionados.

El reto actual consiste en garantizar equidad en el acceso, optimizar la implementación clínica y continuar avanzando hacia intervenciones que modifiquen de forma definitiva la historia natural de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bruttomesso D, Petrie JR, Evans M et al. Challenges in and Opportunities for Individualizing Diabetes Technology: A Position Statement by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care* 2026 <https://doi.org/10.2337/dci26-0018>
2. Garg SK, Grunberger G, Weinstock R, et al. Results of MiniMed HCL in adults and children: 6-month RCT: HCL versus ISCI control group. Improvement in glycemia with closed-loop hybrid insulin infusion therapy versus continuous subcutaneous therapy: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther*. 2023;25(1):1-12.
3. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical objectives for the interpretation of continuous glucose monitoring data: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42(8):1593-1603.
4. Marcovecchio ML, Hendriks AEJ, Delfin C, et al. INNODIA Consortium. INNODIA Study on the Natural History of Type 1 Diabetes: A European Cohort of Newly Diagnosed Children, Adolescents and Adults. *Diabetologia* 2024;67(6):995-1008.
5. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Hormone Research in Paediatrics*. 2024; 97: 529-45.
6. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. TrialNet Type 1 Diabetes Study Group. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381(7):603-613.
7. Erbasan E, Aliciaslan M, Erendor F, Dandin O, Lantida (donislecel) in type 1 diabetes: an in-depth analysis of pharmacology, clinical effectiveness, safety, and the therapeutic role of the first FDA-Approved allogeneic islet cell therapy. *Diabetic Medicine* 2025;00: e70168.
8. Reichman TW, Markmann JF, Odorico J et al. Stem cell-derived, fully differentiated islets for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2025;393:858-868.
9. Carlsson PO, Hu X, Scholz H, et al. Survival of transplanted allogeneic beta cells with no immunosuppression. *N Engl J Med* 2025;393:887-894.
10. Boeder SC, Thomas RL, Le Roux MJ et al. Combination SGLT2 Inhibitor and Glucagon Receptor Antagonist Therapy in Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2025;48(1):52-60.