



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

CORRELACIÓN ENTRE LA PROPORCIÓN DE INSULINA BASAL Y EL CONTROL METABÓLICO MEDIDO POR HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES TIPO 1 DE CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

LUZ ELENA MEJÍA CARMONA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ABRIL ADRIANA ARELLANO LLAMAS



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.,2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. ABRIL ADRIANA ARELLANO LLAMAS

MEDICO ADSCRITO A ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

LUGAR DE TRABAJO ENDOCRINÓLOGA PEDIATRA UMAE "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ
GARZA"

MATRICULA: 99386396

CORREO ELECTRÓNICO: ABRILARELLANO@YAHOO.COM.MX

TELÉFONO: 57245900 EXT 23499

INVESTIGADOR ASOCIADO:

DRA. LUZ ELENA MEJÍA CARMONA

RESIDENTE DE PEDIATRÍA MÉDICA DEL TERCER AÑO

LUGAR DE TRABAJO UMAE "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

MATRÍCULA 97157706

CORREO ELECTRÓNICO: LUZ_MC24@HOTMAIL.COM

TELÉFONO: 5591972044

ÍNDICE

RESUMEN	5
MARCO TEÓRICO.....	6
JUSTIFICACIÓN	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
OBJETIVOS.....	17
HIPÓTESIS.....	18
MATERIAL Y MÉTODOS	18
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	24
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES.....	35
CRONOGRAMA.....	36
ÉTICA Y CONFIDENCIALIDAD	37
BIBLIOGRAFÍA:.....	38
ANEXOS	42

TITULO

CORRELACIÓN ENTRE LA PROPORCIÓN DE INSULINA BASAL Y EL CONTROL METABÓLICO MEDIDO POR HEMOGLOBINA GLUCOSILADA, EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES TIPO 1 DE CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

RESUMEN

Título: Correlación entre la proporción de insulina basal y el control metabólico medido por hemoglobina glucosilada, en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 de Centro Médico Nacional la Raza.

Antecedentes: La diabetes tipo 1 es una enfermedad donde se pierde por completo la capacidad de secretar insulina y este aspecto se sustituye por completo con insulina exógena que se divide en dosis basales (cubre la producción hepática de glucosa en ayuno) y prandiales (cubre los carbohidratos que aporta la dieta).

En la práctica clínica clásica se utilizan dosis altas de insulina basal (60% o más) para el manejo de la diabetes tipo 1. Desde 2014 todas las guías internacionales sugieren disminuir este aporte desde un 30 al 50% de la dosis total para todos los grupos de edad, y existen observaciones en poblaciones pediátricas que sugieren que esta modificación mejora el control metabólico medido por hemoglobina glucosilada. En nuestro medio no conocemos cómo se está indicando la dosis de insulina basal para este grupo de pacientes, ni el efecto de esta dosis sobre el control metabólico medido por hemoglobina glucosilada, o sobre algunos marcadores indirectos de riesgo cardiometabólico.

Conocer la manera en que se indica la dosis de insulina en nuestro medio y los efectos sobre el control metabólico tiene trascendencia para diseñar estrategias que mejoren este aspecto terapéutico en los pacientes con diabetes tipo 1.

Objetivo: En pacientes pediátricos que padecen diabetes tipo 1 atendidos en la consulta externa de endocrinología pediátrica de Centro Médico Nacional La Raza, medir si existe correlación entre la dosis de insulina basal y el control metabólico medido por hemoglobina glucosilada.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal. Población de estudio: pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 sin urgencia metabólica atendido en la consulta externa de endocrinología pediátrica de entre 2 a 15.9 años de edad, que han recibido consulta entre enero de 2019 a junio de 2019. **Análisis estadístico:** estadística descriptiva (frecuencia, medias, medianas), se calculará la correlación entre la dosis de insulina basal y la hemoglobina glucosilada por P de Pearson, se presentarán los resultados en tablas y gráficos.

Recursos y experiencia: Dos investigadores con experiencia, recursos del hospital (archivo electrónico y archivo físico), papelería y equipo de cómputo propiedad de las investigadoras.

Tiempo a desarrollarse: Dos meses para la captura de datos y análisis.

Ética: es una investigación sin riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud.

Palabra clave: Diabetes tipo 1, insulina basal, dosis de insulina, control metabólico, hemoglobina glucosilada.

MARCO TEÓRICO

La Diabetes tipo 1 representa más del 90% de la diabetes en infantes y adolescentes, y el 5-10% de todos los casos de diabetes; de acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes (IDF) se calcula que 1,106, 200 niños y adolescentes menores de 20 años de edad padecen diabetes tipo 1 en todo el mundo, con una incidencia anual de 80,000-96,000 en niños menores de 15 años de edad y se estima que esta cifra supera los 132, 600 cuando el grupo de edad se amplía hasta los 20 años(1-3). Es una enfermedad debida a la destrucción autoinmune de células B del páncreas, que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina. Por lo tanto, el tratamiento consiste en sustituir dicho déficit, a través de la administración subcutánea en múltiples dosis o en infusión continua de insulina exógena, la cual debe iniciarse tan pronto como sea posible después del diagnóstico para prevenir descompensación metabólica y cetoacidosis diabética (4).

De acuerdo a la “American Diabetes Association (ADA)”, los requerimientos de insulina pueden ser estimados en base al peso, con dosis de 0.4-1 UI/kg/día. Cantidades más altas son requeridas durante la pubertad, embarazo y enfermedad(5). Otros factores que pueden modificarlo son la edad, genero, peso, duración y fase de diabetes, estado de los sitios de inyección, ingesta nutricional y distribución, patrones de ejercicio, rutina diaria, resultados de la monitorización de la glucemia y hemoglobina glucosilada, así como régimen de insulina utilizado. (4,6)

A continuación se describen algunas de las conclusiones reportadas en la literatura, sobre el efecto de algunos de estos factores:

Ha sido ampliamente descrita la correlación de los incrementos de GH (growth hormone) durante la pubertad con el aumento de la resistencia a la insulina. GH induce lipólisis y el subsecuente incremento en plasma de ácidos grasos libres que reducen de forma aguda la sensibilidad a la insulina. (7,8). Por tanto, el ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes), indica el requerimiento de insulina de acuerdo a: fase de remisión parcial <0.5 UIkgdía, prepúberes 0.7-1 UIKgdía, pubertad: 1-2 UIKgdía. (4).

Los niños en edad preescolar con control glucémico óptimo generalmente necesitan menos insulina que los niños mayores. La dosis total que ha sido reportada es de 0,4 a 0,8 U / kg / d (mediana de 0,6 U / kg / d) en niños preescolares con diabetes tipo 1 bien controlada después de la fase de remisión. (9).

En cuanto al efecto del peso, medido a través del índice de masa corporal (IMC), se ha encontrado en la literatura varios puntos de vista sobre su asociación con el requerimiento de insulina. En 2008, Susanna Wiegand et al; reportaron el efecto de varios factores sobre el requerimiento diario de insulina, entre ellos el IMC, encontrando que los niños obesos con diabetes tipo 1, necesitan una menor dosis de insulina por kilo de peso corporal. (6). Contrario a ello Arai et al; realizaron un estudio en 1486 pacientes japoneses con diabetes tipo 1 entre los 16 y 90 años de edad, concluyendo que los pacientes con mayor IMC tenían un mayor dosis de insulina total por peso corporal. (10). En 2015, Deed et al., analizó cincuenta niños y veintidós adultos con diabetes tipo 1. No encontraron asociación entre el IMC y los requerimientos de insulina en pacientes con bombas de infusión. Verges et al., investigó más de 3000 pacientes con diabetes tipo 1 y encontró que el IMC estaba asociado con la pérdida de células beta. Los pacientes con un IMC más alto al diagnóstico tenían una caída más rápida en los niveles de péptido C(11). Akesson et al., mostró una relación inversa entre el IMC y la dosis diaria de insulina(12). Asma Deeb et al, realizaron un estudio en pacientes pediátricos y adultos con

sobrepeso, en manejo con bomba de infusión de insulina, concluyeron que el IMC no es un factor predictivo para el requerimiento de insulina basal en pacientes con diabetes tipo 1(13). En 2017, Minges et al., evaluó obesidad en más de cinco mil adolescentes con diabetes tipo 1, encontrando que dosis más altas de insulina se asociaron con la obesidad, pero los niveles de HbA1c eran más bajos en este grupo. En 2018 Mottalib et al., inscribió a 68 pacientes con diabetes tipo 1 y obesidad en un programa de pérdida de peso de doce semanas que no implicaba cirugía. Los hallazgos de este estudio fueron que la pérdida de peso se asoció significativamente con mejor control glucémico y reducción en la dosis diaria total de insulina(11). En uno de los estudios realizados en 2019, por Louise J. Apperley et al. Identificaron los factores que afectan el IMC y su impacto en niños y jóvenes, concluyeron que un mayor requerimiento de insulina puede contribuir al riesgo de obesidad y encontraron una asociación significativa, entre el aumento en el requerimiento de insulina y un alto índice de masa corporal(11).

Dentro del manejo de los pacientes con diabetes tipo 1, una consideración importante será la elección del régimen de insulina, el cual dependerá de muchos factores: edad, duración de la diabetes, estilo de vida (patrones dietéticos, horarios de ejercicio, escuela, compromisos laborales, etc.), objetivos de control metabólico, y particularmente las preferencias individuales del paciente y la familia. Se describen dos tipos: convencional e intensivo. El primero de ellos se basa en la mezcla de insulina rápida e insulina intermedia administrada, en general, antes del desayuno y antes de la cena. El régimen intensivo, actualmente conocido como basal-bolo (prandial), es el más utilizado, ya que tiene la mejor posibilidad de imitar la secreción fisiológica de insulina con ajustes de dosis. Consiste en la administración de insulina a través de una bomba de infusión o inyección subcutánea una o dos veces al día de insulina de acción intermedia, acción prolongada o análogo basal; más bolos de insulina regulares o de acción rápida con comidas y refrigerios.

La mayoría de los regímenes incluyen una proporción de insulina de acción rápida o corta e insulina de acción intermedia o análogo basal de acción prolongada, pero algunos niños pueden mantener durante la fase de remisión parcial control metabólico satisfactorio (es decir, una HbA1c cercana al rango normal) solamente con insulina de acción intermedia o prolongada o de forma alternativa con insulina prandial sin basal(4).

La insulina basal, se administra para metabolizar la glucosa de producción hepática. El hígado produce constantemente glucosa mediante los procesos de neoglucogénesis y glucogenólisis y mantiene la glucemia durante los periodos de ayuno. Por tanto, la necesidad de insulina basal es constante durante las 24 horas del día e independiente de las comidas. Los bolos se utilizan para metabolizar la glucosa producida por la ingesta de carbohidratos y en suplementos para corrección de una hiperglucemia(14).

La proporción entre ambas insulinas sugerida en las guías de la ADA del 2019 indica: 50% basal + 50% prandial(5). De acuerdo al ISPAD, en la guía 2018 se recomienda insulina basal entre 30% (típicamente para insulina regular) y 50% (típicamente para insulina de acción rápida) del total de la dosis diaria de insulina. Aproximadamente 50% como insulina de acción rápida o 70% como insulina de acción regular es dividida entre 3 a 4 bolos precomida. Cuando se utiliza una insulina de acción rápida para los bolos precomida, la proporción de insulina basal es usualmente más alta, versus cuando se utiliza insulina regular la cual proporciona algún efecto basal(4).

Sin embargo en pacientes preescolares el incremento en la proporción puede cambiar aún más, ya que a menudo necesitan dosis de bolos proporcionalmente más grandes que los niños mayores, lo cuales constituyen del 60% al 80% de la dosis de insulina total diaria(9).

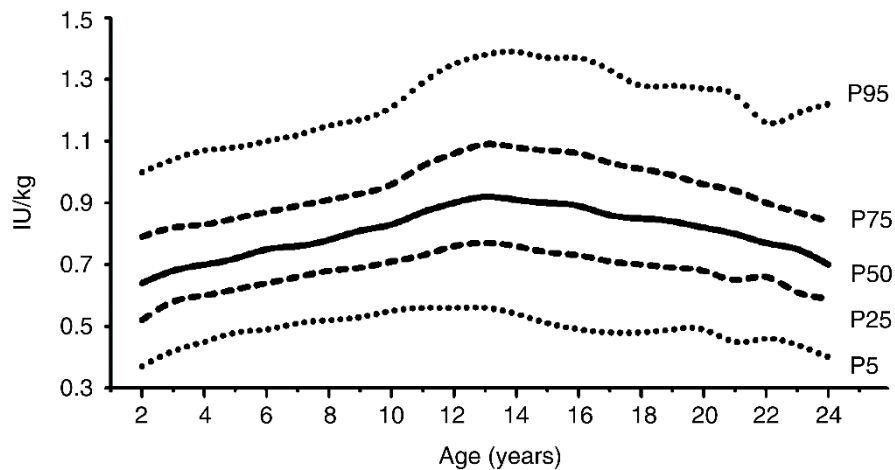
Dentro de las insulinas de acción prolongada se encuentra glargina y detemir. La glargina a menudo se administra una vez al día, pero muchos niños pueden necesitar dos inyecciones al día o combinado con NPH para proporcionar la cobertura de insulina basal de todo el día. Glargina puede administrarse antes del desayuno, antes de la cena o antes de acostarse con un efecto igual, pero la hipoglucemia nocturna ocurre significativamente menos frecuente después de la inyección del desayuno. Cuando se transfiere a glargina como insulina basal, la dosis total de la insulina basal debe reducirse en aproximadamente un 20% para evitar hipoglucemia. Después de eso, la dosis debería ser ajustada individualmente. Detemir suele administrarse dos veces al día en niños. Cuando se transfiere de NPH a insulina detemir, se puede usar la misma dosis para comenzar(4).

Cuando se usan inyecciones para el tratamiento con insulina, el patrón diurno especial de los requerimientos de insulina en preescolares deben ser tomado en consideración en el diseño de un esquema de dosificación basal individualizado. El bajo requerimiento de insulina y la tendencia a niveles bajos de glucosa son a menudo más evidentes durante la noche y especialmente entre las 3 y las 6 de la mañana. Esto crea patrones típicos a la hora de programar las tasas basales de una bomba de insulina. Con la administración a través de múltiples inyecciones, un análogo de insulina basal puede reducir la hipoglucemia, incluida la hipoglucemia nocturna, en comparación con insulina NPH(9).

Es importante identificar a los niños con requerimientos inusualmente altos de insulina, por resistencia a la misma o incumplimiento del manejo, ya que algunos estudios han sugerido que la hiperinsulinemia puede estar asociada con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y pobre control metabólico. En 2019 Louise J. Apperley et al., reportaron una relación inversamente proporcional entre el control glucémico y los requerimientos altos de insulina(11).

Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC), realizaron un seguimiento durante 30 años en 1251 pacientes con diabetes tipo 1 de 13-39 años de edad, demostraron los efectos beneficiosos de la terapia intensiva en aterosclerosis y enfermedad cardiovascular clínica (ECV), así como también evaluaron la relación entre los cambios longitudinales en la dosis de insulina y los factores de riesgo y resultados de ECV. Las dosis más altas de insulina se asociaron significativamente con un perfil de riesgo cardiometabólico menos favorable (mayor IMC, frecuencia cardiaca, triglicéridos, HBA1c y colesterol HDL bajo) con excepción de una presión arterial diastólica más baja y colesterol LDL más bajo. En un modelo mínimamente ajustado, un aumento de 0.1 unidades/kg de peso corporal/día en la dosis de insulina se asoció con un aumento del 6% en el riesgo de cualquier ECV (95% IC 3, 9). Sin embargo, la asociación con la dosis de insulina ya no fue significativa después del ajuste para otro factor de riesgo de ECV(15).

En un intento por generar percentiles de dosis de insulina en relación a edad y sexo, se reportó dentro de la literatura un estudio que incluyó a 22, 177 niños y adolescentes entre 3 y 25 años de edad con diabetes tipo 1, de 222 centros de pediatría en Alemania y Austria, quienes a través de dichos percentiles pretendían identificar a los pacientes con requerimientos inusualmente altos o bajos de insulina.



Requerimiento de insulina por kilogramo peso corporal día (UI/ kg): todos los pacientes; duración de diabetes ≥ 2 años; Percentil 5, 25, 50, 75 y 95.

De acuerdo a sus resultados el percentil (P) 50 para la dosis de insulina varió entre 0,67 UI/kg (3 años), 0,93 UI/kg (13 años) y 0.70 UI/kg (23 años), con incrementos desde la primera infancia hasta la adolescencia y disminuyendo hacia la edad adulta. El P50 más alto para la dosis de insulina se encontró a los 12 años en las mujeres (0,94 UI / kg) y a los 14 años en los hombres (0,92 UI / kg). En base al régimen de insulina utilizado, la terapia con múltiples inyecciones de insulina tuvo un requerimiento significativamente mayor en comparación con la infusión continua de insulina (P50: 0,94 UI/kg versus 0,79 UI/kg a los 13 años)(6).

El control glucémico en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 es de vital importancia, ya que el crecimiento y desarrollo en los primeros años de vida se caracterizan por una interacción intrincada entre factores genéticos, metabólicos, hormonales y medioambientales; además del crecimiento somático, los niños preescolares experimentan desarrollo cognitivo rápido. Múltiples factores de riesgo se han asociado con un desarrollo subóptimo cognitivo y motor fino, estos incluyen: inicio temprano de la enfermedad (<5 años de edad), duración de la enfermedad, historia de cetoacidosis moderada a grave, hipoglucemia grave, exposición acumulativa a hiperglucemia, y posiblemente, el sexo del niño.

La importancia del control de los niveles de glucosa en el desarrollo cognitivo, radica en que la captación de glucosa por parte del cerebro es independiente de la insulina y principalmente impulsada por la concentración sérica de esta. Esto expone directamente a las neuronas al estrés oxidativo y la glucotoxicidad en la hiperglucemia y a la falta de energía en la hipoglucemia. El control glucémico óptimo, involucra el mínimo de hipoglucemias e hiperglicemias, que le darán al niño la mejor oportunidad de concentrarse, participar y aprender en la etapa preescolar y escolar(9).

Los beneficios del control estricto de la glucemia incluyen no solo la reducción continúa en las tasas de complicaciones microvasculares, sino también diferencias significativas en los eventos cardiovasculares, mortalidad general e incluso en la disminución del riesgo de comorbilidades psiquiátricas.

El control metabólico en los pacientes con diabetes tipo 1 incluye el control glucémico medido por hemoglobina glucosilada, metas en glucemia pre y postprandial, niveles óptimos de colesterol LDL, HDL y triglicéridos. En los pacientes pediátricos otra forma indirecta de valorarlo es a través de la velocidad de crecimiento.

Dentro de estos, una de las metas más importantes es la hemoglobina A1c (HbA1c), una medida de la glucosa promedio en sangre, la cual se correlaciona positivamente con el riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes. Los niveles más bajos, sin embargo se han asociado históricamente con un mayor riesgo de eventos de hipoglucemia graves. Por lo tanto, hasta el 2014, la American Diabetes Association (ADA) recomendó objetivos de HbA1c más altos en pacientes de 0 a 12 años de edad en comparación con pacientes mayores, por la preocupación de que son menos capaces de reconocer, comunicar y manejar los síntomas de hipoglucemia, así como el potencial de efectos más profundos en el cerebro en desarrollo. Sin embargo, la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente (ISPAD) ha recomendado objetivos de HbA1c <7,5% (58 mmol/mol) para todos los pacientes pediátricos desde 2007. Con la tecnología actual y los regímenes de insulina, los niveles más bajos de HbA1c ya no parecen estar asociados con un mayor riesgo de hipoglucemia grave en niños(16).

A la luz de estos datos, la ADA armonizó sus objetivos glucémicos con los de ISPAD (así como con la Sociedad de Endocrinología Pediátrica y la Federación Internacional de Diabetes) en junio del 2014, mediante el uso de una única meta A1C <7.5% en todos los grupos de edad pediátricos(17).

Evolución en los objetivos de HbA1c.

	ADA 2005	ISPAD 2007	ADA 2014	ISPAD 2014	ADA 2015-2017	ISPAD 2018	ADA 2018-2019
<6 años	< 8.5% (69.4 mmol/mol)	<7.5% (58.5 mmol/mol)	<7.5% (58.5 mmol/mol)	<7.5% (58.5 mmol/mol)	<7.5% (58.5 mmol/mol) o * <7.0 % (53 mmol/mol)	**<7.5% (58.5 mmol/mol) o <7.0 % (53 mmol/mol) o 6.5% (47.5 mmol/mol)	<7.5% (58.5 mmol/mol) o * <7.0 % (53 mmol/mol)
6-12 años	< 8.0% (63.9 mmol/mol)	<7.5% (58.5 mmol/mol)					
13-17 años	<7.5% (58.5 mmol/mol)	<7.5% (58.5 mmol/mol)					
≥18 años	<7.0% (53 mmol/mol)	<7.0% (53 mmol/mol)	<7.0% (53 mmol/mol)	<7.0% (53 mmol/mol)	<6.5% (48 mmol/mol)	<6.5% (47.5 mmol/mol)	***<8% (64mmol/mol) <7% (53 mmol/mol) <6.5% (48 mmol/mol)

Tabla modificada de: Alonso et al; "Change in hemoglobin A1c one year following the 2014 American Diabetes Association guideline update". Diabetes Res Clin Pract. 2017 July; 129: 169–172.

*ADA pacientes pediátricos 2015-2019: ≤7.0 % un objetivo menor es razonable si se puede lograr sin hipoglucemia excesiva.

**ISPAD 2018 niños, jóvenes y adultos jóvenes menores de 25 años de edad, de acuerdo al contexto del paciente se recomienda:

-≤7.5%: incapacidad para articular síntomas de hipoglucemia, conciencia de hipoglucemia, historia de hipoglucemia severa, glicadores altos y entornos con recursos limitados.

-≤7.0%: personas quienes tienen acceso a análogos de insulina, tecnología avanzada para administración de la misma y la capacidad para revisar regularmente la glicemia y /o usar monitoreo continuo de glucosa.

-6.5%: apropiado si se alcanza sin hipoglucemia excesiva, deterioro de calidad de vida o carga indebida de atención.

*****ADA pacientes ≥18 años 2018-2019, varias metas de acuerdo a:**

-<8%: pacientes con antecedentes de hipoglucemia severa, expectativa de vida limitada, complicaciones microvasculares o macrovasculares avanzadas, condiciones comórbidas extensas, diabetes de larga duración en quien el objetivo es difícil de alcanzar a pesar de adecuada educación, monitoreo de glucosa y tratamiento.

-<7%: meta razonable para la mayoría, con excepción de mujeres embarazadas.

-<6.5%: pacientes en quienes la meta se logre sin hipoglucemia significativa u otros efectos adversos de tratamiento (por ejemplo, polifarmacia), corta duración de diabetes, diabetes tipo 2 tratada con estilo de vida o solo metformina, larga vida útil, enfermedad cardiovascular no significativa(1,5,18–23).

En la población pediátrica otro de los objetivos de mantener la HbA1c dentro de rangos meta es debido a su impacto sobre la talla final adulta. El crecimiento de los niños afectados con diabetes tipo 1 depende del control metabólico, la duración y la edad de inicio de la enfermedad. Cuando el inicio de la enfermedad se diagnostica en etapas prepuberales y los pacientes presentan un descontrol glucémico persistente este se asocia con una disminución en el crecimiento y, consecuentemente, pérdida en la estatura final. El crecimiento lineal depende del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) tipo I y tipo II, de sus receptores y de las proteínas de unión de alta afinidad (IGFBP-1 al IGFBP-6). Específicamente en los niños con DM1 descontrolada, los IGF y las IGFBP se pueden observar en límites bajos; cuando el control glucémico mejora, las concentraciones de IGF-I aumentan, produciendo una aceleración del crecimiento de manera compensatoria(24,25).

Dentro de las recomendaciones de la ADA para mantener un adecuado control glucémico, se indica realizar automonitoreo de los niveles de glucosa varias veces al día (hasta 6–10 veces/día), incluyendo precomida, antes de acostarse y en situaciones específicas como ejercicio, conducir, o ante la presencia de síntomas de hipoglucemia(26).

Metas glucemia pre, postprandial y antes de acostarse.

	NICE	ISPAD	ADA
Precomida	4.0-7.0 mmol/L (70-126 mg/dL)	4.0-7.0 mmol/L (70-130 mg/dL)	5.0-7.2 mmol/L (90-130 mg/dL)
Postcomida	5.0-9.0 mmol/L (90-162 mg/dL)	5.0-10.0 mmol/L (90-180 mg/dL)	
Antes de acostarse	4.0-7.0 mmol/L (70-126 mg/dL)	4.4-7.8 mmol/L (80-140 mg/dL)	5.0-8.3 mmol/L (90-150 mg/dL)

En lo referente al perfil lipídico debe realizarse en niños ≥ 10 -11 años de edad poco después del diagnóstico de diabetes (después del control de la glucosa). Si los valores de colesterol LDL se encuentran dentro del nivel de riesgo aceptado (<100 mg/dL [2.6 mmol/L]), se debe repetir cada 3-5 años. Si hay antecedentes familiares de hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular temprana o si se desconocen los antecedentes familiares, la detección debe comenzar a los 2 años de edad(26,27).

Existen diversos factores asociados a un mejor o pobre control metabólico, entre ellos: etapas del desarrollo como la adolescencia, conocimiento de la enfermedad, tipo de régimen de insulina, índice de masa corporal, comorbilidades psiquiátricas, el apego a las recomendaciones actuales respecto al manejo y la proporción de insulina basal respecto de la dosis total de insulina utilizada en el tratamiento de los pacientes.

El control metabólico comúnmente se deteriora durante la adolescencia en muchos de los pacientes con diabetes tipo 1, debido a la influencia psicológica y psicosocial, pobre adherencia al tratamiento, desórdenes alimentarios, depresión, así como factores socioeconómicos y demográficos. El control durante esta etapa parece tener una mayor asociación de complicaciones microvasculares en la edad adulta(28). Por ejemplo, en Estados Unidos, basado en datos del registro de la Clínica de Intercambio T1D 2015, solo del 22% al 23% de los niños menores de 12 años y 17% de los niños de 13 a 17 años atendida por endocrinólogos cumplió con un objetivo de HbA1c $<7,5\%$ (1).

El DCCT ha demostrado inequívocamente que la terapia intensiva de insulina reduce el riesgo de complicaciones vasculares a largo plazo, en gran parte a través de niveles de HbA1c mejorados, y que un mejor control metabólico en los primeros años de la enfermedad también es importante para reducir este riesgo(28). Realizó un seguimiento en pacientes tratados con terapia intensiva vs convencional de insulina durante 6.5 años, encontrando una reducción del 30% de la incidencia de cualquier enfermedad cardiovascular y de 32% de eventos cardiovasculares mayores, manteniendo dicho efecto benéfico durante los 30 años de seguimiento del estudio. Durante el DCCT, la *terapia intensiva* consistía de tres o más inyecciones diarias de insulina o uso de una bomba de infusión, con ajustes de dosis basado en el automonitoreo de al menos cuatro mediciones de glucosa por día, con metas establecidas en los niveles pre, postprandial y por tanto en la hemoglobina glucosilada. La *terapia convencional* utilizaba uno o dos inyecciones diarias de insulina y no tenían metas de glucosa más allá de la prevención de hiper e hipoglucemia(29). Estudios similares han reportado resultados similares con un mejor control y menor variabilidad glucémica, al incrementar la frecuencia en el automonitoreo(30).

Otro de los factores estudiados es el IMC. Bae et al., incluyeron 14,028 pacientes con diabetes tipo 1, mayores de 18 años de edad, encontraron una asociación significativa entre los pacientes con alto IMC y control glucémico subóptimo. Louise J. Apperley et al., no encontraron asociación entre el IMC y el control glucémico(11).

Se ha demostrado que niveles altos de HbA1c durante los primeros 2 años del inicio de la diabetes podrían aumentar el riesgo de comorbilidades psiquiátricas, que a su vez influyen en el control metabólico(31).

El apego a las recomendaciones actuales respecto a la proporción de insulina basal-prandial es importante dentro del control metabólico de los pacientes. En 2018, Bartłomiej Matejko, et al. realizaron un estudio en pacientes adultos con diabetes tipo 1 en tratamiento con infusión de insulina subcutánea continua, dentro del cual evaluaban el apego a las

recomendaciones respecto al porcentaje de insulina basal (30-50%) que debería ser utilizado y su relación con el control glucémico. Concluyeron que por los menos un tercio de ellos, no seguía dichas recomendaciones y que un bajo porcentaje de insulina basal fue asociado con un mejor control glucémico(32).

Se ha descrito en la literatura los requerimientos de insulina basal para el manejo de pacientes con diabetes, extrapolando la insulina requerida durante periodos de ayuno. En un estudio realizado en pacientes con diabetes tipo 1, se determinó la dosis de insulina total requerida para completar un ayuno de 25 h, concluyendo que dosis de 0.2 UI/kg/día de insulina son suficientes(33). Otros estudios han recomendado dosis basales similares, pero la evidencia sigue siendo escasa(34,35).

Además, aunque se esperaría que los niveles de insulina basal innecesariamente altos reduzcan inicialmente los niveles de glucosa en sangre, el paciente con mal apego al tratamiento probablemente respondería con una mayor ingesta de alimentos, lo que a su vez induciría más hiperglucemia y finalmente a la administración de bolos de insulina insuficientes. Por tanto la administración de dosis más bajas de insulina basal, podrían estar asociadas con un mejor control(36).

Danne et al., reportaron una correlación negativa entre HbA1c y la proporción de dosis diaria total administrada en bolo, y mostró que los niños en quienes la insulina basal consistía en <50% de su dosis diaria total, tenían mejores niveles de HbA1c(37). En un estudio diferente, demostraron que la proporción de los niveles de insulina basal en 198 niños con diabetes bien controlada de diferentes grupos de edad varió de 20-40%(38).

David Strich et al; realizaron un estudio en 89 pacientes con diabetes tipo 1 y evaluaron la asociación entre la dosis basal de insulina y el nivel de hemoglobina A1c (HbA1c). Encontraron una correlación significativa entre una dosis menor de insulina basal y niveles de HbA1c más bajos (correlación de Pearson, 0.441; $p < .001$). El nivel óptimo de HbA1c se asoció con el uso de $0,28 \pm 0,08$ UI/kg/día de insulina basal ($35 \pm 10\%$ basal/total)(36).

De igual forma Schulten et al., reportaron que la infusión de insulina basal en dosis baja como porcentaje del total de insulina, tiene un efecto positivo en el resultado metabólico expresado en los niveles de HbA1c. Un cambio de 10% en la dosis de insulina respecto de la total da como resultado una disminución o un aumento de HbA1c de 0.22%(39).

Bachran et al; describieron en un estudio multicéntrico de 5941 pacientes que altos niveles de hemoglobina glucosilada fueron relacionados a altos requerimientos de insulina basal expresado como dosis por kilo de peso corporal(40).

Se han reportado factores asociados al incremento de dosis de insulina basal. Pankowska et al., reportó que pacientes con diabetes tipo 1 menores de 19 años de edad en Polonia, la proporción de insulina basal/insulina total se correlaciona positivamente con la edad y duración de la diabetes y de forma negativa con concentraciones en sangre de péptido C. Así como una correlación inversa entre la proporción de la dosis de insulina basal y la HbA1c, pero esta no fue significativa(41). De forma contraria, en un estudio Japonés, dicha proporción no mostró asociación con la edad o la duración de la enfermedad. Las concentraciones de péptido C no fueron estudiadas. Adicional en este estudio se describe una probable asociación entre la dosis diaria de insulina basal y el peso corporal, secundario al efecto de la obesidad en la resistencia a la insulina. Así como un incremento en la dosis basal de insulina, secundario a la ingesta de comidas con alto contenido de grasa en pacientes ≥ 14 años de edad. Sin embargo,

no encontraron asociación entre los niveles de HbA1c con el índice de masa corporal o con la dosis de insulina basal diaria por peso corporal(10).

De forma general existe información escasa en la literatura sobre el efecto de dosis bajas de insulina basal respecto a la dosis de insulina total, sin embargo los pocos datos reportados refieren una mejora en el control metabólico con dosis aún más bajas de las recomendadas en las guías de manejo de pacientes diabéticos.

JUSTIFICACIÓN

Durante la última década el manejo insulínico para los pacientes que viven con diabetes tipo 1 ha cambiado. Si bien el manejo intensivo de la diabetes es el estándar de oro, la proporción en el uso de insulina basal/prandial ha sufrido una transformación en la recomendación que sugieren las guías internacionales que ajustan sus propuestas regularmente.

En la consulta externa de endocrinología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza, se atiende a pacientes con diabetes tipo 1 de 2 a 16 años de edad, los cuales reciben atención y ajuste del manejo cada 3 a 4 meses.

Este estudio pretende observar el apego que tienen en la práctica real los galenos a las guías y recomendaciones más recientes, y corroborar la observación de que menor proporción de insulina basal mantiene un mejor control metabólico medido con hemoglobina glucosilada alcanzado con dosis bajas de insulina basal.

Además es trascendente describir la manera en que se otorga el manejo a los pacientes con diabetes tipo uno.

La descripción de estos manejos insulínicos y su relación con el control metabólico, permitirá establecer medidas para mejorar las prescripciones que los médicos otorguen a los pacientes, generar programas educativos que logren permear en los galenos las prácticas más actualizadas con los recursos que cuenta el instituto.

El estudio propuesto es factible en una unidad como la nuestra por ser de concentración, y dar manejo al mayor número de pacientes derechohabientes diagnosticados con diabetes tipo 1 en el área metropolitana.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿En pacientes pediátricos que padecen diabetes tipo 1 atendidos en la Consulta Externa de Endocrinología Pediátrica, existe correlación entre la proporción de insulina basal y el control metabólico medido por hemoglobina glucosilada?

PREGUNTAS ESPECÍFICAS

En pacientes pediátricos que padecen diabetes tipo 1 que son atendidos en la Consulta Externa de Endocrinología Pediátrica.

1. Dividido por grupos etarios (menores y mayores de seis años) ¿existe diferencia de la proporción de insulina basal?
2. ¿Existe correlación entre la dosis ponderal de insulina basal y el control metabólico medido por hemoglobina glucosilada?

OBJETIVOS

GENERAL:

1. En pacientes pediátricos que padecen diabetes tipo 1 atendidos en la Consulta Externa de Endocrinología Pediátrica, medir si existe correlación entre la proporción de insulina basal (medida como porcentaje de la dosis de insulina total y como la dosis ponderal) y el control metabólico medido por hemoglobina glucosilada.

Específicos:

1. Medir y comparar por grupos etarios (menores y mayores de seis años) la proporción de insulina basal medido como porcentaje de la dosis de insulina total.
2. Medir si existe correlación entre la dosis ponderal de insulina basal (medido por unidades/kilo/día) y el control metabólico medido por hemoglobina glucosilada (medido por % de HbAc) a través de prueba de Pearson.

HIPÓTESIS

1. Existirá una correlación positiva con coeficiente de variación de 0.44 entre la dosis de insulina basal y la hemoglobina glucosilada.
2. En grupos de edad menores (<6 años), la proporción de dosis de insulina basal será menor que los grupos etarios mayores (>6 años).
3. La hemoglobina glucosilada se encontrará en mejor control en aquellos con insulina basal menor al 50% de la dosis total requerida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de trabajo y lugar del estudio: Se incluirán casos prevalentes de pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 1, niños con diabetes que han debutado entre los dos y 15 años de edad, con requerimiento de insulina mayor de 0.3 u/kilo/día, en seguimiento en la consulta externa de Endocrinología pediátrica del Centro Médico Nacional la Raza

Se revisará el expediente electrónico y solo en caso de ser necesario el expediente físico, descargando los datos de interés en hojas de recolección.

Diseño del estudio: Estudio descriptivo, retrospectivo, comparativo.

Muestra: Se incluirán todos los pacientes prevalentes que acuden a la Consulta de endocrinología pediátrica que cumplan con los criterios de inclusión.

La recolección de los datos se realizará en hojas de recolección y posteriormente en una computadora en sistemas de base de datos, las cuales tendrán encriptados los datos de identificación de los pacientes. Se obtendrán los datos del expediente electrónico, sólo en caso de que no se complete la información de esta fuente, se solicitará acceso al expediente físico del paciente.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes prevalentes con diagnóstico de diabetes tipo 1.
 - a. Paciente con glucosa en ayuno $>126\text{mg/dL}$ o en cualquier momento $>200\text{mg/dL}$ o HBA1C $> 6.5\%$ además.
 - b. Paciente delgado o con sobrepeso, que ha tenido cetoacidosis, requerimiento de insulina mayor a 0.4 UI/kg/día .
 - c. Paciente sin cetoacidosis, delgado o con sobrepeso, con requerimiento de insulina igual o mayor de 0.4 UI/Kg/día .
 - d. Paciente con obesidad SIN datos de resistencia a la insulina.
 - e. Paciente FUERA de luna de miel

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Paciente que no cumplen con criterios de inclusión

- a. Pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- b. Pacientes con diabetes secundarias.
- c. Pacientes con cetoacidosis diabética
- d. Pacientes en luna de miel.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes sin expediente completo

VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidades de medición
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta	Cuantitativa continua	Años

	el momento del desenlace	el momento del diagnóstico		
Sexo	Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer, evaluado por su aspecto externo (fenotípico).	Lo consignado en el expediente electrónico	Cualitativa	Hombre/mujer
Tiempo de seguimiento	Cantidad de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la última cita registrada en el expediente electrónico	Cantidad de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la última cita registrada en el expediente electrónico	Cuantitativa	Meses
Categoría por edad	Clasificación por grupos de preescolares/mayores	Clasificación por grupos de preescolares/mayores, a partir de un punto de corte de menos o mayor de 6 años	Cuantitativa	Menor de seis años/mayor o igual a seis años
Dosis de insulina total actual	Cantidad de insulina en relación al peso del paciente en la primera cita	Cantidad de insulina en relación al peso del paciente en la primera cita	Cuantitativa	UI
IMC ajustado por la edad y sexo al actual	Relación que guarda el peso sobre la talla al cuadrado ajustado para edad y sexo por distancia en desviaciones estándar de la media (score z) según tablas de la CDC	Relación que guarda el peso sobre la talla al cuadrado ajustado para edad y sexo por distancia en desviaciones estándar de la media (score z) según tablas de la CDC	Cuantitativa	Sz

Estadio de Tanner actual	Estado de maduración sexual de acuerdo a lo propuesto por Tanner	Estado de maduración sexual de acuerdo a lo propuesto por Tanner mamario para mujeres, testicular para hombres	Cualitativa	I, II, III, IV
Comorbilidad autoinmune	Presencia de diagnóstico de enfermedades autoinmunes relacionadas con diabetes como hipotiroidismo, <u>vitíligo</u> , enfermedad celiaca, <u>insuficiencia adrenal</u> .	Presencia de diagnóstico de enfermedades autoinmunes relacionadas con diabetes como hipotiroidismo, vitíligo, enfermedad celiaca, insuficiencia adrenal.	Cualitativa	Si/no
Hipotiroidismo	Presencia de alteración del perfil tiroideo con elevación por arriba de 10mU/L de TSH con o sin alteración de hormonas tiroideas, o por arriba de 4.5 y hasta 9.9 en combinación con anticuerpos anti tpo o anti peroxidasa positivos en cualquier momento del seguimiento	Presencia de alteración del perfil tiroideo con elevación por arriba de 10mU/L de TSH con o sin alteración de hormonas tiroideas, o por arriba de 4.5 y hasta 9.9 en combinación con anticuerpos anti tpo o anti peroxidasa positivos en cualquier momento del seguimiento	Cualitativa	Si/no
Enfermedad Celiaca	Presencia de anticuerpos antitransglutaminasa positivos, o biopsia positiva, o respuesta a	Presencia de anticuerpos antitransglutaminasa positivos, o biopsia positiva, o respuesta a	Cualitativa	No medidos/negativo(positivo)

	restricción dietética	restricción dietética		
Tipo de insulina basal	Tipo de insulina que cubre el requerimiento basal de insulina del paciente, en el instituto NPH o glargina	Tipo de insulina que cubre el requerimiento basal de insulina del paciente, en el instituto NPH o glargina	Cualitativa	NPH/Glargina/ninguno
Dosis de insulina basal que utiliza	Cantidad de unidades de insulina que utiliza el paciente	Cantidad de unidades de insulina que utiliza el paciente	Cuantitativa	Unidades internacionales
Dosis de insulina basal que utiliza por peso	Cantidad de unidades de insulina que utiliza el paciente por peso	Cantidad de unidades de insulina que utiliza el paciente por peso	Cuantitativa	Unidades internacionales/Kg
Proporción de insulina basal que utiliza respecto insulina total	Proporción de insulina que utiliza el paciente para la insulina total	Proporción de insulina que utiliza el paciente para la insulina total	Cuantitativa	%
Tipo de insulina prandial	Tipo de insulina que cubre el requerimiento prandial de insulina del paciente, en el instituto lispro o rápida	Tipo de insulina que cubre el requerimiento prandial de insulina del paciente, en el instituto lispro o rápida	Cualitativa	Lispro/rápida/ninguna
Dosis de insulina prandial que utiliza	Cantidad de unidades de insulina que utiliza el paciente	Cantidad de unidades de insulina que utiliza el paciente	Cuantitativa	Unidades internacionales
Dosis de insulina prandial que utiliza por peso	Cantidad de unidades de insulina que utiliza el paciente por peso	Cantidad de unidades de insulina que utiliza el paciente por peso	Cuantitativa	Unidades internacionales/Kg

Proporción de insulina prandial que utiliza respecto insulina total	Proporción de insulina que utiliza el paciente para la insulina total	Proporción de insulina que utiliza el paciente para la insulina total	Cuantitativa	%
Categoría por cantidad menor/igual o mayor de 50% de insulina basal	Agrupación de los pacientes de acuerdo a la dosis de insulina basal que reciben (menor o igual a 50% vs mayor de 50%)	Agrupación de los pacientes de acuerdo a la dosis de insulina basal que reciben (menor o igual a 50% vs mayor de 50%)	Cualitativa	Insulina basal Menor/igual 50%, Insulina basal Mayor 50%
Hba1c	Medición de hemoglobina glucosilada medida por primera vez	Medición de la hemoglobina glucosilada medida por primera vez	Cuantitativa	%
Fecha del diagnóstico	Fecha establecida en la primera nota donde aparezca el diagnóstico de diabetes	Fecha establecida en la primera nota donde aparezca el diagnóstico de diabetes	Cuantitativa	Fecha

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Los recursos humanos con los que cuenta este estudio son los investigadores, la Dra. Abril Adriana Arellano Llamas tiene experiencia en el diseño, realización de protocolos de investigación desde hace 11 años. La Dra. Luz Elena Mejía Carmona ha participado en colaboración en diversas investigaciones clínicas.

La Dra. Arellano, además es endocrinóloga pediatra, por lo que cuenta con la experiencia y adiestramiento en el análisis de este tema en particular.

Los recursos financieros serán otorgados por los investigadores.

Se requiere una computadora con programas estadísticos y de base de datos propiedad de las investigadoras, papelería que las investigadoras comprarán, lo mismo para plumas y lápices.

La obtención de los datos de interés se realizará vía la red interna del hospital a través del sistema de cómputo conectado a la red del sistema del expediente electrónico ECE a través de la clave de acceso de la investigadora principal.

El estudio es factible, pues al ser retrospectivo no requiere financiamiento externo, además los datos clínicos se salvaguardan en el expediente electrónico y físico del hospital.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Previa aceptación por el comité local de ética, se buscará en el expediente electrónico a todos los pacientes bajo el diagnóstico de “diabetes dependiente de insulina” se generará una base de datos.

Con los números de afiliación se buscará en el sistema electrónico si los casos cumplen con los criterios de inclusión y de ser así, se obtendrán los datos de interés.

Se analizarán los datos en el programa SPSS para hacer las descripciones de interés y buscar las asociaciones.

Con los resultados se publicará la tesis de la investigadora asociada y se pretende publicar un artículo con los hallazgos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas (cualitativas y cuantitativas) se informan como porcentajes, se realizara análisis univariado de cada uno de las variables y análisis bivariado de cada uno de ellas. Los datos obtenidos se estudiarán con estadística descriptiva con frecuencias, y en su caso medidas de tendencia central apropiadas de acuerdo a la distribución de las variables. Se compararán datos como dosis de insulina de acuerdo, edad, se considerarán pruebas paramétricas o no paramétricas de acuerdo a la distribución de las variables que encontremos, en caso de distribución normal, se utilizará prueba T de student, de lo contrario χ^2 . Se representarán los datos en tablas y gráficas de acuerdo al tipo de variable estudiada.

Para medir la correlación entre la dosis de insulina basal medida como porcentaje de la total o como dosis ponderal con la hemoglobina glucosilada se correrá prueba de Pearson

RESULTADOS:

Se revisaron 287 expediente clínicos, de los cuales se excluyeron 146: 4 por estar clasificados por su médico tratante como periodo de luna de miel, 52 por tener menos de un año de diagnóstico, 76 por otros tipos de diabetes, 7 pacientes por otro diagnóstico no diabetes y 7 por expediente incompleto.

Se analizaron 141 casos con el sistema estadístico SPSS con el cual se obtuvo los siguientes resultados: 51% (72) correspondían a sexo masculino y 49% (69) a sexo femenino Fig. 1, de 13.31 años de edad (3.63-16), diagnosticados con diabetes tipo 1 a los 8.01 años de edad (0.89-14.8).

De acuerdo a desarrollo puberal en prepúber 22% (31) y adolescentes 78% (110) Fig. 2; en manejo con esquema basal-prandial 96.5% (136), sin insulina prandial 3.5% (5) Fig. 3; realiza corrección con insulina 59.6% (84), no realiza corrección con insulina 40.4% (57) Fig. 4. Tipo de insulina basal: glargina 50.4% (71), NPH 49.6% (70) Fig. 5; tipo de insulina prandial: lispro 66.7% (94), rápida 29.8% (42) Fig. 6. Dosis ponderal de insulina 1.02 (0.27-2.19) UI peso, dosis ponderal prepúber 0.85 (0.34-1.83) UI peso, dosis ponderal adolescentes 1.07 (0.27-2.19) UI peso. Insulina basal $\leq 50\%$, 40.4% (57) y $\geq 50\%$, 59.6% (84), Fig. 7.

Porcentaje de insulina basal en pacientes menores de 6 años 38%, porcentaje en mayores de 6 años, 57%, $p=0.285$.

El 96.5% (136) de los pacientes realizaba automonitoreo, 3.5% (5) no realizaba Fig. 8; automonitoreo clasificado en: continuo 5.7% (8), intensivo 27.7% (39), no intensivo 50.4% (71), sin clasificar 12.8% (18), no realiza automonitoreo 3.4% (5) Fig. 9. Tratamiento intensivo (automonitoreo intensivo y realiza correcciones) 23.4% (33), sin tratamiento intensivo 76.6% (108) Fig. 10. Pacientes con HbA1 $\leq 7.5\%$, 12% (17); y $\geq 7.5\%$ 88% (124).

IMC sz 0.4 (-3-1.92). Desarrollo puberal por escala de tanner: estadio 1, 22% (31); estadio 2, 12% (17); estadio 3, 22.7% (32); estadio 4, 35.5% (50); estadio 5, 7.8% (11) Fig. 11. Lipodistrofia 14.2% (20), sin lipodistrofia 66.7% (94), sin registro en expediente 19% (27).

Comorbilidad autoinmune en el 15.6% (22), sin comorbilidad autoinmune 84.4% (119); hipotiroidismo primario 15.6% (22), enfermedad celiaca 0% (0).

Media de triglicéridos 10 mg/dL (DE ± 87), media de colesterol 163.53 mg/dL, (DE ± 42.8), media de HDL 52 mg/dL (DE ± 15).

Correlación de la dosis ponderal de insulina basal y hemoglobina glucosilada por prueba de Pearson, coeficiente 0.278; P de 0.001.

Correlación del porcentaje $\leq 50\%$ de la dosis de insulina basal y hemoglobina glucosilada por prueba de Pearson, coeficiente 0.154, $p=0.068$; correlación del porcentaje $\leq 50\%$ de la dosis de insulina basal y hemoglobina glucosilada en mujeres por prueba de Pearson, coeficiente 0.162, $p=0.182$; correlación del porcentaje $\leq 50\%$ de la dosis de insulina basal y hemoglobina glucosilada en hombres por prueba de Pearson, coeficiente 0.205, $p=0.084$; correlación del porcentaje $\leq 50\%$ de la dosis de insulina basal y hemoglobina glucosilada prepúberes por prueba de Pearson, coeficiente -0.118, $p=0.528$; correlación del porcentaje $\leq 50\%$ de la dosis de insulina basal y hemoglobina glucosilada en adolescentes por prueba de Pearson, coeficiente 0.210, $p=0.028$.

Correlación de IMC con dosis ponderal de insulina, coeficiente -0.74 $p=0.38$. Correlación de IMC con dosis de insulina basal, coeficiente -0.70 $p=0.408$.

Pacientes con $HbA1 \leq 7.5\%$, utilizan una dosis total de 0.86 UI/kg y pacientes con $HbA1 \geq 7.5\%$, dosis total 1.05 UI/kg; $p=0.129$, por prueba de U Mann-Whitney.

Pacientes con $HbA1 \leq 7.5\%$, utilizan una dosis de insulina basal 0.38 UI/kg y $HbA1 \geq 7.5\%$, dosis de insulina basal 0.57 UI/Kg; $p=0.002$, por prueba de U Mann-Whitney.

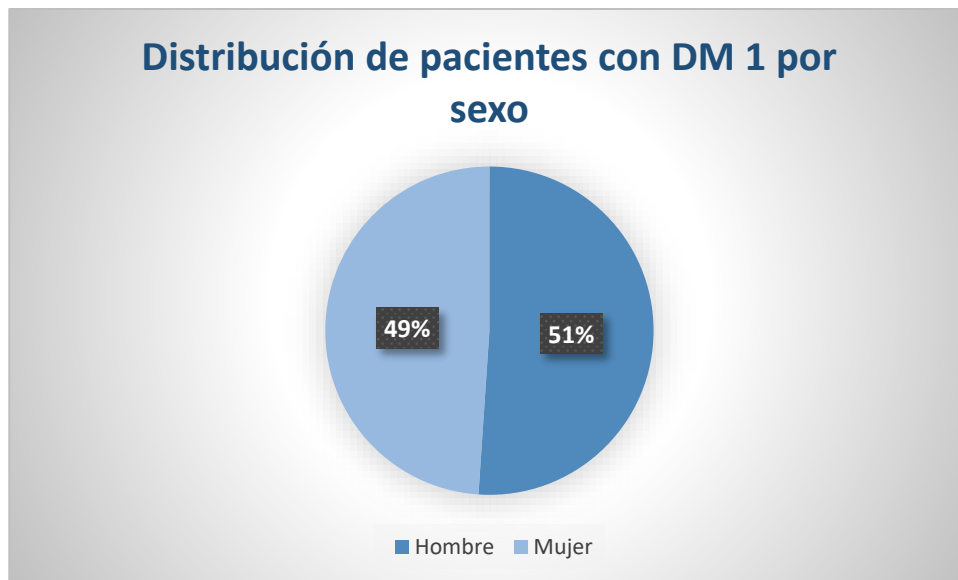


Fig. 1

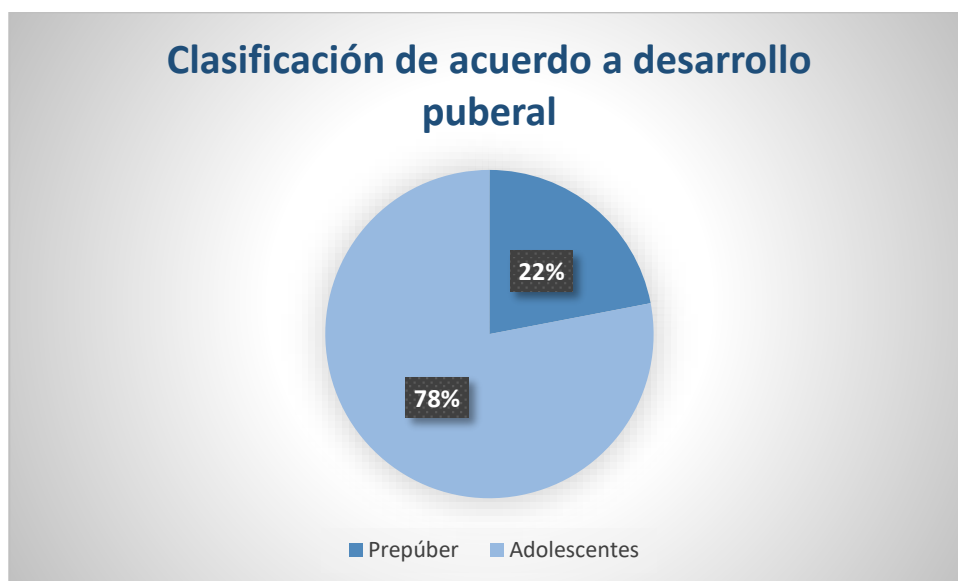


Fig. 2

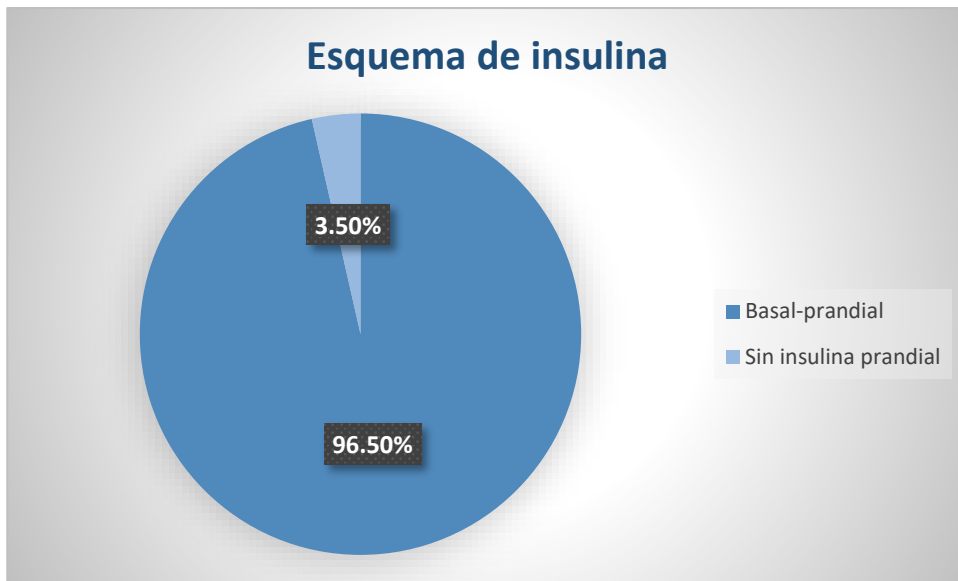


Fig. 3

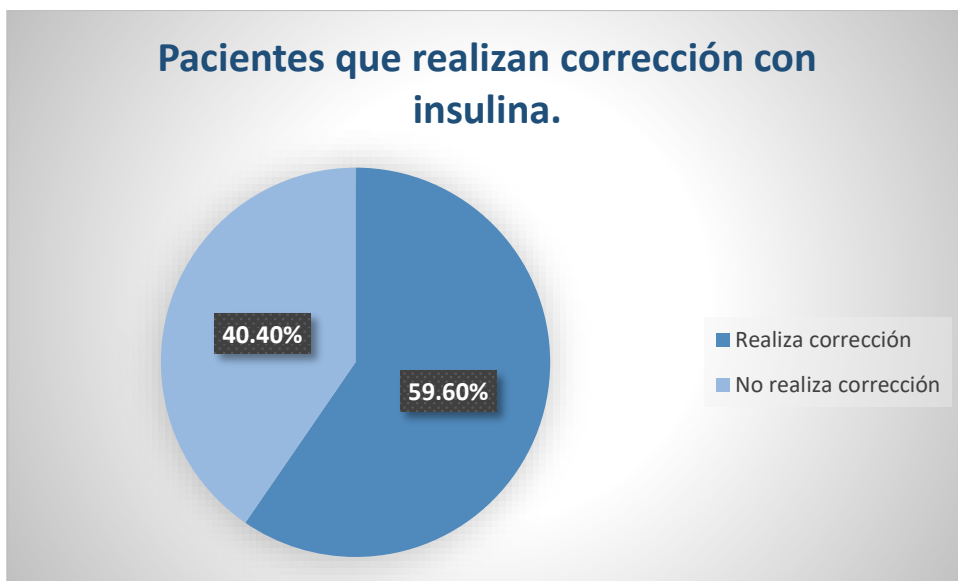


Fig. 4

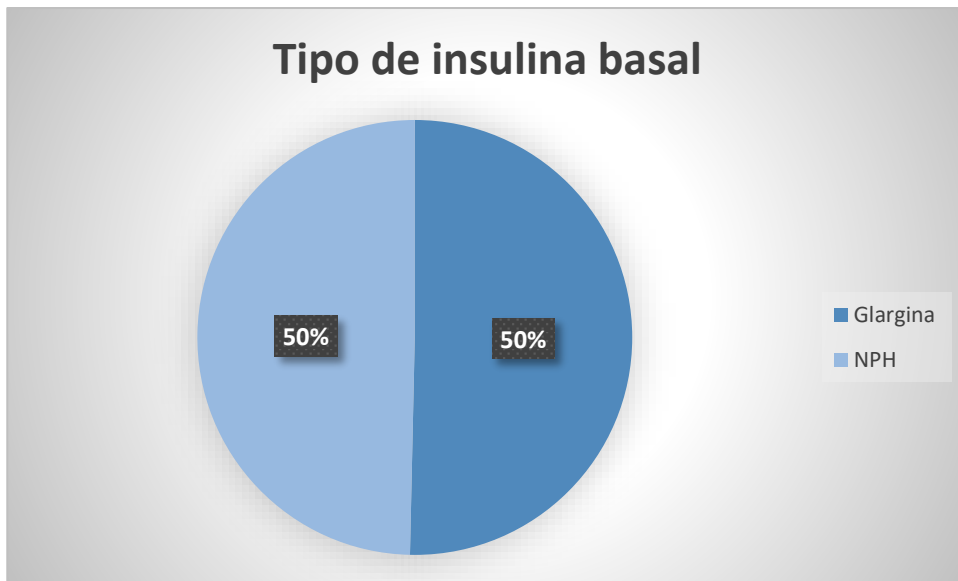


Fig. 5

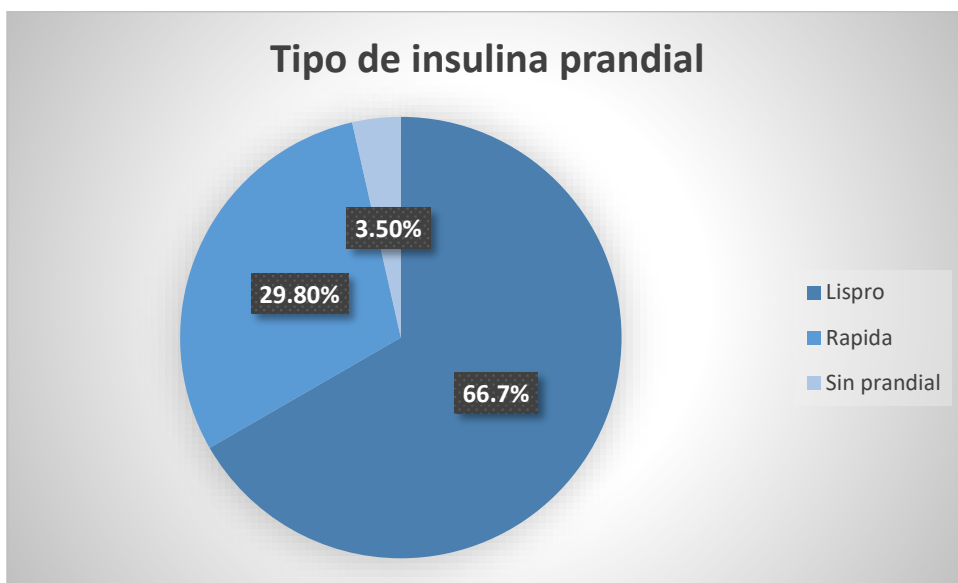


Fig. 6

Pacientes con insulina basal $\leq 50\%$ ó $\geq 50\%$.

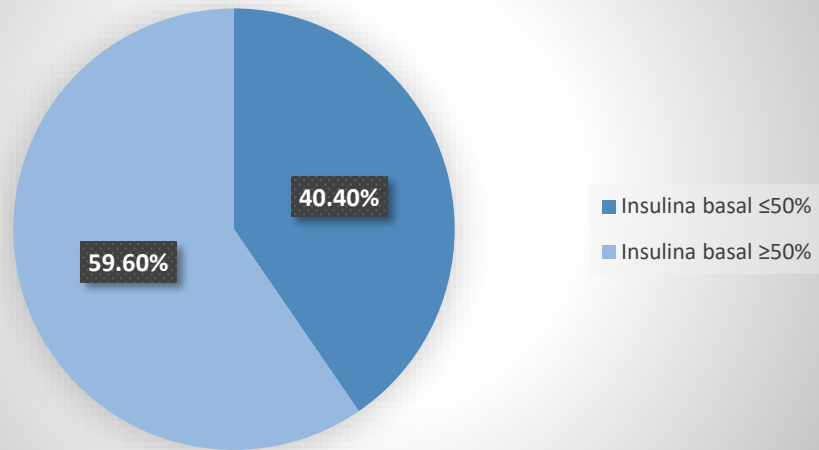


Fig. 7

Automonitoreo

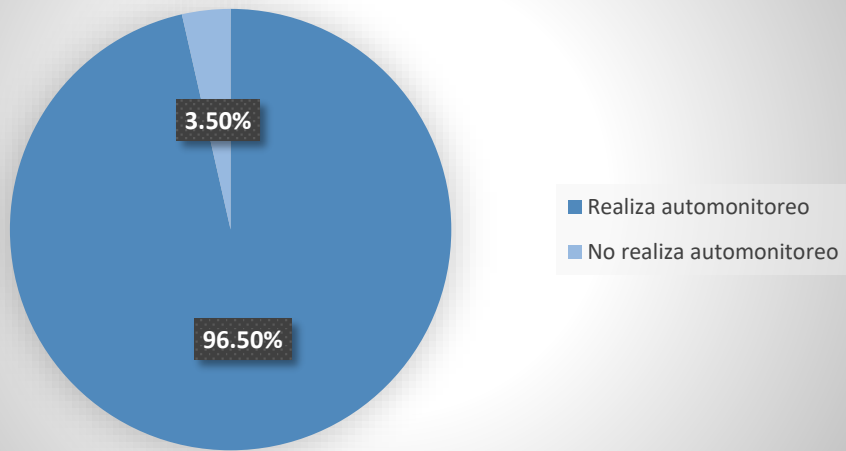


Fig. 8

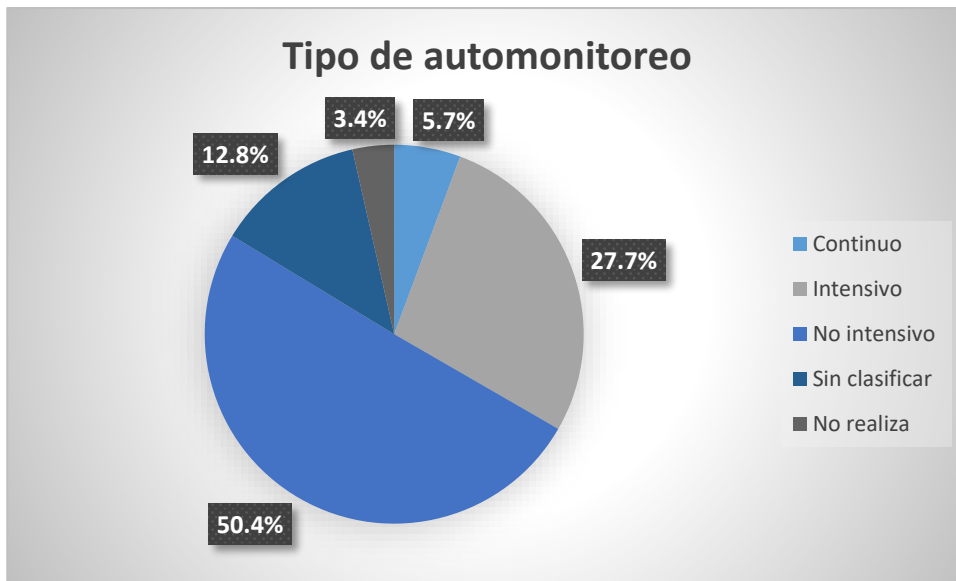


Fig. 9

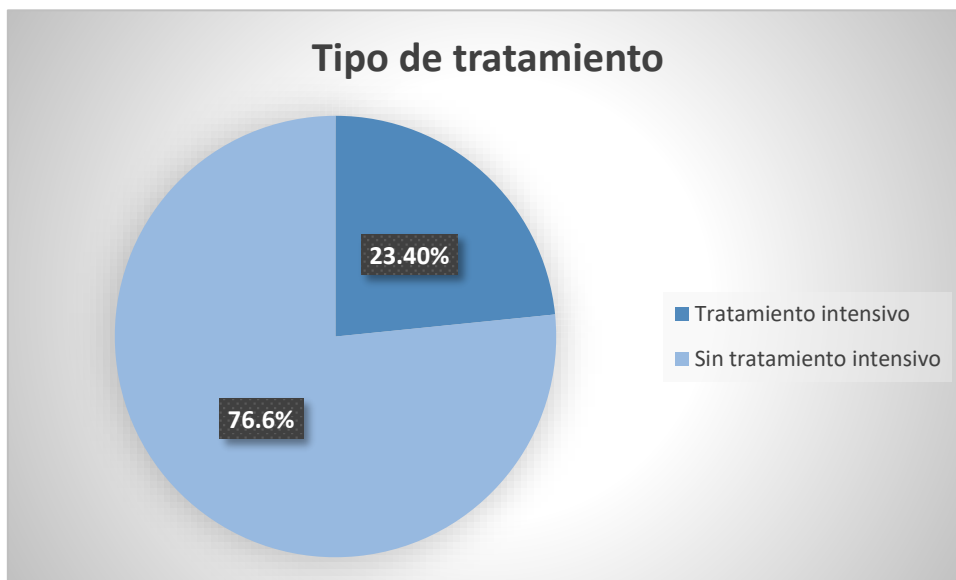


Fig. 10

Desarrollo puberal por escala de Tanner

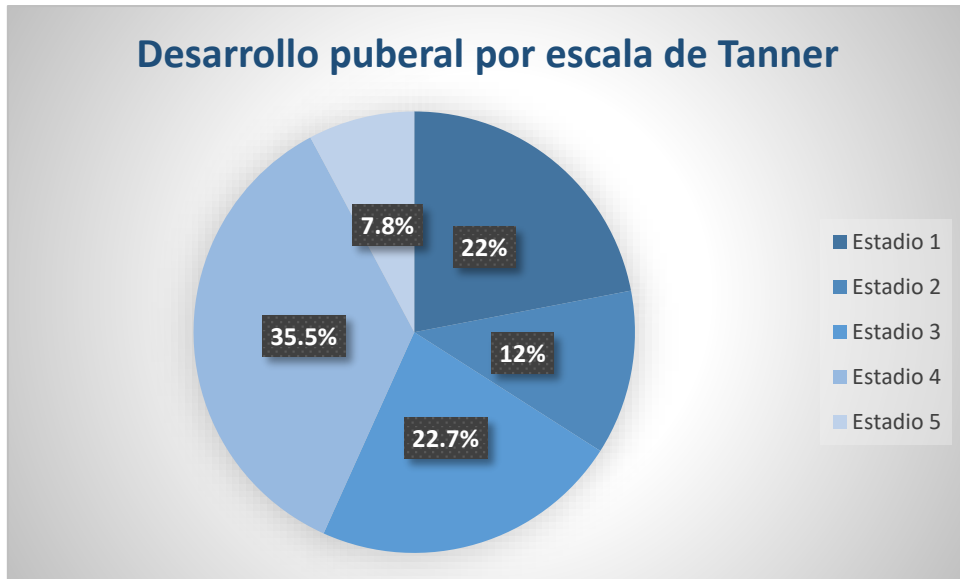


Fig. 11

DISCUSIÓN:

A partir de la unificación de los criterios en la meta de HbA1c en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1, en la práctica clínica diaria nuestro objetivo es alcanzar una HbA1c $\leq 7.5\%$. En nuestra población solo el 12% se encontró en meta, de acuerdo a la última determinación obtenida. El control metabólico en los pacientes llega a ser muy complejo ya que depende de diversos factores, sin embargo el manejo médico puede incidir en algunos de ellos, como la relación entre la proporción de insulina basal/total, determinada idealmente por la literatura entre un 30-50%.

En nuestro estudio dos tercios de los pacientes tuvo una proporción de insulina basal $\geq 50\%$, el doble de lo reportado en 2018 por Bartłomiej Matejko, et al., quienes evaluaron el apego a las recomendaciones respecto al porcentaje de insulina basal que debería ser utilizado y su relación con el control glucémico, en el cual un tercio de los pacientes, no seguía dichas recomendaciones en su manejo.

De acuerdo a los resultados, existe una correlación significativa entre una menor dosis de insulina basal y niveles hemoglobina glucosilada más bajos. De forma similar a lo reportado en la literatura por David Strich et al; quienes reportaron una correlación significativa entre una dosis menor de insulina basal y niveles de HbA1c más bajos (correlación de Pearson, 0.441; $p < .001$), en donde el nivel óptimo de HbA1c se asoció con el uso de $0,28 \pm 0,08$ UI/kg/día de insulina basal ($35 \pm 10\%$ basal/total). Sin embargo para obtener dicho resultado, es necesario disminuir hasta un 40% la proporción de insulina basal/total, ya que al mantener una proporción del 50% no hay un cambio significativo en la disminución de la hemoglobina glucosilada, como previamente se había descrito por Schulten et al., describieron que la infusión de insulina basal en dosis baja como porcentaje del total de insulina, tiene un efecto positivo en el resultado metabólico expresado en los niveles de HbA1c. Un cambio de 10% en la dosis de insulina respecto de la total da como resultado una disminución o un aumento de HbA1c de 0.22%.

Bachran et al; describieron en un estudio multicéntrico de 5941 pacientes que altos niveles de hemoglobina glucosilada fueron relacionados a altos requerimientos de insulina basal expresado como dosis por kilo de peso corporal, de igual forma en nuestro estudio aquellos pacientes con una HbA1c dentro de rango meta ($\leq 7.5\%$), utilizaron una dosis de insulina basal menor (0.38 UI/kg), que aquellos con una HbA1c $\geq 7.5\%$ (0.57 UI/Kg); $p=0.002$, por prueba de U Mann-Whitney. Esta relación no se encontró significativa entre el requerimiento ponderal de insulina y los niveles de HbA1c.

Se han reportado otros factores asociados al incremento de dosis de insulina basal. Un estudio Japonés., describe una probable asociación entre la dosis diaria de insulina basal y el peso corporal, secundario al efecto de la obesidad en la resistencia a la insulina., sin embargo no encontraron asociación entre los niveles de HbA1c con el índice de masa corporal o con la dosis de insulina basal diaria por peso corporal. En nuestro caso se analizó la correlación entre el IMC y la dosis ponderal total de insulina, así como con la dosis de insulina basal, en ambos no se encontró una correlación significativa.

Finalmente se analizó si la dosis de insulina basal en preescolares medida como porcentaje de la dosis total, era menor en comparación con los pacientes escolares y adolescentes, la cual se corrobora, sin embargo no tiene significancia estadística.

CONCLUSIONES:

Es necesario implementar nuevas estrategias de manejo e iniciar un manejo intensivo temprano en los pacientes pediátricos sobre todo en los primeros años de enfermedad con metas de hemoglobina glucosilada más rigurosos y adecuado control metabólico, ya que estos tendrán consecuencias positivas sobre la incidencia y la gravedad de las complicaciones de la diabetes años después a lo que se denomina memoria metabólica.

Es importante que los médicos actualicemos nuestro conocimiento sobre la mejora en el tratamiento de los pacientes, adoptando nuevas estrategias de manejo que mejoren el control metabólico.

Existe una correlación significativa entre una menor dosis de insulina basal y niveles hemoglobina glucosilada más bajos, sin embargo es necesario disminuir la proporción de insulina basal/total a 40% de la dosis para obtener un resultado significativo. De igual forma un requerimiento total de insulina basal medido por unidad por kilo de peso corporal menor, se correlaciona con un mejor control metabólico.

No se encontró una correlación significativa entre el IMC y la dosis ponderal total de insulina, o entre el IMC con la dosis de insulina basal.

Los pacientes menores de 6 años de edad utilizan una dosis de insulina basal menor que los pacientes mayores de 6 años de edad, sin embargo es estadísticamente significativo.

CRONOGRAMA:

Actividad		Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Cuarto trimestre	Quinte trimestre
Revisión bibliográfica	Realizado					
	Proyectado					
Presentación de protocolo	Realizado					
	Proyectado					
Generación de papelería y base de datos	Realizado					
	Proyectado					
Análisis de datos	Realizado					
	Proyectado					
Reportes	Realizado					
	Proyectado					

ÉTICA Y CONFIDENCIALIDAD

Es un estudio retrospectivo en el que los datos se obtendrán directamente de los expedientes, no habrá contacto ni modificación del manejo de los pacientes con el fin de este protocolo, todos los datos se encriptarán para que sólo el responsable del estudio pueda acceder a ellos.

El protocolo se apega a los principios éticos de investigación de la declaración de Helsinki, a la Ley General de Salud en materia de investigación. En este sentido es una investigación sin riesgo. Por lo que **no requiere carta de consentimiento informado**.

El presente protocolo se ajusta a las normas éticas e institucionales del Hospital General de La Raza, con apego al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud: título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I. El presente protocolo se clasifica como Investigación sin riesgo

BIBLIOGRAFÍA:

1. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. octubre de 2018;19:105-14.
2. Garyu JW, Meffre E, Cotsapas C, Herold KC. Progress and challenges for treating Type 1 diabetes. *J Autoimmun*. julio de 2016;71:1-9.
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. abril de 2018;138:271-81.
4. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. octubre de 2018;19:115-35.
5. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. enero de 2019;42(Suppl 1):S90-102.
6. Wiegand S, Raile K, Reinehr T, Hofer S, Näke A, Rabl W, et al. Daily insulin requirement of children and adolescents with type 1 diabetes: effect of age, gender, body mass index and mode of therapy. *Eur J Endocrinol*. abril de 2008;158(4):543-9.
7. Nambam B, Schatz D. Growth hormone and insulin-like growth factor-I axis in type 1 diabetes. *Growth Horm IGF Res*. febrero de 2018;38:49-52.
8. Delgado AAM. Diabetes en la adolescencia. 2017;12.
9. Sundberg F, Barnard K, Cato A, de Beaufort C, DiMeglio LA, Dooley G, et al. Managing diabetes in preschool children. *Pediatr Diabetes*. noviembre de 2017;18(7):499-517.
10. Hashimoto T, Kawamura T, Kashihara Y, Hirose M, Higashide T, Tsuruhara A, et al. Factors associated with basal insulin dose in Japanese children and young adult type 1 diabetics: Factors associated with basal insulin. *J Diabetes Investig*. junio de 2012;3(3):276-82.
11. Apperley LJ, Ng SM. Increased insulin requirement may contribute to risk of obesity in children and young people with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. enero de 2019;13(1):492-5.
12. Åkesson K, Hanberger L, Samuelsson U. The influence of age, gender, insulin dose, BMI, and blood pressure on metabolic control in young patients with type 1 diabetes: Influences on HbA1c in type 1 diabetes patients. *Pediatr Diabetes*. diciembre de 2015;16(8):581-6.
13. Deeb A, Abu-Awad S, Tomy M, Suliman S, Mustafa H. Relationship Between Basal Insulin Requirement and Body Mass Index in Children and Adults With Type 1 Diabetes on Insulin Pump Therapy. *J Diabetes Sci Technol*. mayo de 2015;9(3):711-2.
14. García EG. Actualización en diabetes tipo 1 ¿. :8.

15. Braffett BH, Dagogo-Jack S, Bebu I, Sivitz WI, Larkin M, Kolterman O, et al. Association of Insulin Dose, Cardiometabolic Risk Factors, and Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes During 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. abril de 2019;42(4):657-64.
16. Alonso GT, Pyle L, Frohnert B. Change in hemoglobin A1c one year following the 2014 American Diabetes Association guideline update. *Diabetes Res Clin Pract*. julio de 2017;129:169-72.
17. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. julio de 2014;37(7):2034-54.
18. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2014. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2014;37(Supplement_1):S14-80.
19. Introduction. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2015;38(Supplement_1):S1-2.
20. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. enero de 2016;39 Suppl 1:S4-5.
21. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S4-5.
22. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. enero de 2018;41(Suppl 1):S4-6.
23. Acerini C, Craig ME, de Beaufort C, Maahs DM, Hanas R. Introduction to ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium: Editorial. *Pediatr Diabetes*. septiembre de 2014;15(S20):1-3.
24. Zurita Cruz JN, Dosta Martínez GE, Villasís Keever MÁ, Rivera Hernández A de J, Garrido Magaña E, Nishimura Meguro E. Pacientes pediátricos con diabetes tipo 1: crecimiento y factores asociados con su alteración. *Bol Méd Hosp Infant México*. mayo de 2016;73(3):174-80.
25. Al-Agha AE. Growth status of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Jeddah, Saudi Arabia: A cross-sectional study. *Saudi Arab*. 2018;22(3):6.
26. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. enero de 2019;42(Suppl 1):S148-64.
27. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, Chew EY, Wong TY, Calliari LE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. octubre de 2018;19:262-74.
28. Cameron FJ, Garvey K, Hood KK, Acerini CL, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. octubre de 2018;19:250-61.

29. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. mayo de 2016;39(5):686-93.
30. Pfützner A, Weissmann J, Mougiakakou S, Daskalaki E, Weis N, Ziegler R. Glycemic Variability Is Associated with Frequency of Blood Glucose Testing and Bolus: Post Hoc Analysis Results from the ProAct Study. *Diabetes Technol Ther*. junio de 2015;17(6):392-7.
31. Sildorf SM, Breinegaard N, Lindkvist EB, Tolstrup JS, Boisen KA, Teilmann GK, et al. Poor Metabolic Control in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes and Psychiatric Comorbidity. *Diabetes Care*. noviembre de 2018;41(11):2289-96.
32. Matejko B, Kukułka A, Kieć-Wilk B, Stąpór A, Klupa T, Malecki MT. Basal Insulin Dose in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus on Insulin Pumps in Real-Life Clinical Practice: A Single-Center Experience. *Adv Med*. 5 de junio de 2018;2018:1-5.
33. Strich D, Teomim R, Gillis D. The basal insulin dose; a lesson from prolonged fasting in young individuals with type 1 diabetes: Fasting insulin dose - 0.2 U/kg/d. *Pediatr Diabetes*. diciembre de 2015;16(8):629-33.
34. Kuroda A, Kaneto H, Yasuda T, Matsuhisa M, Miyashita K, Fujiki N, et al. Basal insulin requirement is ~30% of the total daily insulin dose in type 1 diabetic patients who use the insulin pump. *Diabetes Care*. mayo de 2011;34(5):1089-90.
35. King AB. Continuous Glucose Monitoring-Guided Insulin Dosing in Pump-Treated Patients with Type 1 Diabetes: A Clinical Guide. *J Diabetes Sci Technol*. enero de 2012;6(1):191-203.
36. Strich D, Balagour L, Shenker J, Gillis D. Lower Basal Insulin Dose is Associated with Better Control in Type 1 Diabetes. *J Pediatr*. marzo de 2017;182:133-6.
37. and the PedPump Study Group, Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pánkowska E, et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia*. septiembre de 2008;51(9):1594-601.
38. Pańkowska E, Szypowska A, Lipka M, Szpotańska M, Błazik M, Groele L. Application of novel dual wave meal bolus and its impact on glycated hemoglobin A1c level in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. agosto de 2009;10(5):298-303.
39. Schulten RJ, Piet J, Bruijning PC, de Waal WJ. Lower dose basal insulin infusion has positive effect on glycaemic control for children with type I diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy: Low basal insulin infusion improves HbA1c. *Pediatr Diabetes*. febrero de 2017;18(1):45-50.
40. Bachran R, Beyer P, Klinkert C, Heidtmann B, Rosenbauer J, Holl RW, et al. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepubertal children, adolescents and young adults. *Pediatr Diabetes*. febrero de 2012;13(1):1-5.

41. Pańkowska E, Szypowska A, Lipka M. Basal insulin and total daily insulin dose in children with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatr Diabetes*. junio de 2008;9(3pt1):208-13.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente:

NSS:

Fecha de última cita:

Variable		Unidades de medición
Edad al diagnóstico		Años
Edad actual con meses		Años y meses
Sexo		Hombre/mujer
Peso		Kg
Talla		Cm
IMC		
Numero de citas por año junio 2018-junio 2019		
Categoría por edad		Menor de seis años/mayor o igual a seis años
Dosis de insulina total actual		UI
IMC ajustado por la edad y sexo al actual		Sz
Estadio de Tanner al actual		I, II, III, IV
Comorbilidad autoinmune		Si/no
Hipotiroidismo		Si/no
Enfermedad Celiaca		No medidos/negativo(positivo)
Tipo de insulina basal		NPH/Glargina/ninguno
Dosis de insulina basal que utiliza		Unidades internacionales
Dosis de insulina basal que utiliza por peso		Unidades internacionales/Kg
Proporción de insulina basal que utiliza respecto insulina total		%
Tipo de insulina prandial		Lispro/rápida/ninguna

Dosis de insulina prandial que utiliza		Unidades internacionales
Dosis de insulina prandial que utiliza por peso		Unidades internacionales/Kg
Proporción de insulina prandial que utiliza respecto insulina total		%
Categoría por cantidad menor/igual o mayor de 50% de insulina basal		Insulina basal Menor/igual 50%, Insulina basal Mayor 50%
Hba1c actual LDL HDL TRIGLICERIDOS		%
Fecha del diagnóstico		Fecha