

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional de Occidente**



**Correlación entre velocidad de crecimiento y
valores de IGF-1 en niños con diabetes mellitus
tipo 1 de la consulta de endocrinología pediátrica
en un hospital de tercer nivel.**

Protocolo de tesis para obtener el diploma de
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

Dra. Diana Aguilar Jasso

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Ana Laura López Beltrán

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dra. Rosa Ortega Cortés

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano

Guadalajara, Jalisco, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

IDENTIFICACION DE AUTORES

ALUMNO

Dra. Diana Aguilar Jasso

**Médico Residente del segundo año de la especialidad de Endocrinología
Pediátrica**

UMAE Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 771 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matrícula: 98087011

Teléfono: 811-689-2686

Correo: dianaaj87@hotmail.com.

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Ana Laura López Beltrán

Médico Endocrinóloga Pediatra del servicio de Endocrinología

UMAE Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 771 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matrícula: 99262923

Tel 331-605-2031

Correo electrónico: analau78@hotmail.com

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dra. Rosa Ortega Cortés.

Médico Pediatra, Doctora en Ciencias Médicas. Jefe de Enseñanza

UMAE Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 771 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matrícula 9951873

Tel 333-399-1658

Correo: drarosyortegac@hotmail.com

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano

Médico Endocrinóloga Pediatra del servicio de Endocrinología

UMAE Hospital de Pediatría, CMNO

Matricula 9487646

Tel 333-115-7791

Correo electrónico: adelgadilloruano@yahoo.com



GOBIERNO DE
MÉXICO



2020
LEONNA VICARIO

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIONES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD
HONORARIOS DE PEDIATRÍA C.H. S.L.O.
DIRECCIÓN

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACION EN SALUD

2019-1310-066

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO.

DIANA AGUILAR JASSO

"CORRELACIÓN ENTRE VELOCIDAD DE CRECIMIENTO Y VALORES DE IGF-1 EN NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"

DIRECTOR DE TESIS

DRA. ANA LAURA LÓPEZ BELTRÁN

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN

Relación Investigador (a) - (a)s, Datos de Identificación y Afiliación Académica, Jalisco
Tel. Coordinador: 442 3422 1000 y 3608 2002. Correo: jeb@imss.gob.mx, Dirección: 4421 3000 2004

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por cuidar de mi familia y regalarnos su amor todos los días.

A mi papito Juan Manuel y mamita Eli bonita por creer en mí, apoyarme, cuidarme y enseñarme a ser una mejor persona con su ejemplo diario y amor incondicional. Son mis héroes y la luz de camino, los amo inmensamente.

A mi hermana, Fabi, a quién dedico mi carrera y vida entera. Mi ángel de vida y mi inspiración. Ella que está conmigo aún en la distancia y me ayuda a levantarme cada día con una sonrisa para regalar al mundo.

A mis maestros por su apoyo y enseñanzas en mi proceso de formación como endocrinóloga pediatra.

ÍNDICE

I. RESUMEN.....	6
II. MARCO TEÓRICO.....	7
III. JUSTIFICACIÓN	20
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
V. OBJETIVOS.....	24
VI. HIPÓTESIS.....	24
VII. MATERIAL Y METODOS.....	25
a) Tipo y diseño	25
b) Universo de estudio.....	25
c) Cálculo muestral	25
d) Criterios selección	26
e) Variables del estudio.....	27
f) Definición de variables.....	28
g) Cuadro de operacionalización de variables.....	29
h) Desarrollo del estudio o procedimientos.....	33
i) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos.....	35
VIII. ASPECTOS ETICOS	36
IX. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	38
XI. RESULTADOS.....	40
XII. DISCUSIÓN.....	51
XIII. CONCLUSIONES.....	55
XIV. RECOMENDACIONES	57
XVI. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	58
XVII. ANEXOS.....	60
Anexo 1. Hoja de recolección de datos.....	60
Anexo 2. Consentimiento informado.....	61
Anexo 3. Carta de asentamiento.....	62
Anexo 4.- Carta de Confidencialidad.....	63
Anexo 5. Percentiles de velocidad de crecimiento en niñas de 2 a 20 años de edad ..	64
Anexo 6. Percentiles de velocidad de crecimiento en niños de 2 a 20 años de edad ..	65
Anexo 7. Niveles de IGF-1 en niños de acuerdo a las curvas de referencia estándar ..	66
Anexo 9. Cronograma de actividades	68
Anexo 10. Dictamen de autorizado	69

I. RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica degenerativa que habitualmente se presenta en la etapa pediátrica y cuyo adecuado manejo evita complicaciones a corto y largo plazo. En niños con DM1, el efecto del control glucémico y los valores de IGF-1 e IGFBP-3 en la velocidad de crecimiento (VC) continúa siendo motivo de discusión y estudio. Algunos autores reportan una relación entre el retraso del crecimiento lineal y los niveles séricos de hemoglobina glucosilada, IGF-1 e IGFBP-3 en los niños con DM1, argumentado que existe un descenso significativo de estos hormonales y descontrol metabólico en los niños con DM1 asociado a la falla en el crecimiento lineal. **Objetivos:** Determinar la correlación entre VC) y los niveles de IGF-1 en pacientes pediátricos con diagnóstico de DM1. **Material y métodos:** Estudio observacional, transversal, retrospectivo y comparativo, se realizó en pacientes con diagnóstico de DM1 de más de un año de evolución, expedientes de pacientes mayores de 2 años y menores de 15 años 11 meses de edad, de ambos sexos y con esquema intensivo de insulina (tres o más aplicaciones al día). Se revisaron expedientes de pacientes pediátricos de la consulta externa de Endocrinología Pediátrica del CMNO. **Estadística:** estadística descriptiva, medidas de tendencia central, frecuencias y porcentajes. Para variables cuantitativas con medias y desviaciones estándar. Para asociaciones de variables chi² y como medida de correlación Pearson. **Resultados:** No existe correlación entre la VC y niveles de IGF-1 en pacientes pediátricos con diagnóstico de DM1. Se encontró correlación positiva significativa entre la VC con el percentil de VC, la edad cronológica y el peso, y una correlación negativa significativa entre la VC con la edad ósea y la dosis total de insulina. **Discusión y conclusiones:** Si bien nuestra hipótesis se centraba en la correlación entre la VC y los valores de IGF-1 de niños con DM1, esta no se encontró; sin embargo se encontró correlación significativa entre la VC con el percentil de VC, la edad ósea, la edad cronológica, el peso y la dosis total de insulina. Esto siendo importante ya que no existen estudios previos en nuestro país que busquen estas correlaciones, las cuales deber ser vigiladas en cada consulta de seguimiento de los niños con diagnóstico de DM1.

II. MARCO TEÓRICO

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica degenerativa que habitualmente se presenta en la etapa pediátrica, y cuyo adecuado manejo evita complicaciones a corto y largo plazo.¹ En general aproximadamente se estima que 80,000 niños menores de 15 años de edad desarrollan DM1 anualmente en todo el mundo. La incidencia de DM1 varía mucho entre diferentes países y etnias. Las tasas de incidencia más altas son observadas en Finlandia, el norte de Europa y Canadá. De acuerdo a la Sociedad Internacional de Diabetes en Niños y Adolescentes (ISPAD, por sus siglas en inglés), México se encuentra en el lugar 45 a nivel mundial con una incidencia aproximada de 8 por cada 100,000 habitantes por año. La Dirección General de Epidemiología (DGE) de la Secretaría de Salud de los Estados Unidos Mexicanos del 2015, reporta que los estados con mayor incidencia son Morelos, Aguascalientes, Chihuahua, Baja California Norte y la Ciudad de México.²

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) clasifica la DM en diabetes mellitus tipo 1, la cual se debe a la destrucción autoinmune de las células beta que conduce a la deficiencia de insulina; diabetes mellitus tipo 2 secundaria a la pérdida progresiva de secreción de insulina de células beta y resistencia a insulina; diabetes mellitus gestacional (DMG), la cual se presenta durante el embarazo; y diabetes mellitus debido a otras causas como medicamentos, enfermedad del páncreas exocrino, entre otras.³

Dentro de la diabetes de acuerdo a la ISPAD, la DM1 tiene una frecuencia de aproximadamente 90% en la población pediátrica a comparación de los otros tipos de diabetes.³ Esta se caracteriza por la destrucción de las células beta pancreáticas mediada por mecanismos inmunológicos con una dependencia permanente de la insulina exógena. La etiología involucra distintos factores, entre los cuales predominan la susceptibilidad genética, factores ambientales y factores inmunológicos. La DM1 se asocia a la presencia de autoanticuerpos pancreáticos

como Glutamic Acid Decarboxylase (GAD), Tyrosine Phosphatase-like Insulinoma Antigen 2 (IA-2), Islet Cell Antibody 512 (ICA512), Insulin Autoantibodies (IAA) y β -cell-specific Zinc Transporter 8 Autoantibodies (ZnT8). El proceso que inicia la destrucción de las células beta pancreáticas generalmente comienza meses o años antes de la manifestación de los síntomas clínicos. La infección por enterovirus se ha asociado con el desarrollo de la autoinmunidad de los islotes y la diabetes tipo 1 en muchas poblaciones, sin embargo, la etiología de esta patología se considera multifactorial.^{4, 5}

De acuerdo a la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) y la ADA los criterios diagnósticos de la diabetes mellitus en la población pediátrica son los mismos que para adultos, tomando en cuenta presencia de síntomas clásicos de hiperglucemia con una glucosa plasmática aleatoria mayor o igual a 200 mg/dl, glucosa plasmática en ayuno mayor o igual a 126 mg/dl, prueba oral de tolerancia a la glucosa usando una carga de glucosa con un máximo de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua o 1.75 gramos/kg con una glucosa plasmática a las dos horas mayor o igual a 200 mg/dl y/o un nivel de hemoglobina A1c (HbA1c) mayor a 6,5%; sin embargo, el uso de este último parámetro por sí solo para el diagnóstico de DM en la población pediátrica no se recomienda, ya que valores de HbA1c menores a 6.5% no descartan el diagnóstico.^{2, 3, 4}

El tratamiento ideal de la DM1, principalmente en el paciente pediátrico se basa en la alimentación adecuada, automonitoreo, actividad física, apoyo psicoterapéutico y tratamiento farmacológico a base de insulina. El modelo de tratamiento con insulina ideal en niños se conoce como “modelo intensivo,” el cual consta de mínimo 3 inyecciones de insulina por día o una bomba de infusión subcutánea continua de insulina con 4 o más pruebas de glucosa capilar al día.^{6, 7}

En la práctica clínica diaria el seguimiento y control metabólico del paciente con DM1 se lleva a cabo con la medición de HbA1c, considerándose de acuerdo a los lineamientos de la ADA y la ISPAD un adecuado control cuando los niveles de HbA1c se encuentran por debajo de 7.5%.^{3, 4}

Dentro de las metas del tratamiento en niños con DM1 la GPC hace referencia al control de los niveles de glucosa, lípidos y presión arterial; para prevenir el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo. Sin embargo, no se menciona el crecimiento, lo cual es fundamental en la población pediátrica y el cual es considerado en la literatura internacional como una de las metas del tratamiento de la DM1.²

DIABETES MELLITUS Y CRECIMIENTO LINEAL

Antes del descubrimiento de la insulina la talla baja era común en los pacientes con DM1, denominándosele Enanismo Diabético. Siendo el ejemplo más típico el Síndrome de Mauriac producido por descontrol metabólico crónico de la diabetes.⁸ Este corresponde a la expresión máxima del compromiso pondoestatural en paciente con DM1. El síndrome de Mauriac se observaba con frecuencia antes de la incorporación de la insulina, debido a la deficiencia insulínica y a la gran restricción calórica; caracterizado por retardo en el crecimiento, retardo puberal, fenotipo cushingoide y hepatomegalia secundaria a almacenamiento de glucógeno y grasa en el hígado. En la actualidad esta entidad ha desaparecido en las ciudades industrializadas gracias a la terapia intensiva con insulina, automonitoreo de la glucosa y educación en diabetes.⁹ De reportarse se debe sospechar en abandono infantil, mala adherencia al tratamiento y/o a alguna patología asociada⁹. Por otra parte, se hace referencia a que los jóvenes con diabetes carecerán del llamado estirón puberal, a pesar de que la maduración ósea sigue avanzando, lo cual va a resultar en el cierre de las epífisis de los huesos, no logrando, por lo tanto, alcanzar su potencial genético en talla.⁹

En niños con diabetes insulínica (DM1), el efecto del control glucémico en la velocidad de crecimiento continúa siendo motivo de discusión y estudio. Algunos autores han reportado una correlación entre el aumento de la talla y un adecuado control metabólico, el cual es medido con la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Observando que con mejoría del control glucémico la velocidad de

crecimiento fue normal para la edad o en ocasiones acelerada, lo cual sugiere una relación directa entre el control metabólico y la velocidad de crecimiento en los niños que viven con DM1.¹ Distintos estudios reportan que las concentraciones séricas de HbA1c menores al 8% se relacionan con un adecuado crecimiento longitudinal.¹ En la literatura se reporta que la velocidad de crecimiento de los niños afectados con DM1 depende del control metabólico, la duración y la edad de inicio de la enfermedad.

Por otra parte, los niños prepuberales con DM1 son los más vulnerables a la supresión de la velocidad de crecimiento.¹⁰ La mayoría de los autores concuerdan que en los adolescentes con DM1 hay un aumento en la concentración de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) relacionado con la pubertad independientemente del control glucémico. Sin embargo, se reconoce que los niveles de IGF-1 son sub-óptimos durante los periodos de malnutrición. Así siendo probable que la velocidad de crecimiento en los niños con DM1 depende de la ganancia de peso y hormonas promotoras del crecimiento como IGF-1 y no en el control glucémico.¹⁰

Los mecanismos de falla en el crecimiento de los niños con DM1 aún son controversiales. Lo que se tiene bien establecido es que la GH y el IGF-1 son las hormonas predominantes responsables del crecimiento normal en el periodo posnatal. En los niños con DM1 se ha visto que los niveles de IGF-1 son similares o menores a comparación de los niños sanos. Y la relación precisa de IGF-1 y la velocidad de crecimiento con los niveles de HbA1c o la dosis de insulina es controversial. Algunos estudios reportan que el IGF-1 y la VC se incrementan posterior a un tratamiento intensivo de insulina o con mejoría del control glucémico. Sin embargo, otros reportan que no existe una relación entre los niveles de IGF-1, dosis de insulina o HBA1C con la VC.^{11, 12}

FISIOPATOLOGÍA

Se ha constatado una pérdida de la estatura a lo largo de la evolución de la enfermedad y se ha demostrado que los niños presentan una menor estatura en la edad adulta.¹ La DM1 afecta de manera adversa el crecimiento lineal debido a alteraciones fisiológicas en el crecimiento óseo y alteración en el eje de la hormona de crecimiento-factores de crecimiento similares a la insulina e insulina (GH-IGF-1).¹³

Dentro de la fisiopatología del niño que vive con DM1 se observa un aumento de la secreción de hormona de crecimiento (GH), tanto en forma basal, como en la secreción pulsátil y en el promedio de determinaciones de concentraciones en 24 horas, las cuales se correlacionan en forma inversa con los niveles de HbA1c. El mecanismo de este exceso de secreción de hormona de crecimiento, no está claro, pero existe evidencia de un trastorno en la regulación hipotalámica tanto de los estímulos positivos como los negativos por parte de la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y de la inhibidora de la somatostatina (SRIF). También se observa disminución de la proteína ligadora de la hormona de crecimiento (GHBP), la cual refleja una disminución de los receptores de hormona de crecimiento en niños con DM1 comparados con controles sanos.⁹ Otro factor fisiopatológico que influye en los niños con DM1 mal controlados es una disminución importante de somatomedinas, sobretodo IGF-1, así como de su proteína ligadora IGBP-3, a pesar de los niveles altos de hormona de crecimiento. Esto último se ha demostrado mediante la ausencia de respuesta a la prueba de generación de somatomedina administrando en forma aguda HC en niños con niveles altos de HbA1c.⁹

Por otra parte, se reporta que en los pacientes que viven con DM1 existe un déficit de insulina, lo cual afecta la expresión del receptor hepático de GH. Esto demostrado por estudios in vitro donde se documenta que la insulina en la circulación portal regula el alza de la expresión del receptor hepático de GH (GHR)

y aumenta la disponibilidad neta del receptor en la superficie celular; mientras que la unión de GH a su receptor (GHR) media la producción de IGF-I e IGFBP-3.¹⁴

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 a IGFBP-6).¹ El eje de GH e IGF-1 se ha reportado alterado en pacientes pediátricos con DM1. Como ya se mencionó en esta patología se reportan niveles aumentados de hormona de crecimiento y niveles séricos bajos de IGF-1 e IGFBP-3, los cuales se relacionan con un pobre control glucémico, sugiriendo que existe una forma de resistencia periférica a la hormona de crecimiento en los pacientes con DM1.^{1, 2, 8} Cuando el control glucémico mejora, las concentraciones de IGF-1 aumentan, produciendo una aceleración del crecimiento de manera compensatoria.¹

El eje de IGF-1 es un sistema evolucionado el cual involucre la regulación del crecimiento celular, proliferación y supervivencia celular, el cual afecta a la mayoría de los órganos del ser humano. Este eje incluye dos factores de crecimiento, IGF-1 e IGF-II, seis IGFBP-1 a 6, y nueve IGFBP-proteínas relacionadas (IGFBP-rPs). La IGF-1 regula muchos de los efectos somáticos de la HC y la mayoría de las células cuentan con el receptor de IGF-1 (IGF-IR). Así, este eje puede estar relacionado con la patogénesis de múltiples condiciones de salud, tales como la DM, distintos tipos de cáncer, osteoporosis y enfermedad coronaria.¹⁵

La IGF-1 es una hormona peptídica que comparte aproximadamente el 50% de la secuencia de amino ácidos con la proinsulina y como insulina, está compuesta por una cadena alfa y una beta conectadas a través de un puente de disulfuro. Esta se produce principalmente en el hígado en respuesta a la secreción pulsátil de hormona de crecimiento a través de un mecanismo de retroalimentación negativa, mientras que su síntesis es regulada por la insulina. Los niveles de IGF-1 son

relativamente bajos en la vida fetal, con un pico en la adolescencia con el estirón puberal y posteriormente un descenso en la etapa adulta.¹⁵

En la DM1, el tratamiento con insulina subcutánea no es suficiente para brindar niveles de insulina intraportal adecuados, lo cual conlleva a supresión hepática de la síntesis de IGF-1. Y ya que la expresión del receptor hepático de GH es parcialmente dependiente de la insulina, los niveles bajos de ésta en la circulación portal conducen a una resistencia relativa a la GH hepática. Esto se manifiesta por niveles circulantes bajos de proteína de unión a GH (GHBP) y probablemente refleja una disminución tanto en el número de receptores de la GH hepática como en la señalización de estos.¹⁶

La mayoría de las publicaciones concuerda en que hay un estado de resistencia a hormona de crecimiento (HC) en pacientes con DM1. Esta resistencia se debería principalmente a la disminución de la insulina (insulinopenia), que provoca una disminución de los receptores de HC (down regulation) y de la señal postreceptor hepático. Así, determinándose una disminución del IGF1 y aumento de IGFBP-1 e IGFBP-4, ambas proteínas transportadoras que tienen mayor afinidad por IGF-1 que por IGFBP-3, por lo tanto, se comportan como inhibidores de IGF-1. La disminución de IGF-1 aumentaría la secreción de HC por feedback negativo hacia la hipófisis, aumentando aún más la insulinoresistencia y perpetuando la disminución de IGF-1.^{14, 15}

La mayor parte del IGF-I sérico se deriva del hígado en respuesta a la estimulación con GH, y la síntesis de IGF-I en el hígado también está regulada por la insulina. Por lo tanto, la falta de suministro adecuado de insulina intraportal conduce a una importante supresión de la biosíntesis hepática de IGF-I en la DM, probablemente como resultado de una menor entrega hepática de insulina.^{12, 17, 18}

Por otra parte, se ha descrito que hay un aumento de la actividad proteolítica contra IGFBP-3, principal proteína transportadora de IGF-1 y su concentración

aumenta en respuesta a GH. Así, los cambios en los perfiles de IGFBP dan como resultado una alteración de la disponibilidad de IGF-I en la DM.^{16, 17}

En contraste con IGFBP-3 que está regulado por GH, IGFBP-1 está regulado por insulina. La insulina regula negativamente la producción de IGFBP-1; la hipoinsulinización portal que caracteriza a la DM1 conduce a cantidades más altas de IGFBP-1, que a su vez disminuye la fracción bioactiva libre disponible de IGF-I. La combinación de estos efectos es la inflamación crónica concomitante que acompaña a la DM1.¹⁴

En resumen, en la DM1 hay un descenso de los niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3 y aumentan las proteínas transportadoras con mayor afinidad (IGFBP-1 e IGFBP-4) actuando como inhibidores de IGF-1.^{14, 15, 19}

La mayoría de los estudios demuestra que esta disfunción se revertiría con el tratamiento insulínico, pero en forma parcial, porque se requiere no sólo una adecuada secreción de insulina para el funcionamiento normal del eje HC-IGF-1, sino también una concentración adecuada de insulina en la circulación portal. De hecho, la insulinopenia portal ha demostrado ser uno de los factores más importantes en la disminución del IGF-1. La mayoría de las veces los tratamientos insulínicos se administran por vía subcutánea; por lo tanto, no es la misma vía por la cual el hígado recibe la hormona en condiciones fisiológicas.^{15, 19}

ANTECEDENTES

Dentro de las investigaciones relacionadas con el presente estudio se encuentra un estudio realizado por Zurita y colaboradores en el Hospital Infantil de México en el 2016 donde reportan que una mayor concentración de HbA1C en el primer año posterior al diagnóstico parece relacionarse con alteración del crecimiento, reportándose sin significancia estadística el sexo, score zeta (sz) talla blanco familiar, edad al diagnóstico, duración de la DM y estadio de Tanner.¹

Por su parte, Parthasarathy y colaboradores, reportan que el descontrol metabólico y el tiempo de evolución se asocian con una velocidad de crecimiento disminuida.¹³ Encontrando que los pacientes con diagnóstico antes de los 5 años de edad presentaban mayor pérdida de la velocidad de crecimiento.¹³ Por otra parte Brown y colaboradores analizaron el crecimiento de 184 paciente con DM1 y lo compararon con niños sanos de la misma edad; encontrando que el promedio de estatura final fue 2.76 centímetros menor en los niños diabéticos respecto a los niños sanos.¹

Thomas, D. et cols demostraron una asociación entre los valores de HbA1c con la talla final, evidenciando que los niños con un pobre control glucémico presentan un descenso en la velocidad de crecimiento. Este estudio reporto que los niños con diabetes tienen una pérdida de 2.9cm en niños a 2.3cm en niñas en su talla final comparado sus percentiles iniciales, siempre y cuando tengan un control glucémico adecuado. Mientras que los que presentaron un pobre control glucémico presentaban una pérdida mayor o igual a 6.4cm en niños y mayor o igual a 5.1cm en niñas.²⁰

Holl et al demostraron una reducción significativa de talla en paciente pediátricos con inicio en la edad prepuberal y HbA1c media >7%, en inicio en comparación a aquellos con buen control metabólico.²¹

Galera et cols, reportan que al inicio de la diabetes los niños tienen una talla algo mayor a la población de referencia, pero se produce una pérdida de talla durante la evolución de la enfermedad. Así provocando que la talla final se encuentre ligeramente por debajo de la media poblacional, esto reportado principalmente en el sexo masculino. El mal control metabólico se relacionó con la menor ganancia de talla en niños diabéticos.²⁰

Donaghue et cols, en un reciente análisis retrospectivo con 451 pacientes, demostraban la correlación entre mal control metabólico y pérdida en la talla tras 5 años de evolución de la diabetes.²²

Demir et cols, evaluó la estatura de pacientes con DM1 por 5 años desde el diagnóstico, se observó que al diagnóstico la talla fue significativamente mayor al compararla con su talla media parental, pero que a mayor duración de la enfermedad y mayor HBA1C había un deterioro en la talla en más de 1 desviación estándar (DE).²²

Con respecto a la talla posterior al diagnóstico de DM1, Lebl en 587 pacientes con DM1 encontró un descenso significativo de la talla a medida que pasa el tiempo desde el diagnóstico de la diabetes, hallazgo estadísticamente significativo solo en varones, con una magnitud de descenso entre 0 y -1 DE; es decir la talla se mantenía ligeramente baja pero dentro del rango normal.²³

Clarson, realizó un estudio en 122 niños con promedio de edad de 13.4 años y 6.1 años desde el diagnóstico de DM1, la relación talla/edad y la VC eran normales en ambos sexos, y no se observó correlación entre HBA1C y velocidad de crecimiento ni relación talla/edad.²⁴

Hindmarsh et al. demostraron una relación positiva entre la velocidad de crecimiento y el nivel de insulina en ayuno en niños, sugiriendo que la dosis de insulina debería ser incrementada durante la pubertad de niños con DM1.¹⁰ Sin embargo, el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) fracasaron en demostrar algún beneficio de un régimen intenso de insulina relacionado con la velocidad de crecimiento en adolescentes con DM1.^{7, 10}

Danne et cols, investigaron la influencia del control glucémico y la terapia con insulina en el crecimiento lineal y el peso de los niños con DM1, encontrando un desarrollo normal hasta la pubertad. Sin embargo, reportan una tendencia hacia el

descenso del crecimiento lineal en niños una media de 2.9cm y en niñas una media de 2.3cm y la obesidad durante la pubertad; reportando que los niños con un pobre control glucémico tenían un IMC mayor. Concluyendo así que el control glucémico prepuberal y pospuberal se relaciona con el déficit de crecimiento.¹⁶

Du Caju y colaboradores, realizaron un estudio longitudinal con 46 niños con diabetes desde antes de los 10 años donde se indicó que las tallas iniciales al diagnóstico eran normales y que la talla final estaba mínimamente reducida respecto al inicio. En los niños, a pesar de una demora de unos 2,5 años en el inicio de la pubertad, el aumento de talla puberal total fue normal. Pero, en las niñas con diabetes la talla puberal total estaba reducida y la edad de la menarquia, retrasada.²⁵

P. Pitukcheewanont concluyó que no hay relación entre la talla y la HBA1C en los niños con DM1 comparandola con niños sanos de la misma edad. Sugiriendo que un descenso en la talla pudiese deberse a un estado nutricional sub óptimo y/o niveles bajos de IGF-1.¹⁰

Guimei et cols, estudio las alteraciones hormonales en paciente con DM1 con y sin retardo del crecimiento. En este estudio se dividieron los pacientes con DM1 en dos grupos, el grupo A correspondiente a los pacientes con una velocidad de crecimiento disminuida y el grupo B pacientes con un una velocidad de crecimiento adecuada o normal, midiendo los niveles de IGF-1, IGFBP-3, HC basal y estimulada y HbA1c. Encontrando en el grupo A un descenso significativo de los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 en comparación al grupo B; los niveles basales y estimulados de HC se reportaron elevados en el grupo B a comparación del grupo A; y se comprobó una regresión lineal negativa entre los valores de IGF-1 y la media de HbA1c en paciente con DM1. Así concluyendo que el retraso del crecimiento lineal en los pacientes con DM1 se asocia con una alteración del eje HC-IGF-1 con niveles disminuidos de IGF-1 e IGFBP-3 y un pobre control

glucémico, teniendo una relación inversa entre los valores de HbA1c y los niveles séricos de IGF-1.²²

Hedman et cols, estudiaron 46 adultos con DM1 considerados con un excelente control glucémico con HBA1C menor de 6%, con un tratamiento exitoso con insulina, reportando que los niveles séricos de IGFBP-3 e IGF-1 persistían disminuidos, infiriendo que los niveles portales de insulina y no los niveles sistémicos de esta son los determinantes en la concentración de IGF-1.²²

Soriano-Guillen estudió varios factores de crecimiento en pacientes al debut de DM1 encontrando que al inicio había una disminución significativa en los niveles del IGF-1, lo que se recuperaba con el tratamiento insulínico a largo plazo.²⁶ Por otra parte, Ekstron y cols, comprobaron que la insulinización nocturna con insulina glargina (análogo de acción prolongada) aumentaba los niveles de IGF-1 y disminuía IGFBP-1 después de 1 semana de tratamiento.²⁷

La aplicación exógena de IGF-1 se ha relacionado con la reducción de los niveles de glucosa, un efecto visto en personas sanas y en personas que viven con DM1 y tipo 2. Comprobándose posteriormente que esta reducción de glucosa sérica se acompañaba de una mejoría en la sensibilidad a la insulina.¹⁵

Ahmed et al también demuestran la influencia negativa del mal control metabólico en el crecimiento puberal máximo en ambos sexos. En este estudio los autores observaron que el pico máximo de VC se correlacionó con la HbA1c, mientras que los niveles del IGF-1 se correlacionaron con la dosis de insulina. Y Dane et al confirman estos resultados en un estudio posrpectivo con 634 pacientes.²⁸

Bizarri y colaboradores en el 2017, reportan que una insulinización basal adecuada, dada con dosis altas de insulina, puede jugar un papel crucial en el rol de la velocidad de crecimiento; ya que los pacientes con terapia de insulina intensiva desde el momento del diagnóstico, alcanzaron su talla blanco final. Así

concluyendo que la talla final se relacionaba de manera positiva a la dosis diaria de insulina basal.⁸

III. JUSTIFICACIÓN

La DM1 es una de las enfermedades crónicas degenerativas más frecuentes en los niños y adolescentes; la cual conlleva a distintos tipos de complicaciones a corto y largo plazo, entre ellas un descenso en la velocidad de crecimiento.

Se ha constatado de forma amplia el descenso de la velocidad de crecimiento a lo largo de la evolución de la enfermedad. Sin embargo, los factores relacionados a esto aún siguen siendo controversiales. Algunos autores refieren que el crecimiento de los niños afectados con DM1 es independiente del grado de control metabólico y/o la duración de la enfermedad, mientras que otros reflejan la influencia de estos factores. Además, se hace referencia a que existe una relación entre el retraso del crecimiento lineal y los niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3 en los niños con DM1, comprobándose que existe un descenso significativo de estos hormonales en los niños que viven con DM1. Son muchos los puntos de controversia en este tema que precisan ser aclarados, y muchas las dudas que nos plantea.

Así reportado en la literatura que el retraso del crecimiento lineal en los pacientes con DM1 se asocia con una alteración del eje HC-IGF-1, concluyendo por algunos autores que existe una relación inversa entre los valores de HbA1c y los niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3 que repercuten en el crecimiento lineal de los niños con DM1.

El crecimiento normal sigue siendo una de las metas del tratamiento en niños con DM1. Actualmente existen múltiples estudios que reportan diversos resultados en los que se mencionan múltiples factores que influyen en el compromiso de crecimiento en los pacientes estos pacientes.

Los pacientes con DM1 tienen una deficiencia absoluta de insulina y resistencia periférica a la insulina.⁸ Además, en la DM1 no controlada existe una disminución marcada de las somatomedinas, sobre todo IGF-1 e IGFBP-3, a pesar de los

niveles altos de hormona de crecimiento. Este patrón de deficiencia de IGF-1 con aumento de HC es similar a lo observado en niños con desnutrición y en la anorexia nervosa, estos niveles se revierten al mejorar las condiciones del paciente, igual que al mejorar su control metabólico.⁹

Ya que la gran mayoría de los pacientes con DM1 se diagnostican en la niñez y la adolescencia, las cuales son etapas caracterizadas por un importante crecimiento longitudinal, el cual se ve afectado negativamente en estos pacientes, y aún es controversial su relación con el control glucémico y los niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3, resulta primordial identificar los factores que modifican el crecimiento en este grupo de pacientes.^{1,9}

La mejor forma de identificar alguna alteración en el crecimiento es a través de la velocidad de crecimiento a lo largo de un tiempo definido, y no sólo la talla final como se reporta en la mayoría de los estudios. Considerando así que bioquímicamente la medición de la IGF-1 aunado a determinaciones antropométricas, como la velocidad de crecimiento, son un parámetro más preciso para evaluar el crecimiento longitudinal en los niños con DM1, a comparación de solo tomar en cuenta la cifra de HbA1C.¹

En México hasta el momento, el crecimiento de pacientes con DM1 ha sido analizado a través de la estatura final y los niveles de HbA1C sin que se haya realizado el análisis de la velocidad de crecimiento bimestral asociado a los niveles de IGF-1 en correlación con el control glucémico y la edad ósea; por lo que se identifica la importancia de realizar un estudio que investigue la existencia o no de una correlación entre estos con la velocidad de crecimiento lineal. El departamento de endocrinología pediátrica del Hospital de Pediatría (HP) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) cuenta con alrededor de 300 pacientes con diagnóstico establecido de DM1 y en seguimiento por la consulta externa; sin embargo, no se cuenta con una evaluación adecuada de la velocidad de crecimiento y los factores asociados

a esta en los pacientes con DM1 , por lo que conocer estos datos permitirá realizar intervenciones orientadas a mejorar estos aspectos del seguimiento de nuestros pacientes.

Debida a la relación que existe entre la diabetes mellitus tipo 1 y afectación del crecimiento lineal es importante determinar la correlación que existe entre la velocidad de crecimiento con los niveles de IGF-1 y el grado de control glucémico, para así establecer si la velocidad de crecimiento de los pacientes se correlaciona con niveles bajos de esta hormona; lo que pudiese condicionar una talla final menor a la esperada. Esto con el fin de establecer estrategias de intervención para evitar dicha situación, y que los pacientes alcancen su talla diana.

Dentro de las debilidades del presente estudio es que por tratarse de un estudio retrospectivo pudiera existir la pérdida o ausencia de datos en los expedientes clínicos. Además, ya que no se cuenta con un grupo de pacientes sanos no se logrará establecer ningún tipo de causalidad.

El departamento de endocrinología pediátrica del HP del CMNO cuenta con un censo de pacientes con DM1 que abarca la región occidente del país, donde se incluyen más de 300 pacientes con diagnóstico de DM1. A todos estos pacientes se les da seguimiento cada 4 a 6 meses como se establece en la guía de práctica clínica siguiendo las políticas y objetivos de nuestra institución. Se les registra la somatometría y monitoreo glucémico, así como exámenes de sangre para establecer su control metabólico, niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3 y edad ósea dentro de su seguimiento.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se describe que existe una asociación entre la disminución del crecimiento y, consecuentemente, pérdida en la estatura final con el diagnóstico de DM1 en etapas prepuberales y pacientes que presentan descontrol glucémico persistente. Y ya que la gran mayoría de los pacientes con DM1 se diagnostican en etapa de crecimiento longitudinal, resulta primordial identificar los factores que modifican el crecimiento en este grupo de pacientes. ^{1,9}

Por ende, ya que, hasta el momento, el crecimiento de pacientes con DM1 ha sido analizado a través de la estatura final y los niveles de HbA1c sin que se haya realizado el análisis de la velocidad de crecimiento bimestral asociado a los niveles de IGF-1 en correlación con el control glucémico y la edad ósea se realiza la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe correlación entre velocidad de crecimiento y valores de IGF-1 en niños con Diabetes Mellitus tipo 1 de la consulta de Endocrinología Pediátrica en un hospital de tercer nivel?

V. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar la correlación entre velocidad de crecimiento y niveles de IGF-1 en pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1.

Objetivos específicos:

- Definir las características clínicas (edad, sexo, peso y talla) de los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1.
- Establecer los niveles de IGF-1 y hemoglobina glucosilada en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1.
- Estimar el crecimiento lineal de los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 usando la fórmula de velocidad de crecimiento.
- Comparar los niveles de IGF-1, IGFBP-3, hemoglobina glucosilada y edad ósea entre pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 de acuerdo a la velocidad de crecimiento.
- Calcular el promedio de IGF-1 y hemoglobina glucosilada de los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1.
- Indicar el grado de control glucémico a través de los niveles de hemoglobina glucosilada.

VI. HIPÓTESIS

Existe correlación positiva entre la velocidad de crecimiento y los niveles de IGF-1 en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1.

VII. MATERIAL Y METODOS

a) Tipo y diseño

Observacional, transversal, retrospectivo y comparativo.

b) Universo de estudio

Expedientes de pacientes pediátricos de la consulta externa de Endocrinología Pediátrica del CMNO.

c) Cálculo muestral

Para el cálculo del tamaño de muestra se consideraron los siguientes elementos:

- Fórmula para correlación en un grupo, donde se plantea encontrar correlación alrededor del 0.4, con nivel de significancia de 0.05 y poder estadístico del 80%.
- El tamaño de la muestra se calcula con el objetivo de estimar una proporción (prevalencia) poblacional.

Mediante la fórmula (Celis y Labrada, Bioestadística, 3ra edición, Ed. Manual Moderno, 2014, p. 178)

$$n \geq \left(\frac{Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \log_e \frac{1+r}{1-r}} \right)^2 + 3$$

Donde $z_{1-\alpha/2}$ y $z_{1-\beta}$ corresponden, respectivamente, al nivel de significancia y poder de la prueba.

Alfa (α): 0.05

Beta (β): 0.2

El coeficiente de correlación estimado (r): 0.4

Mínimo tamaño muestra requerido = **47**

Se agrega el 10% por las posibles pérdidas, considerando para este estudio un total de 52 Expedientes de pacientes.

d) Criterios selección

Criterios de inclusión

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico de DM1 de más de un año de evolución.
2. Expedientes de pacientes mayores de 2 años y menores de 15 años 11 meses de edad.
3. Expedientes de pacientes de ambos sexos (femenino o masculino)
4. Expedientes de pacientes con esquema intensivo de insulina (tres o más aplicaciones al día).

Criterios de no inclusión

1. Expedientes de pacientes con desarrollo puberal completo.
2. Expedientes de pacientes con otros tipos de DM (tipo 2, esteroidea, gestacional, etc).
3. Expedientes de pacientes con diagnóstico de talla baja patológica (talla con un valor $Z \leq -2$).
4. Expedientes de pacientes con edad ósea ≤ -2 SD para la edad cronológica y sexo.
5. Expedientes de pacientes con información incompleta para el estudio.
6. Solicitud del paciente de que su expediente clínico no sea incluido en el estudio.
7. Expedientes de pacientes que cuenten con otra comorbilidad que pudiera afectar el crecimiento per se: hipotiroidismo primario o

congénito, déficit de hormona de crecimiento, cromosomopatías, hepatopatías, malabsorción intestinal, nefropatías, cardiopatías, inmunodeficiencias, entre otras.

Características de los grupos de comparación

Los expedientes de los pacientes se dividirán en dos grupos de acuerdo a la velocidad de crecimiento mínima en 6 meses.

- Grupo A: Expedientes de pacientes que semestralmente presenten una VC en $P \leq 25$ para la edad y sexo.
- Grupo B: se seleccionarán tomando en cuenta las características del grupo A; así pareándolos por edad al diagnóstico de la DM1 y sexo para disminuir posibles sesgos, considerándose parte del grupo B aquellos expedientes de pacientes que presenten semestralmente una VC en $P > 25$ para la edad y sexo.

e) Variables del estudio

- Variable independiente: es aquella variable modificable que puede provocar o no cambios en las otras variables. En este caso corresponden al género, edad cronológica, edad ósea, talla actual, talla blanco familiar, control glucémico, niveles séricos de IGF-1, niveles séricos de IGFBP-3, años de la evolución de la enfermedad y tratamiento actual.
- Variable dependiente: variable que toma valores diferentes en función de las modificaciones que sufren las variables independientes. En este caso corresponde a la velocidad de crecimiento.

f) Definición de variables

Variables independientes:

1. Género: condición orgánica masculina o femenina.
2. Edad cronológica: Intervalo de tiempo en años, transcurrido a partir de la fecha de nacimiento a la fecha del diagnóstico. Exprimado en meses.
3. Edad ósea: Indicador de maduración ósea al momento de estudio, de acuerdo al atlas de Greulich y Pyle usando una radiografía postero-anterior de la mano y muñeca no dominante. Exprimado en meses.
4. Talla actual: Estatura de una persona, se mide en centímetros, usando un estadiómetro adosado a la pared, con el paciente sin zapatos, con los talones unidos, espalda y glúteos tocando la superficie vertical del estadiómetro y la cabeza colocada en el plano de Frankfort.
5. Talla blanco familiar: Cálculo de talla esperada para los hijos de una pareja determinada, usando la fórmula para TBF de la GPC de abordaje diagnóstico y seguimiento del paciente pediátrico con talla baja. Exprimada en centímetros.
6. Control glucémico: Se basa en el nivel de la hemoglobina glucosilada reportada por el laboratorio de la unidad por método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), considerando controlado menor o igual de 7.5% y descontrolado mayor de 7.5%. Exprimada en porcentaje.
7. Niveles séricos de IGF-1: Niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina-1 reportado por el laboratorio de la unidad por método de quimioluminiscencia. Exprimado en ng/mL.
8. Niveles séricos de IGFBP-3: Niveles séricos de la proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina reportado por el laboratorio de la unidad por método de inmunoensayo. Exprimado en ug/mL.

9. Años de evolución de la enfermedad: Años transcurridos desde el momento del diagnóstico de DM 1 hasta el momento del estudio. Expresado en años.
10. Tratamiento actual: Esquema de insulina (basal-bolo, bolo o microinfusora), tipo de insulina (Glargina, NPH, regular y/o lispro), y dosis de insulina aplicado al día. Expresado en UI/Kg/día.

Variable dependiente:

1. Velocidad de crecimiento: Resultado de la talla actual menos talla previa entre fecha actual menos fecha previa más 6.; en un rango mayor o igual a 6 meses. Considerándose baja menor al percentil 25 para la edad y sexo. Expresado en centímetros/años.

g) Cuadro de operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	PRUEBA ESTADÍSTICA
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino o masculino	Condición orgánica masculina o femenina	Frecuencias y %
Edad cronológica	Cuantitativa	Discreta	Meses	Intervalo de tiempo en años, transcurrido a partir de la fecha de nacimiento a la fecha del diagnóstico	Media y DE, Correlación de Pearson
Edad ósea	Cuantitativa	Discreta	Meses	Indicador de maduración ósea al momento de estudio, de acuerdo	Media y DE, Correlación de Pearson

				al atlas de Greulich y Pyle usando una radiografía postero-anterior de la mano y muñeca no dominante	
Talla actual	Cuantitativa	Discreta	Centímetros	Estatura de una persona se mide en centímetros usando un estadímetro adosado a la pared, con el paciente sin zapatos, con los talones unidos, espalda y glúteos tocando la superficie vertical del estadiómetro y la cabeza colocada en el plano de Frankfort.	Media y DE, Correlación de Pearson
Talla blanco familiar	Cuantitativa	Discreta	Centímetros	Cálculo de talla esperada para los hijos de una pareja determinada, usando la fórmula para TBF de la GPC de abordaje diagnóstico y seguimiento del paciente pediátrico	Media y DE, Correlación de Pearson

				con talla baja. Expresada en centímetros.	
Control glucémico	Cualitativa	Nominal	Porcentaje de Hb glucosilasa	De acuerdo a la hemoglobina glucosilada reportada por el laboratorio de la unidad por método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), considerando controlado menor o igual de 7.5% y descontrolado mayor de 7.5%	Frecuencias y %
Niveles séricos de IGF-1	Cuantitativa	continua	ng/mL	Niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina-1 reportado por el laboratorio de la unidad por método de quimioluminiscencia	Media y DE, Correlación de Pearson
Niveles séricos de IGFBP-3	Cuantitativa	continua	ug/mL	Niveles séricos de la proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina	Media y DE, Correlación de Pearson

				reportado por el laboratorio de la unidad por método de inmunoensayo	
Años de evolución de la enfermedad	Cuantitativa	discreta	Años	Años transcurridos desde el momento del diagnóstico de DM 1 hasta el momento del estudio	Media y DE, Correlación de Pearson
Tratamiento actual	Cualitativa	Nominal	Tipos de tratamiento	Tipo de insulina y modo de uso (basal-bolo, bolo o microinfusora).	Frecuencias y %
Tratamiento actual	Cuantitativa	Discreta	UI/Kg/día	Esquema de insulina (basal-bolo, bolo o microinfusora), tipo de insulina) Glargina, NPH, regular y/o lispro), y dosis de insulina aplicado al día,	Media y DE, Correlación de Pearson
Velocidad de crecimiento	Cualitativa	Discreta	Centímetros/año	Resultado de la talla actual menos talla previa entre fecha actual menos fecha previa más 6.; en un rango mayor o igual a 6 meses. Considerándose	Media y DE, Correlación de Pearson

				baja menor al percentil 25 para la edad y sexo	
--	--	--	--	--	--

h) Desarrollo del estudio o procedimientos

- a) Previa autorización del Comité Local de Investigación en Salud (CLIS) y del Comité Local de Ética en Investigación (CLEI), se realizará un estudio retrospectivo cuyo objetivo será correlacionar la velocidad de crecimiento con el valor sérico de IGF-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
- b) El estudio se realizará a través del registro de los expedientes de los pacientes de la consulta externa de endocrinología pediátrica del CMNO Pediatría de Guadalajara, Jalisco, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en el periodo comprendido de Septiembre del 2019 a Octubre del 2019.
- c) Se revisarán los resultados de los estudios de laboratorio que se encuentran en los expedientes como IGF-1, IGFBP-3, hemoglobina glucosilada y edad ósea, así como la información clínica (edad, peso para la edad, sexo y talla para la edad) constatada en el expediente clínico.
- d) Se recolectará el peso y la talla estipulados en los expedientes de los pacientes.
- e) Se copiará la talla la cual se evalúa a través del valor Z de la talla (sz talla). Se recolectará del expediente el percentil de la velocidad de crecimiento (VC), el cual corresponde a la diferencia de talla en un rango de mínimo 6 meses en cada uno de los pacientes. Este se percentila de acuerdo con las gráficas de velocidad de crecimiento para edad y sexo de los Centros para

el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), dato que será copiado del expediente clínico. Y se clasifica como alteración en el crecimiento cuando la VC se encuentra en el percentil 25 o menor ($PC \leq 25$).

- f) Se obtendrá del expediente clínico la talla blanco familiar (TBF), la cual corresponde a la medición de ambos padres con el mismo método que se usó en los niños; y se usa la siguiente fórmula:
- $TBF = (Talla \text{ de mamá (cm)} + talla \text{ de papá (cm)} / 2) + 6.5$ para niños o -6.5 para niñas.
- g) Se recolectará del expediente clínico los resultados de los valores séricos de hemoglobina glucosilada, IGF-1 e IGFBP-3. El control glucémico, será determinado con lo recomendado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en el 2016, con la HbA1c, controlado= $HbA1c \leq 7.5\%$ y en descontrol= $HbA1c > 7.5\%$. Por su parte, los niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3 se evaluarán de acuerdo a desviaciones estándar por edad y sexo.
- h) La edad ósea se obtendrá del expediente clínico, la cual se calcula usando radiografías anteroposteriores de la mano no dominante para mayores de 5 años de edad y de ambas manos para menores de 5 años de edad, tomadas por servicio de rayos X del hospital, clasificándose de acuerdo al atlas de Greulich y Pyle. Estas se les solicita como parte del seguimiento anual a los niños con diabetes mellitus tipo 1.
- i) Los expedientes de los pacientes se dividirán en dos grupos de acuerdo a la velocidad de crecimiento mínima en 6 meses. Los casos serán aquellos que semestralmente presentaron una VC en $P \leq 25$ para la edad y sexo, mientras que los controles se seleccionarán tomando en cuenta las características de los casos; considerándose control aquellos expedientes

de pacientes que presentaron semestralmente una VC en $P > 25$ para la edad y sexo.

i) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos

- a) Se recolectará toda la información en una base de datos de Excel de Office 2017 para posteriormente pasar los datos a un sistema estadístico, SPSS. Usando el análisis estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) V.24 para macOS.
- b) El análisis descriptivo se realizará de acuerdo a la escala de medición de variables. Para variables cuantitativas se utilizarán medidas de tendencia central (promedio) y dispersión (mínimo, máximo, rango, desviación estándar). En caso de distribución normal, se utilizará desviación estándar y promedio, y si no tuvieran distribución normal, se utilizará mediana e intervalos intercuartílicos. Para variables cualitativas, será utilizado frecuencia, proporción y porcentaje.
- c) Se realizará correlación lineal entre variables dependientes e independientes. Las comparaciones entre las proporciones se realizarán usando la prueba de chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher, según corresponda. Los métodos estándar de correlación de Pearson y correlación de Spearman se utilizarán según corresponda de acuerdo a la distribución de la curva.
- d) Se reportarán los resultados, comparándolos con lo reportado por la literatura.

VIII. ASPECTOS ETICOS

El presente protocolo, se elaborará con base en la declaración universal sobre bioética y derechos humanos aprobada por la conferencia de la UNESCO en 2005, las Directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización basados en la declaración de Helsinki y en el marco establecido según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17. En este contexto se contempla la realización de revisión de expedientes clínicos, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

El estudio se realizará en base a lo establecido por el Comité de Investigación Local, el Comité de Ética y Coordinación de Educación e Investigación Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social.

El estudio se apegará de manera inequívoca a lo dictaminado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, con vigencia en su reforma de Ley en el año 2014, tomando como base lo dispuesto en la misma en su Título Segundo (Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos), Capítulo I en los Artículos 13, 14 en su inciso (I, II, VI, VII, VIII), 16, 17, así como en su Capítulo III donde se contempla los Artículos 34, 35.

En el presente estudio, el investigador se apegará a los principios de beneficio, respeto, y justicia; declarando la no existencia de conflictos de interés con la información que se obtiene. El investigador se adaptará a principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, fundamentando dicho estudio en hechos científicos previamente descritos en la literatura, siendo supervisada por profesionales de salud, los cuales cuidaran la integridad de la información obtenida en los Registros de Expedientes Clínicos del Instituto Mexicano del Seguro Social, el cual es un organismo que cuenta con los recursos humanos y materiales para la realización de dicho protocolo. Posteriormente se solicitará la emisión de un dictamen favorable expedido por los Comités de Investigación, de

Ética en Investigación y de Bioseguridad. Se protegerá en todo momento la confidencialidad de la información obtenida, identificándolo con número de folio o clave, resguardándose en una base de datos electrónica por espacio de 5 años (al cumplir dicho periodo se depurará la información), y que bajo ninguna excepción podrá ser expuesta en caso de no existir consentimiento de autorización por los individuos involucrados.

El estudio de investigación se realizará mediante revisión de expedientes y se clasifica como un estudio sin riesgo, ya que se trata de un estudio retrospectivo, en el cual no realizaremos ninguna intervención o modificación de ninguna de las variables mencionadas, las cuales serán determinadas en base a la revisión del expediente clínico, en los cuales no se identificara a los involucrados. Se solicitará autorización por el Comité de Investigación Local, el Comité de Ética y Coordinación de Educación e Investigación Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social y se presentan las cartas de consentimiento informado ya que en la última modificación de la Ley General de Salud se determinó que todos los estudios incluso las revisiones de expedientes requieren de carta de consentimiento, éstas se encuentran como Anexos 2 y 3 al final del documento.

La selección de los expedientes se realizará por conveniencia a través del registro de los pacientes de la consulta externa de endocrinología pediátrica del CMNO Pediatría de Guadalajara, Jalisco, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 que cumplan con los criterios de inclusión. Dentro de las contribuciones y beneficios del estudio para los participantes es lograr una evaluación adecuada de la velocidad de crecimiento y los factores asociados a esta para así realizar intervenciones orientadas a mejorar estos aspectos del seguimiento teniendo como objetivo una talla final igual o mayor a la esperada. Y así lograra establecer estrategias de intervención que beneficien a la sociedad.

IX. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Humanos

- Investigador responsable:
Dra. Ana Laura López Beltrán
Matrícula: 99262923
Médico adscrito al Departamento de Endocrinología Pediátrica
Correo electrónico: analau78@hotmail.com Teléfono: 3316052031
- Investigador asociado:
Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano
Matrícula: 9487646
Médico adscrito al Departamento de Endocrinología Pediátrica
Correo electrónico: adelgadilloruano@yahoo.com Teléfono: 33331157791
- Asesor metodológico:
Dra. Rosa Ortega Cortés
Matrícula: 9951873
Médico Pediatra, Doctora en Ciencias Médicas.
Jefe de enseñanza; UMAE hospital de pediatría CMNO.
Correo electrónico: drarosyortegac@hotmail.com Teléfono: 333399165
- Alumno:
Dra. Diana Aguilar Jasso
Residente de primer año de endocrinología pediatría.
Celular: 8116892686. Matrícula: 98087011
Tiempo: 2 horas diarias
- Personal de laboratorio:
QFB Martha Alicia Martinez Vazquez
Químico clínico del departamento de Hormonas
Celular: 3314090552 Matricula: 10151222
Correo: m

licia30@live.com.mx

- QFB María del Carmen Pérez López

Químico clínico jefe de sección del departamento de química clínica

Celular: 333445957185 Matricula:10144412

Correo: mcarmenp285gmail.com

Materiales

Se usará una computadora personal para la captura de datos, hojas tamaño carta y plumas.

Financiamiento o recursos financieros

Los propios del instituto y los de los investigadores.

Infraestructura

Se cuenta en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente con los pacientes de la consulta externa del servicio de endocrinología pediátrica a evaluar de quienes se obtendrán los datos para la revisión y análisis de resultados.

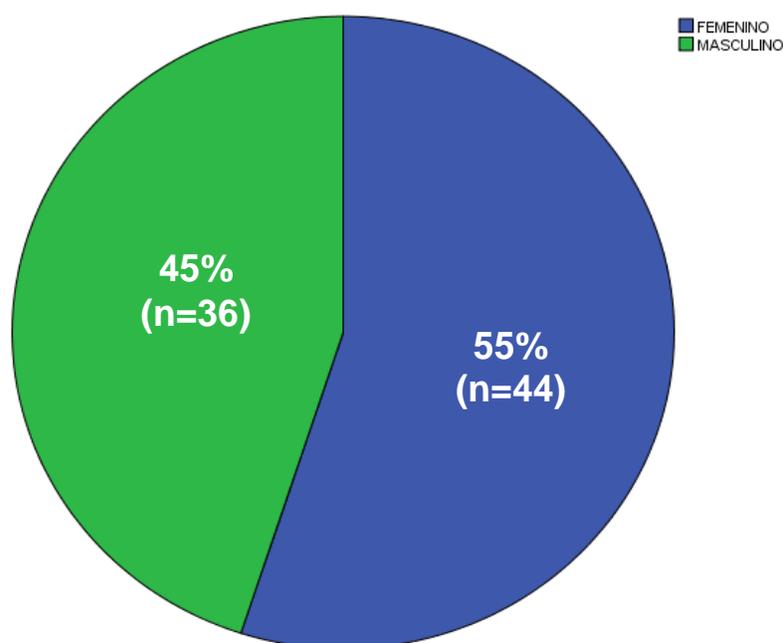
Factibilidad

El estudio es factible ya que la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente cuenta con una población activa de personal clínico y no clínico suficiente para la muestra del presente estudio, además de contar con los recursos necesarios de estudios de gabinete para realización del proyecto. El equipo de endocrinología pediátrica cuenta con dos médicos con amplia experiencia en el diagnóstico y manejo de la diabetes mellitus y sus complicaciones. Los investigadores asociados cuentan con preparación en investigación con posgrado en ciencias médicas. No se requiere de financiamiento dado que los insumos necesarios son provistos por el hospital como parte del estudio o protocolo habitual de los pacientes de la clínica de diabetes.

XI. RESULTADOS

Se incluyó un total de 80 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 con al menos un año de diagnóstico, con edades comprendidas entre 2 años a 15 años 11 meses de edad, de los cuales 36 (45%) correspondió al género masculino y 44 (55%) al femenino. (Gráfica 1). El promedio de edad correspondió a 135 meses (DE 40), siendo el rango de 39-191 meses de edad. Mientras que el promedio de talla para la edad fue de 142cm (DE 19.8), con un rango de 94-177cm.

GRÁFICA 1. DISTRIBUCIÓN DE GÉNERO DE MUESTRA DE PACIENTES



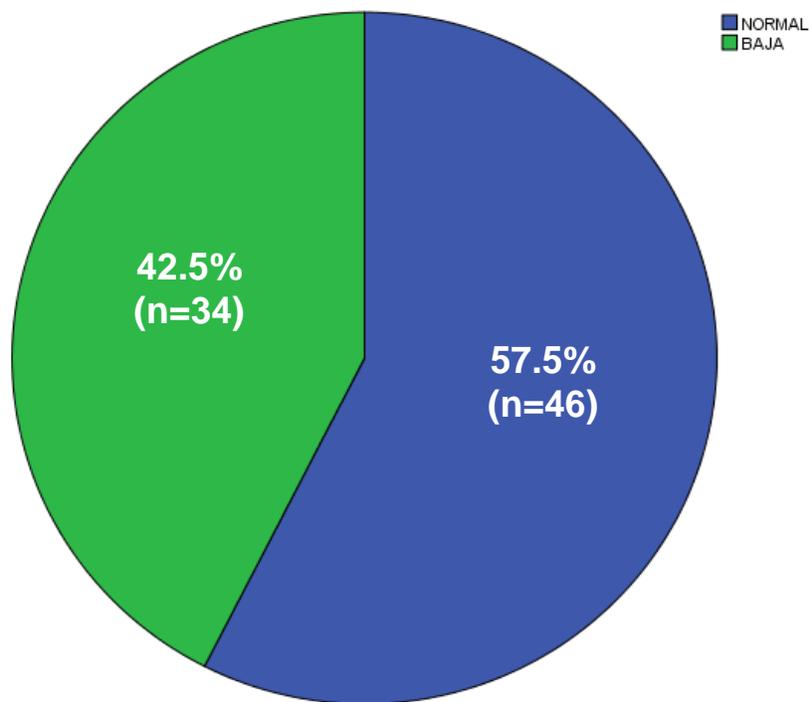
Fuente: Elaboración propia

El promedio de tiempo de diagnóstico de DM1 fue de 4 años (DE 3.2), edad ósea fue de 128 meses (DE 44), percentil de talla/edad 38 (DE30), ZS de talla/edad -0.41 (DE1.3), peso de 39Kg (DE 15), talla blanco familiar de 163.9cm (DE 19.7), velocidad de crecimiento 5cm/año (DE 3.3), HbA1c de 9.3% (DE 2.2), IGF-1 de 237.6ng/mL (DE 120.7), IGFBP-3 de 3.8ug/mL (DE 1.4), dosis de insulina basal

total de 0.58UI/Kg/día (DE 0.23) y dosis de insulina total de 0.9UI/Kg/día (DE 0.35).

Del total de pacientes 57.5% (n=46) tuvieron una velocidad de crecimiento mayor a la P25 clasificándose como normal para la edad, mientras que 42.5% (n=34) tuvieron una velocidad de crecimiento menor o igual a la P25 clasificándose con velocidad de crecimiento baja para la edad. (Gráfica 2)

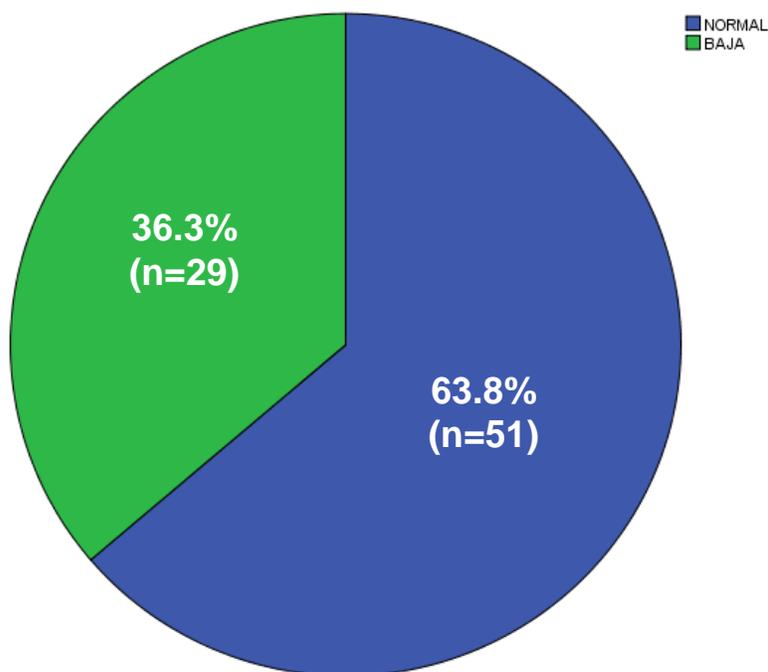
GRÁFICA 2. DISTRIBUCIÓN DE VELOCIDAD DE CRECIMIENTO PARA LA EDAD



Fuente: Elaboración propia

Con respecto al valor de IGF-1, la frecuencia de IGF-1 dentro de rangos normales para la edad fue de 63.8% (n=51) y baja para la edad de 36.3% (n=29). (Gráfica 3)

GRÁFICA 3. DISTRIBUCIÓN DE IGF-1 PARA LA EDAD



Fuente: Elaboración propia

En cuanto a las frecuencias del resto de las variables presentes en la muestra estudiada, se obtuvo una edad ósea acorde a la cronológica en 73.8% (n=59) y edad ósea retrasada en 26.3% (n=21); IGFBP-3 normal para la edad en 88.8% (n=71) y baja para la edad en 11.3% (n=9); HbA1c en control en 18.8% (n=15) y en descontrol en 81.3% (n=65); y la talla para la edad fue normal en el 70% (n=56) y baja en el 30% (n=24). Mientras que la frecuencia de los pacientes que realizaban conteo de carbohidratos fue de 13.8% (n= 11).

En la tabla 1 se encuentran las características de los pacientes con DM1 clasificados de acuerdo a la velocidad de crecimiento para la edad, considerándose grupo control aquellos con VC normal para la edad y grupo casos aquellos con VC baja para la edad.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON DM1 DE ACUERDO A LA VELOCIDAD DE CRECIMIENTO PARA LA EDAD

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	VC		p
		CONTROL (n=46)	CASOS (n=34)	
IGF-1	NORMAL	36.25% (n=29)	27.5% (n=22)	.534
	BAJA	21.25% (n=17)	15% (n=12)	
IGFBP-3	NORMAL	51.25% (n=41)	37.5% (n=30)	.586
	BAJA	6.25% (n=5)	5% (n=4)	
EDAD ÓSEA	ACORDE A LA CRONOLÓGICA	45% (n=36)	28.75% (n=23)	.209
	RETRASADA	12.5% (n=10)	13.75% (n=11)	
HbA1c	CONTROL	11.25% (n=9)	7.5% (n=6)	.532
	DESCONTROL	46.25% (n=37)	35% (n=28)	
TALLA/EDAD	NORMAL	45% (n=36)	25% (n=20)	.052
	BAJA	12.5%	17.5%	

		(n=10)	(n=14)	
GÉNERO	FEMENINO	33.75% (n=27)	21.25% (n=17)	.293
	MASCULINO	23.75% (n=19)	21.25% (n=17)	
CONTEO DE CHOS	PRESENTE	5% (n=4)	8.75% (n=7)	.116
	AUSENTE	52.5% (n=42)	33.75% (n=27)	

Fuente: Elaboración propia

El grupo control obtuvo un mayor porcentaje de normalidad de cada una de las variables en comparación con los casos; excepto por la HbA1c donde en su mayoría el grupo control se encontraba con HbA1c en descontrol (46.25%) y la mayoría no realizan conteo de carbohidratos (52.5%). Sin embargo, ninguna de las variables estudiadas se reportó con asociación estadísticamente significativa al comparar ambos grupos.

Con respecto a la correlación entre velocidad de crecimiento y niveles de IGF-1 en pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 se ausente o sin correlación. Mientras que se encontró correlación positiva estadísticamente significativa entre la velocidad de crecimiento con el percentil de VC con una p 0.000; y una correlación negativa estadísticamente significativa entre la velocidad de crecimiento con la edad ósea con una p 0.044 y la dosis total de insulina con una p 0.039. (Tabla 2)

TABLA 2. CORRELACIÓN ENTRE LA VELOCIDAD DE CRECIMIENTO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES CON DM1

VARIABLE		P	R (Pearson)
VC	PERCENTIL VC	.000	.487
	IGF-1	.240	-.133
	IGFBP-3	.366	-.102
	HbA1c	.911	-.013
	EDAD ÓSEA	.044	-.226
	AÑOS DE EVOLUCIÓN	.550	-.068
	DOSIS BASAL DE INSULINA	.175	-.153
	DOSIS TOTAL DE INSULINA	.039	-.232

Fuente: Elaboración propia

Además se encontró correlación negativa estadísticamente significativa entre la velocidad de crecimiento y otras variables antropométricas como la edad cronológica (p 0.050) y el peso (p 0.006).

En cuanto a la correlación entre los valores de IGF-1 y otras variables clínicas y bioquímicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 se encontró correlación positiva estadísticamente significativa entre la IGF-1 con la IGFBP-3 (p 0.000), la edad ósea (p 0.000), los años de evolución, la dosis basal de insulina (p 0.013) y la dosis total de insulina (p 0.008). (Tabla 3)

TABLA 3. CORRELACIÓN ENTRE IGF-1 Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES CON DM1

VARIABLE		P	R (Pearson)
IGF-1	PERCENTIL VC	.918	.012
	VC	.240	-.133
	IGFBP-3	.000	.672
	HbA1c	.132	-.170
	EDAD ÓSEA	.000	.537
	AÑOS DE EVOLUCIÓN	.021	.258
	DOSIS BASAL DE INSULINA	.013	.276
	DOSIS TOTAL DE INSULINA	.008	.295

Fuente: Elaboración propia

Por otra parte se encontró correlación positiva estadísticamente significativa entre los valores de IGF-1 y otras variables antropométricas como la edad cronológica (p 0.000), peso (p 0.000), talla (p 0.000); y correlación negativa con la talla blanco familiar (p 0.011).

La tabla 4 muestra los resultados obtenidos con correlación positiva estadísticamente significativa entre los valores de IGFBP-3 e IGF-1 (p 0.000), edad ósea (p 0.000) y años de evolución (p 0.042) en pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1.

TABLA 4. CORRELACIÓN SIGNIFICATIVA ENTRE IGFBP-3 Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES CON DM1

VARIABLE		P	R (Pearson)
IGFBP-3	IGF-1	.000	.672
	EDAD ÓSEA	.000	.537
	AÑOS DE EVOLUCIÓN	.042	.228

Fuente: Elaboración propia

Además se encontró correlación positiva estadísticamente significativa entre los valores de IGFBP-3 y otras variables antropométricas como la edad cronológica (p 0.000), peso (p 0.000), talla (p 0.000) y ZS de talla para la edad (p 0.020).

Se reportó una correlación positiva estadísticamente significativa entre los valores de HbA1c y la dosis basal de insulina con una p 0.001 y la dosis total de insulina con una p 0.007 en pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1. (Tabla 5)

TABLA 5. CORRELACIÓN SIGNIFICATIVA ENTRE HBA1C Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES CON DM1

VARIABLE		P	R (Pearson)
HbA1c	DOSIS BASAL DE INSULINA	.001	.377
	DOSIS TOTAL DE INSULINA	.007	.300

Fuente: Elaboración propia

También se encontró correlación negativa estadísticamente significativa entre la HbA1c y la percentila de talla para la edad con una p de 0.047.

En cuanto a la correlación entre la edad ósea y otras variables clínicas y bioquímicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 se encontró correlación positiva estadísticamente significativa entre la edad ósea con la IGF-1 (p 0.000), IGFBP-3 (p 0.000), años de evolución (p 0.000), dosis basal de insulina (p 0.003) y dosis total de insulina (p 0.000); y una correlación negativa estadísticamente significativa entre la edad ósea y la velocidad de crecimiento (p 0.044). (Tabla 6)

TABLA 6. CORRELACIÓN SIGNIFICATIVA ENTRE EDAD ÓSEA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES CON DM1

VARIABLE		P	R (Pearson)
EDAD ÓSEA	VC	.044	-.226
	IGF-1	.000	.647
	IGFBP-3	.000	.537
	AÑOS DE EVOLUCIÓN	.000	.393
	DOSIS BASAL DE INSULINA	.003	.330
	DOSIS TOTAL DE INSULINA	.000	.397

Fuente: Elaboración propia

También se encontró correlación positiva estadísticamente significativa entre la edad ósea y otras variables antropométricas como la edad cronológica (p 0.000), peso (p 0.000) y la talla (p 0.000).

En la tabla 7 se muestran las variables con correlación positiva estadísticamente significativa con los años de evolución de diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 en pacientes pediátricos; encontrándose entre estas los valores de IGF-1 con una p 0.021, IGFBP-3 con una p 0.042, edad ósea con una p 0.000, dosis basal de insulina con una p 0.000 y dosis total de insulina con una p 0.001.

TABLA 7. CORRELACIÓN ENTRE AÑOS DE EVOLUCIÓN Y
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES CON
DM1

VARIABLE		P	R (Pearson)
AÑOS DE EVOLUCIÓN	IGF-1	.021	.258
	IGFBP-3	.042	.228
	EDAD ÓSEA	.000	.393
	DOSIS BASAL DE INSULINA	.000	.382
	DOSIS TOTAL DE INSULINA	.001	.379

Fuente: Elaboración propia

Se encontró una asociación positiva entre los valores de IGF-1 con el conteo de carbohidratos con un p de 0.040, mientras que no se encontraron asociaciones con la velocidad de crecimiento.

XII. DISCUSIÓN

La DM1 es una de las enfermedades crónicas degenerativas más frecuentes en los niños y adolescentes. Alrededor de 80,000 niños menores de 15 años de edad desarrollan DM1 anualmente en todo el mundo. La ISPAD reporta que México se encuentra en el lugar 45 a nivel mundial con una incidencia aproximada de 8 por cada 100,000 habitantes por año.²

En nuestro estudio se incluyó un total de 80 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 con al menos un año de diagnóstico, con edades comprendidas entre 2 años a 15 años 11 meses de edad, de los cuales 36 (45%) correspondió al género masculino y 44 (55%) al femenino. El promedio de tiempo de diagnóstico de DM1 fue de 4 años, promedio de dosis de insulina basal de 0.58UI/Kg/día y promedio de dosis de insulina total de 0.9UI/Kg/día.

La DM1 conlleva a distintos tipos de complicaciones a corto y largo plazo, entre ellas se reporta en la literatura un descenso en la velocidad de crecimiento.¹ Sin embargo, los factores relacionados a esto aún siguen siendo controversiales.

En nuestro estudio en cuanto a las frecuencias de las variables presentes en los pacientes estudiados, se obtuvo una edad ósea acorde a la cronológica en 73.8% y edad ósea retrasada en 26.3% de los pacientes; IGFBP-3 normal para la edad en 88.8% y baja para la edad en 11.3% de los pacientes; HbA1c en control en 18.8% y en descontrol en 81.3% de los pacientes; y la talla para la edad fue normal en el 70% y baja en el 30% de los pacientes. Mientras que la frecuencia de los pacientes que realizaban conteo de carbohidratos fue de 13.8%.

Algunos autores hacen referencia a que existe una relación entre el retraso del crecimiento lineal y los niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3 en los niños con DM1.¹⁰ Sin embargo, en la muestra estudiada en el presente trabajo de

investigación se encontró una correlación nula o ausente entre la velocidad de crecimiento y niveles de IGF-1 en pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1. Mientras que se encontró correlación positiva estadísticamente significativa entre la velocidad de crecimiento con el percentil de VC, la edad cronológica y el peso, y una correlación negativa estadísticamente significativa entre la velocidad de crecimiento con la edad ósea y la dosis total de insulina; resultados que concuerdan con lo reportado en los estudios de Clarson y colaboradores²⁴, Ahmed y colaboradores y Dane y colaboradores.²⁸

En cuanto a la correlación entre los valores de IGF-1 y otras variables clínicas y bioquímicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 se encontró correlación positiva estadísticamente significativa entre la IGF-1 con la IGFBP-3, la edad ósea, la edad cronológica, el peso, la talla, los años de evolución, la dosis basal de insulina y la dosis total de insulina. Por su parte la IGFBP-3 también presentó una correlación positiva estadísticamente significativa con la edad ósea, la edad cronológica, el peso, la talla, el ZS de talla/edad y los años de evolución de la enfermedad.

En niños con diabetes insulino dependiente (DM1), el efecto del control glucémico en la velocidad de crecimiento continúa siendo motivo de discusión y estudio.¹ Algunos autores refieren que el crecimiento de los niños afectados con DM1 es independiente del grado de control metabólico y/o la duración de la enfermedad, mientras que otros reflejan la influencia de estos factores. En nuestro estudio únicamente se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre los valores de HbA1c y la dosis basal y total de insulina, además de una correlación negativa con la percentila de talla para la edad. Esto último concuerda con lo reportado por Galera y colaboradores²⁰, Holl y colaboradores²¹ y Thomas y colaboradores.²⁰ No se encontró correlación entre los valores de HbA1c con la velocidad de crecimiento, el tiempo de evolución de la enfermedad ni el resto de variables estudiadas. En cuanto a asociaciones no se encontró una asociación entre el estado metabólico (control o descontrol en base a la HbA1c) con la

velocidad de crecimiento, la percentila o ZS de talla para la edad, los niveles de IGF-1, los niveles de IGFBP-3 ni la edad ósea.

Con el fin de encontrar información en relación con la edad ósea de los niños que viven con DM1 se investigó la correlación entre la edad ósea y otras variables clínicas y bioquímicas, encontrándose correlación positiva estadísticamente significativa entre la edad ósea con la IGF-1, IGFBP-3, edad cronológica, peso, talla, años de evolución de la enfermedad, dosis basal de insulina y dosis total de insulina; y una correlación negativa estadísticamente significativa entre la edad ósea y la velocidad de crecimiento.

En cuanto a los años de evolución de la enfermedad, en nuestro estudio se reportó una correlación positiva estadísticamente significativa con los años de evolución de diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 en pacientes pediátricos con los valores de IGF-1, IGFBP-3, edad ósea, dosis basal de insulina y dosis total de insulina.

Finalmente, nuestro estudio reportó la existencia de asociación positiva entre los valores de IGF-1 con el conteo de carbohidratos, sin encontrarse asociación con la velocidad de crecimiento clasificada como normal o baja de acuerdo a las percentilas para la edad.

Al realizar una tabla comparativa entre los pacientes con DM1 clasificados de acuerdo a la velocidad de crecimiento para la edad, considerándose grupo control aquellos con VC normal para la edad y grupo casos aquellos con VC baja para la edad, llama la atención que el grupo control obtuvo un mayor porcentaje de normalidad de cada una de las variables (IGF-1, IGFBP-3, edad ósea y talla/edad) en comparación con los casos; excepto por la HbA1c donde en su mayoría el grupo control se encontraba con HbA1c en descontrol (46.25%) y la mayoría no realizaban conteo de carbohidratos (52.5%). Sin embargo, ninguna de las

variables estudiadas se reportó con asociación estadísticamente significativa al comparar ambos grupos.

Si bien nuestra hipótesis se centraba en la correlación entre la velocidad de crecimiento y los valores de IGF-1 de niños con DM1, esta no se encontró; sin embargo se encontró correlación estadísticamente significativa entre la velocidad de crecimiento con el percentil de VC, la edad ósea, la edad cronológica, el peso y la dosis total de insulina. Esto siendo importante ya que no existen estudios previos en nuestro país que busquen estas correlaciones.

XIII. CONCLUSIONES

- No se encontró correlación entre la velocidad de crecimiento y los valores de IGF-1 en pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1.
- Se encontró discreta predominancia del género femenino, con un promedio de peso de 39Kg, talla blanco familiar de 163.9cm, tiempo de diagnóstico de DM1 de 4 años, valores de IGF-1 de 237.6 ng/mL, dosis de insulina basal de 0.58UI/Kg/día y dosis de insulina total de 0.9UI/Kg/día.
- En cuanto a la talla, la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio presentaban una talla para la edad normal en un 70% de los casos. Reportándose una media de percentil de talla/edad de 38 y un ZS de talla/edad -0.41.
- La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio se encontraban con una velocidad de crecimiento normal, con promedio de 5cm/año.
- El 73.8% de los pacientes estudiados se encontraron con una edad ósea acorde a la cronológica y 26.3% con edad ósea retrasada. Reportándose una media de edad ósea de 128 meses de edad.
- Se reportó predominio importante de pacientes con valores de IGFBP-3 normal para la edad, en un 88.8% de los casos. Teniendo como valor promedio de 3.8ug/mL.
- La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio se encontraban con descontrol metabólico, con un nivel de HBA1C promedio de 9.3% (rango de 5.5-16.6%).

- En el grupo de pacientes con velocidad de crecimiento normal para la edad se obtuvo un mayor porcentaje de valores de IGF-1, IGFBP-3, edad ósea y talla/edad normales para la edad a comparación del grupo de pacientes con velocidad de crecimiento baja para la edad.
- La mayoría de los pacientes con velocidad de crecimiento normal para la edad presentó una HBA1C en descontrol y no realizaban conteo de carbohidratos; esto mismo reportado en el grupo de pacientes con velocidad de crecimiento baja para la edad.
- Se encontró correlación significativa entre la velocidad de crecimiento con el percentil de VC, la edad ósea, la edad cronológica, el peso y la dosis total de insulina en pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1.

XIV. RECOMENDACIONES

El crecimiento normal sigue siendo una de las metas del tratamiento en niños con Diabetes Mellitus tipo 1. Y ya que esta patología tiene una relación controversial con la velocidad de crecimiento, aunado al hecho de que su diagnóstico se realiza en su mayoría en etapa de crecimiento longitudinal, resulta primordial identificar los factores que modifican el crecimiento en este grupo de pacientes. De acuerdo a nuestros resultados se recomienda la vigilancia de la edad cronológica, el peso, la percentil de VC, la edad ósea y la dosis total de insulina, las cuales se correlacionan con la velocidad de crecimiento en los pacientes pediátricos con Diabetes Mellitus tipo 1.

Derivado de lo observado de este estudio se hace énfasis en la importancia de continuar investigaciones dirigidas a las complicaciones a corto y mediano plazo de los pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1, ya que esta es patología es una de las enfermedades crónicas degenerativas más frecuentes en los niños y adolescentes en el mundo.

XVI. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Nallely J, Cruz Z, Esthephania G, Martínez D. Pacientes pediátricos con diabetes tipo 1: crecimiento y factores asociados con su alteración. 2016;73(3):174–80.
2. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 1 en el niño y adolescente en los tres niveles de atención. México: Secretaria de Salud; 2017.
3. Care D, Suppl SS. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care [Internet]. 2018;41(Supplement 1):S13–27. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc18-S002>
4. Craig Prof. ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(SUPPL.20):4–17.
5. Ziegler AG, Rewers M, Simell O et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309: 2473 – 2479.
6. Levesque C. Management of Diabetes in Children and Adolescents. *Nurs Clin North Am* [Internet]. 2017;52(4):589–603. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.07.008>
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;1993(329): 977–86.
8. Pediatric S, Bizzarri C, Timpanaro A, Matteoli C, Patrizia I, Cappa M. Growth Trajectory in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: The Impact of Insulin Treatment and Metabolic Control. 2018.
9. Gunczler P. Trastorno del crecimiento en el niño diabético. papel de la hormona de crecimiento. 2008; *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.*2008;6(1).
10. Pitukcheewanont P, Alemzadeh R, Jacobs WR, Jones BH, Eberle AJ. Does glycemic control affect growth velocity in children with insulin-dependent diabetes mellitus. 1995;148–52.
11. Paper O. Hormone Insulin-Like Growth Factor-1 and Its Binding Proteins, IGFBP-1 and IGFBP-3, in Adolescents with Type-1 Diabetes mellitus and. 2005;245–51.
12. Li G, Mick G, Wang X, Xue J, McCormick K. Growth Hormone-IGF-I Axis and Growth Velocity in Chinese Children with Type 1 Diabetes Mellitus. 2006;1318:1313–8.
13. Foundation G. Longitudinal Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. 2016;(version 16).
14. Nambam B, Schatz D. Growth hormone and insulin-like growth factor-I axis in type 1 diabetes. *Growth Horm IGF Res*. 2018;38:49–52
15. Swapnil, the role of insulin-like growth facto-1 and its binding proteins in glucos homeostasis and type 2 diabetes, 2009

16. Dunger DB, Regan FM, Acerini CL. Childhood and adolescent diabetes. *Endocr Dev.* 2005;9:107–20.
17. Kim MS, Lee D-Y. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins axis in diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20(2):69-73).
18. AboElAsrar MA, Elbarbary NS, Elshennawy DE, Omar AM. Insulin-like growth factor-1 cytokines cross-talk in type 1 diabetes mellitus: Relationship to microvascular complications and bone mineral density. *Cytokine.* 2012;59:86–93.
19. Clark PA, Clarke WL, Pedadda S, Reiss A, Langlois C, Nieves-rivera F, et al. The Effects of Pubertal Status and Glycemic Control on the Growth Hormone-IGF-I Axis in Boys with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. 1998;11(3):427–35.
20. Garcia E, Perales AB. Talla final en diabéticos tipo 1 diagnosticados en la edad pediátrica. 2009;70(3):235–40.
21. Holl RW, Age at onset and long term metabolic control affect height in type 1 diabetes mellitus 1998.
22. Donaghue KKC, Kordonouri O, Chan A, Silink M. Secular trends in growth in diabetes: are we winning? *Arch Dis Child.* 2003;88: 151-4
23. Lebl J. Schober E Growth data in large series of 587 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. 2003
24. Clarson C. Dnaeman. The relationship of metabolic control to growth and pubertal development in children with insulin dependent diabetes 1985.
25. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams: Tratado de endocrinología. 13a ed. Barcelona, España: Elsevier; 2017.)
26. Soriano-Guillen, Response of circulating ghrelin levels to insulin therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus, 2004
27. Ekstrom, K Normalization of IGF1-IGFBP axis by sustained nightly insulinization in type 1 diabetes, 2007.
28. Ahmed ML, Connors MH, Drayer NM, Jones JS, Dunger Puberal Growth in IDDM is determined by HbA1c levels, sex, and bone age. 1998.

XVII. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

Folio: _____

Género: _____

Fecha de nacimiento: _____

Edad cronológica: _____

Edad ósea: _____

Años de diagnóstico: _____

Años de evolución con DM1: _____

Peso: _____

Talla actual: _____

Percentil Talla/Edad: _____

ZS Talla/Edad: _____

Talla blanco familiar: _____

Velocidad de crecimiento (cm/año): _____

Percentil de velocidad de crecimiento: _____

Hemoglobina glucosilada: _____

IGF-1: _____

Percentil por edad de IGF-1: _____

IGFBP-3: _____

Valor normal o anormal de IGFBP-3: _____

Unidades de glargina o NPH: _____

Unidades de lispro: _____

Unidades totales de insulina: _____

Anexo 2. Consentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
Carta de consentimiento informado para participación en
protocolos de investigación (padres o representantes
legales de niños o personas con discapacidad)**

Nombre del estudio:	Correlación entre velocidad de crecimiento y valores de IGF-1 en niños con diabetes mellitus tipo 1 de la consulta de endocrinología pediátrica en un hospital de tercer nivel.
Lugar y fecha:	Centro Médico Nacional de Occidente Pediatría, Guadalajara Jalisco, 2019.
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	Determinar la relación entre los cambios de talla o estatura en un periodo determinado de tiempo y valores de hormonas relacionadas con el crecimiento o aumento de talla en pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1. Para así realizar intervenciones orientadas a mejorar el seguimiento estos pacientes teniendo como objetivo una talla final (talla de adulto) igual o mayor a la esperada. Y así lograra establecer estrategias de intervención que beneficien a la sociedad.
Procedimientos:	Copiar del expediente información de talla y cambios de esta de mínimo 6 meses atrás. Se tomarán del expediente clínico resultados de laboratorio recientes (niveles de glucosa en los últimos 3 meses, niveles de hormonas relacionadas con el crecimiento o aumento de talla y edad de los huesos)
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno ya que los datos se obtendrán exclusivamente del expediente clínico, sin que el investigador realice alguna intervención adicional. No existen riesgos para el paciente.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	No recibiré pago por mi participación. Mi participación en este estudio no me ofrece beneficios directamente. Los beneficios indirectos pueden incluir el posible avance del conocimiento médico de tal modo que en un futuro los científicos puedan establecer estrategias de evaluación, seguimiento e intervención para lograr una talla final igual o mayor a la esperada.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se continuará con seguimiento de los cambios en la talla y niveles de glucosa en las consultas subsecuentes de cada paciente.
Participación o retiro:	Mi decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No tendré ninguna consecuencia desfavorable en caso de no aceptar la invitación.
Privacidad y confidencialidad:	Se protegerá en todo momento la confidencialidad de la información obtenida, identificándolo con número de folio o clave, resguardándose en una base de datos electrónica por espacio de 5 años (al cumplir dicho periodo se depurará la información), y que bajo ninguna excepción podrá ser expuesta en caso de no existir consentimiento de autorización por los individuos involucrados.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndoseme explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto que mi familiar o representado participe en el estudio.

Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra solo para este estudio.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable:

Dra. Ana Laura López Beltrán Médico Endocrinóloga Pediatra, Mat. 99262923, Teléfono 331-605-2031, analau78@hotmail.com

Dra. Rosa Ortega Cortés, Médico Pediatra, Mat 9951873, Teléfono 333-399-1658, drarosyortegac@hotmail.com; Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano, Médico Endocrinóloga, Mat 9587646, Teléfono 333-115-7791, adelgadilloruano@yahoo.com o Dra. Diana Aguilar Jasso, Residente de Endocrinología Pediatría Mat 98087011, Teléfono 811-689-2686, dianaaj87@hotmail.com

Colaboradores:

Dra. Ana Laura López Beltrán Médico Endocrinóloga Pediatra, Mat. 99262923, Teléfono 331-605-2031, analau78@hotmail.com

Dra. Rosa Ortega Cortés, Médico Pediatra, Mat 9951873, Teléfono 333-399-1658, drarosyortegac@hotmail.com; Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano, Médico Endocrinóloga, Mat 9587646, Teléfono 333-115-7791, adelgadilloruano@yahoo.com o Dra. Diana Aguilar Jasso, Residente de Endocrinología Pediatría Mat 98087011, Teléfono 811-689-2686, dianaaj87@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-014

Anexo 3. Carta de asentamiento



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Carta de asentimiento en
menores de edad (8 a 17 años)

Nombre del estudio: Correlación entre velocidad de crecimiento y valores de IGF-1 en niños con diabetes mellitus tipo 1 de la consulta de endocrinología pediátrica en un hospital de tercer nivel.

Número de registro institucional _____

- Objetivo del estudio y procedimientos: Determinar la correlación entre el crecimiento lineal y los niveles de IGF-1 en pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1.

Hola, mi nombre es Dra. Diana Aguilar Jasso y trabajo en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Actualmente estamos realizando un estudio para conocer acerca de la estatura o talla en los niños con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 y para ello queremos pedirte que nos apoyes.

Tu participación en el estudio consistiría en que nos des tu permiso para que los doctores realicen una revisión de tu expediente clínico para conocer tus datos clínicos (edad, sexo, peso y talla), últimos resultados de laboratorio (niveles de glucosa y hormonas que se relacionan con el crecimiento y la talla), imagen (radiografía de tu mano usada para calcular la edad de tus huesos) y copiar los cambios que ha tenido tu talla en los últimos 6 meses.

Tu participación en el estudio es voluntaria, es decir, aun cuando tus papá o mamá hayan dicho que puedes participar, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no en el estudio. También es importante que sepas que si en un momento dado ya no quieres continuar en el estudio, no habrá ningún problema, o si no quieres responder a alguna pregunta en particular, tampoco habrá problema.

Esta información será confidencial. Esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas o resultados sin que tú lo autorices, solo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio.

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una **(x)** en el cuadrado de abajo que dice "Sí quiero participar" y escribe tu nombre. Si **no** quieres participar, déjalo en blanco.

Si quiero participar

Nombre: _____

Nombre y firma de la persona que obtiene el asentimiento: _____

Fecha: _____

Clave: 2810-009-014

Anexo 4.- Carta de Confidencialidad

Guadalajara, Jalisco a _____

El C. **Dra. Ana Laura López Beltrán** investigador responsable del proyecto titulado “Correlación entre velocidad de crecimiento y valores de IGF-1 en niños con diabetes mellitus tipo 1 de la consulta de endocrinología pediátrica en un hospital de tercer nivel”, con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; a _____ de _____ 2019, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

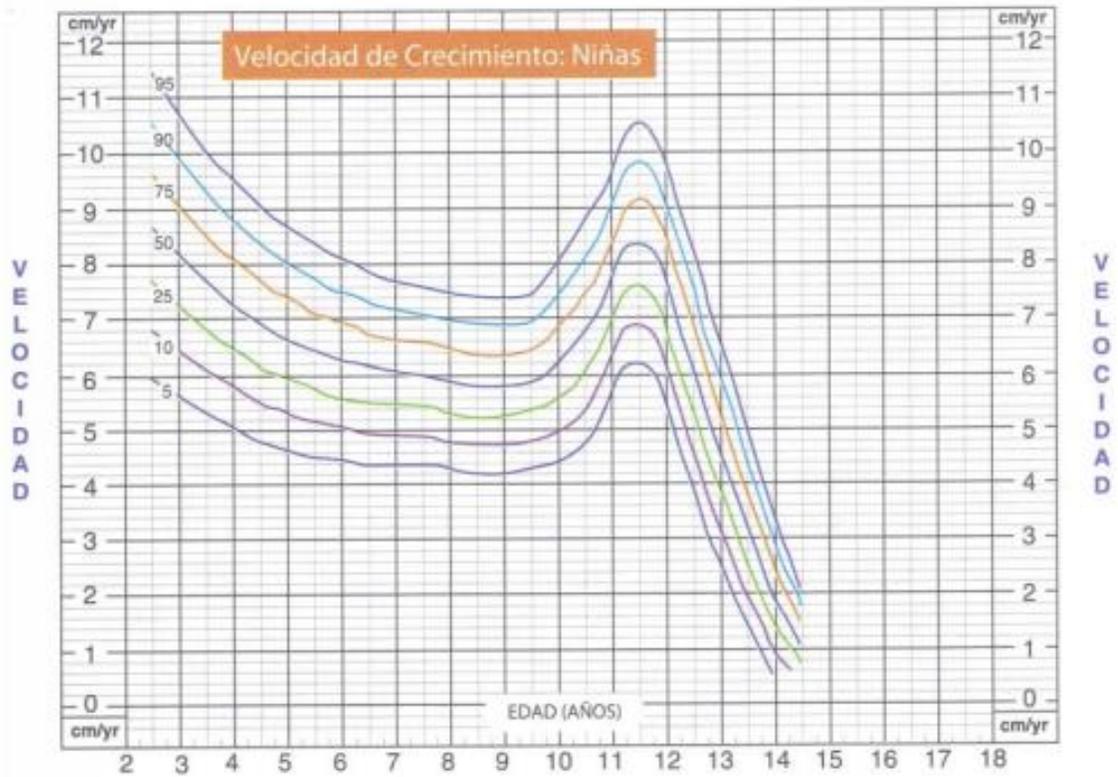
Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

Nombre y Firma

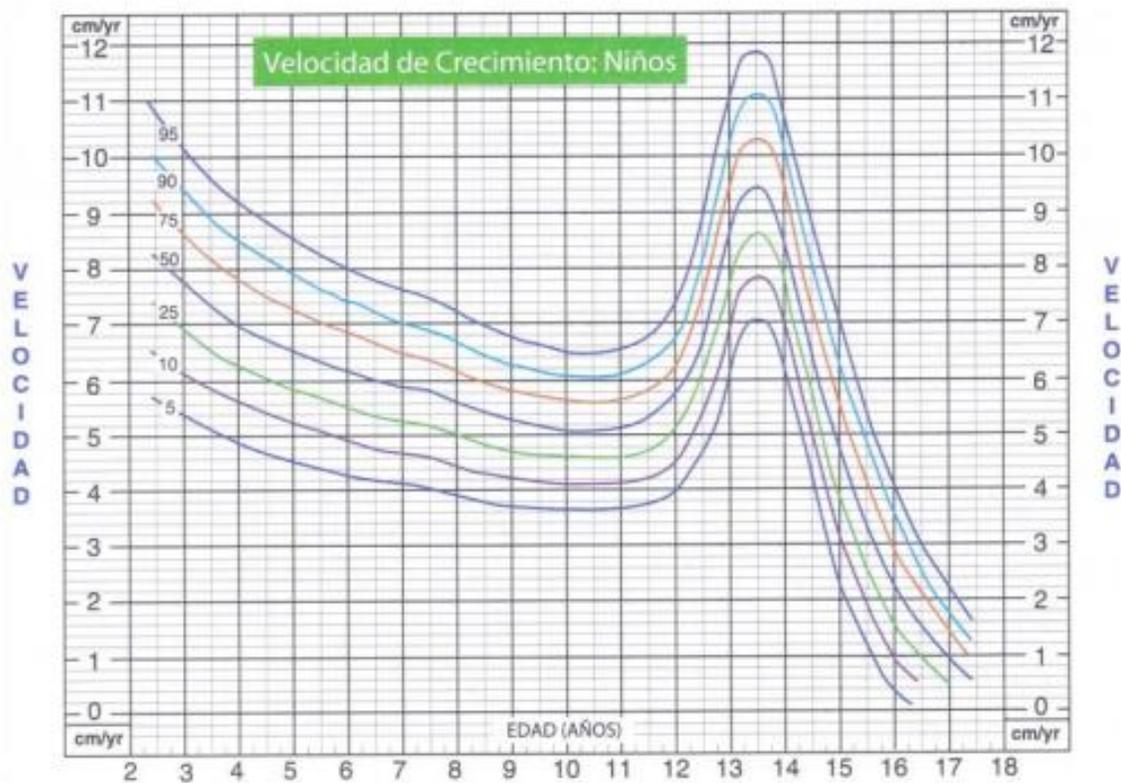
Anexo 5. Percentiles de velocidad de crecimiento en niñas de 2 a 20 años de edad

Nombre: _____ Fecha de Nacimiento: _____

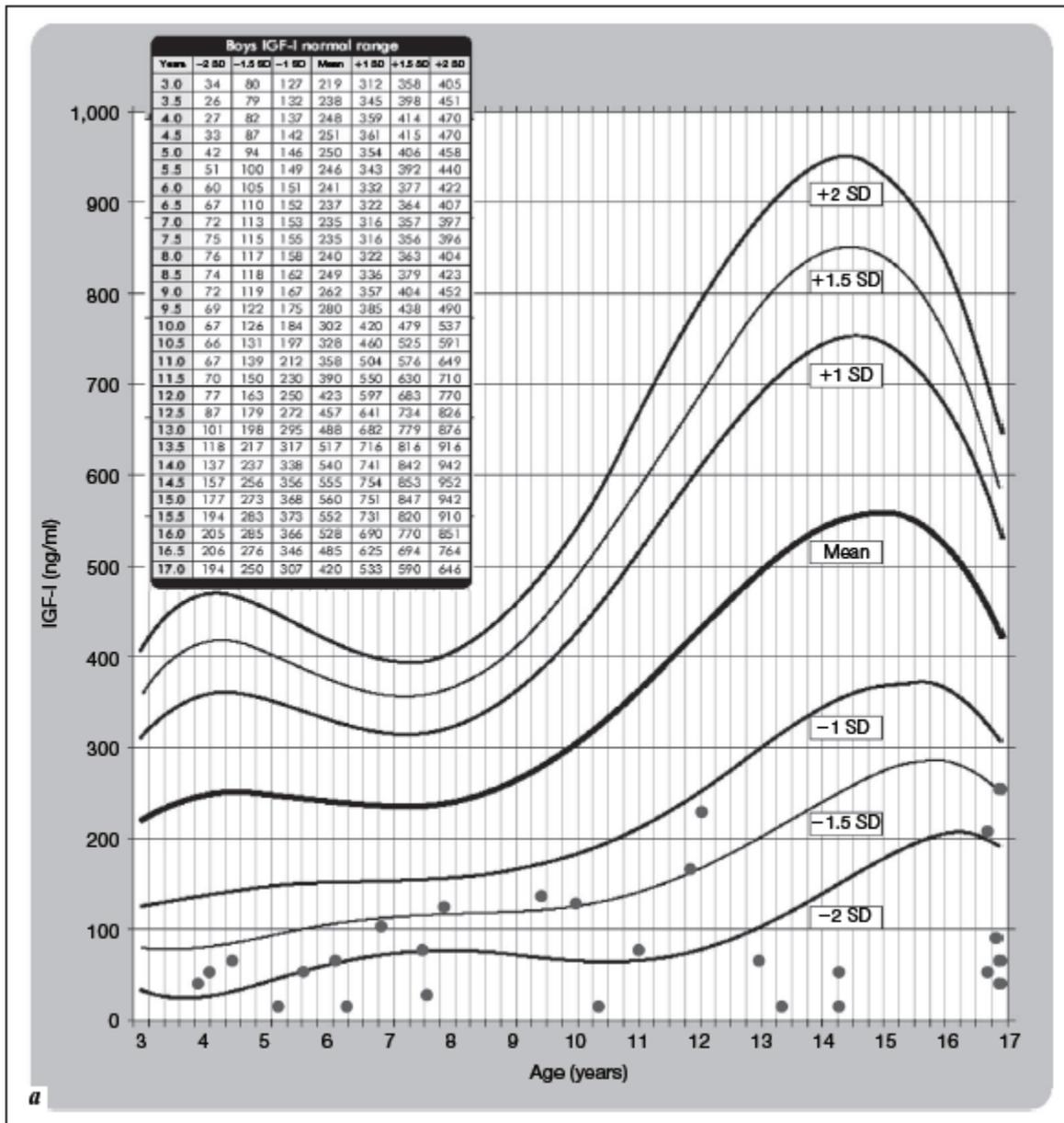


Anexo 6. Percentiles de velocidad de crecimiento en niños de 2 a 20 años de edad

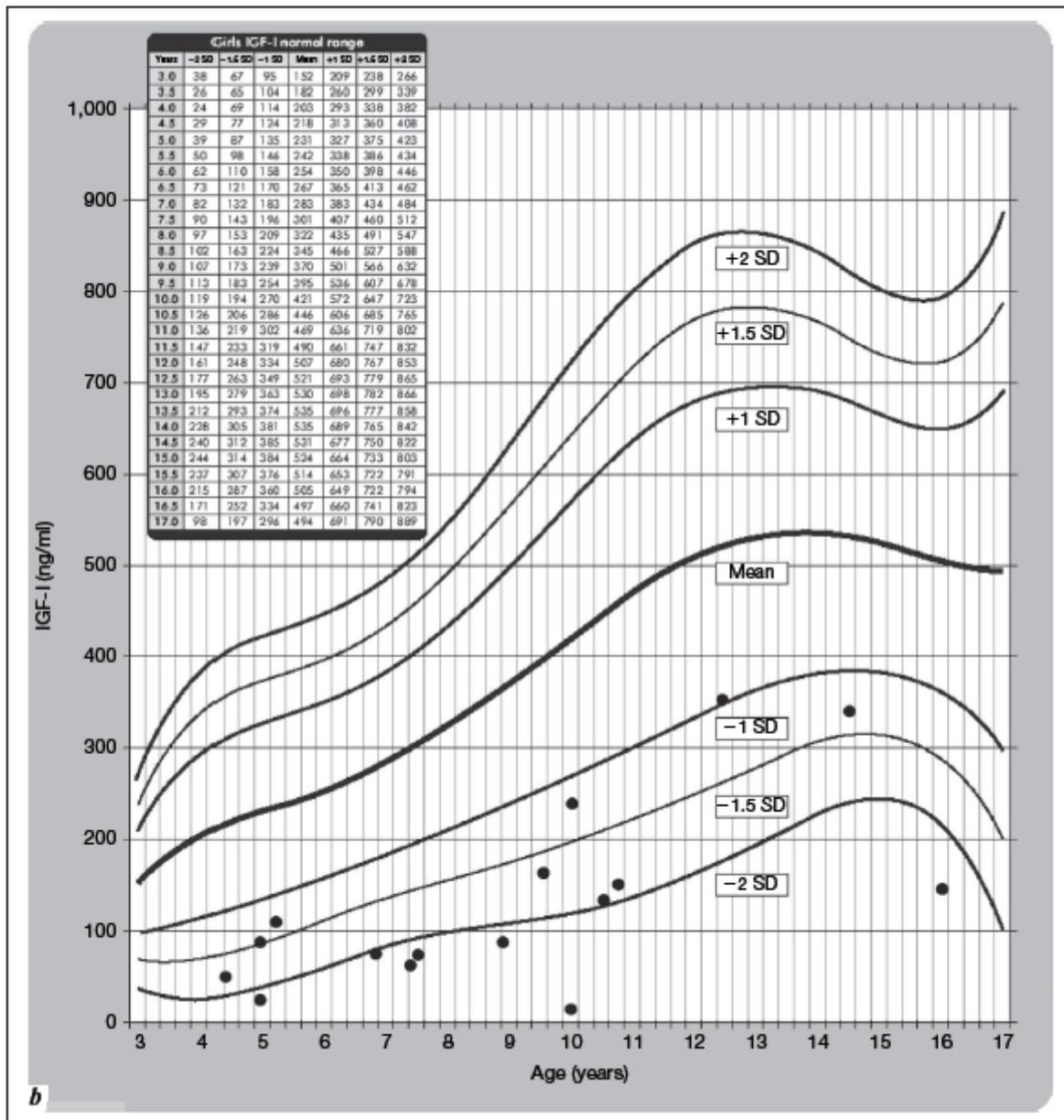
Nombre: _____ Fecha de Nacimiento: _____



Anexo 7. Niveles de IGF-1 en niños de acuerdo a las curvas de referencia estándar



Anexo 8. Niveles de IGF-1 en niñas de acuerdo a las curvas de referencia estándar



Anexo 9. Cronograma de actividades

Actividades	Marzo-Agosto 2018	Septiembre 2018-Mayo 2019	Junio-Septiembre 2019	Octubre 2019	Noviembre-Diciembre 2019	Enero 2020-Febrero 2020
Revisión bibliográfica						
Elaboración de protocolo						
Revisión por el comité						
Recopilación de datos o trabajo de campo						
Codificación, procesamiento y análisis de información						
Entrega del trabajo final y/o publicación de resultados						

Anexo 10. Dictamen de autorizado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1310.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA, CENTRO MEDICO NACIONAL OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA
TELLEZ, GUADALAJARA, JALISCO

Registro COFEPRIS 17 CI 14 039 020
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 14 CEI 011 2017082

FECHA Martes, 15 de octubre de 2019

Dra. ANA LAURA LOPEZ BELTRAN

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título Correlación entre velocidad de crecimiento y valores de IGF-1 en niños con diabetes mellitus tipo 1 de la consulta de endocrinología pediátrica en un hospital de tercer nivel que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2018-1310-066

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. CARLOS EDUARDO PEREZ AVILA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1310