



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Instituto Mexicano Del Seguro Social  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional de Occidente**

**Determinación de la percepción de hipoglucemia con el  
cuestionario de Clarke en pacientes pediátricos con Diabetes  
mellitus en tratamiento con insulina.**

## **TESIS**

**PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN:  
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:  
Dr. Jesús Erick Ávila Ledezma**

**DIRECTOR DE TESIS  
Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano  
CODIRECTOR DE TESIS  
Dra. Ana Laura López Beltrán  
Dra. Rosa Ortega Cortés**



Guadalajara, Jalisco, a de 8 Marzo 2023



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.



GOBIERNO DE  
MÉXICO



DIRECCIÓN DE OPERACIÓN Y EVALUACIÓN  
Unidad de Comunicación Social

## DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

NÚMERO DE REGISTRO  
R-2022-1302-022

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.

DR. JESÚS ERICK ÁVILA LEDEZMA

“DETERMINACIÓN DE LA PERCEPCIÓN DE HIPOGLUCEMIA CON EL  
CUESTIONARIO DE CLARKE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES  
MELLITUS EN TRATAMIENTO CON INSULINA.”

DIRECTOR DE TESIS

DRA. MARTHA ALICIA DELGADILLO RUANO

---

JEFA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DRA. ROSA ORTEGA CORTÉS

---

## IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

### ALUMNO

**Dr. Jesús Erick Ávila Ledezma**

Residente de Endocrinología Pediátrica  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

**Matrícula: 991449763**

**Teléfono: 3310182440**

**Correo electrónico: md.erick.avila@gmail.com**

### DIRECTORA DE TESIS

**Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano**

MNF **Endocrinóloga**. Adscrita al servicio de Endocrinología pediátrica.  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

**Matrícula: 9487646**

**Teléfono: 3331157791**

**Correo: delgadilloruano@yahoo.com**

### CODIRECTORAS DE TESIS

**Dra. Ana Laura López Beltrán**

MNF **Endocrinóloga Pediatra**  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

**Matrícula: 99262923**

**Teléfono: 3316052031**

**Correo: analau78@hotmail.com**

**Dra. Rosa Ortega Cortés**

MNF **Pediatra, Doctora en Ciencias médicas.**  
**Jefatura de la División de Educación en Salud**  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

**Matrícula: 9951873**

**Teléfono: 3333991658**

**Correo: [drarosyortegac@hotmail.com](mailto:drarosyortegac@hotmail.com)**

Mi tesis la dedico a la memoria de mi padre y a la doctora Yunuen Segovia.  
Q. e. p. d.

Quiero agradecer por segunda ocasión a mi madre porque su apoyo incondicional ha sido imperativo para cada logro en mi vida.

A mis dos hermanas que siempre creen en mí.

A mis profesores, la Dra. Alicia Delgadillo, la Dra. Ana Laura López, la Dra. Paola Arroyo, el Dr. Jorge Palomera, y a mi codirectora de tesis la Dra. Rosa Ortega; a todos por su paciencia y conocimientos brindados en este que es mi sueño.

A mis compañeros y amigos.

Gracias a Dios por el regalo de poder cumplir los sueños.

## ÍNDICE

ÍNDICE.....	5
I. RESUMEN .....	7
II. MARCO TEÓRICO .....	11
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
IV. JUSTIFICACIÓN.....	28
V. OBJETIVOS .....	31
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	31
VII. ASPECTOS ÉTICOS .....	36
VIII. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	39
IX. RESULTADOS .....	40
X. DISCUSIÓN .....	44
XI. CONCLUSIÓN.....	44
I. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	46
II. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
III. ANEXOS .....	51

## ABREVIATURAS

**ADA:** *American Diabetes Association*. Asociación Americana de la Diabetes.

**CIIPME:** Centro Interdisciplinario de Investigaciones en Psicología Matemática y Experimental.

**CMNO:** Centro Médico Nacional de Occidente.

**CONICET:** Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.

**DCCT:** *Diabetes Control and Complications Trial*; estudio del control de diabetes y sus complicaciones.

**DM1/2:** Diabetes mellitus tipo 1 y 2, respectivamente.

**DPP-4:** Dipeptidilpeptidasa-4, enzima.

**ECI:** Esquema convencional de insulina.

**EII:** Esquema intensivo de insulina.

**GLP-1:** Péptido similar al glucagón tipo 1

**HbA<sub>1c</sub>:** Hemoglobina glucosilada fracción A<sub>1c</sub>.

**IAH/PAH:** *Impaired awareness of hypoglycemia* / Percepción alterada de hipoglucemia.

**ISPAD:** *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*; Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente.

**UMAE:** Unidad médica de alta especialidad.

## I. RESUMEN

La presente tesis busca determinar los resultados de la aplicación del cuestionario de Clarke de percepción de hipoglucemia en pacientes que viven con diabetes mellitus en tratamiento con insulina. Se trata de un estudio prospectivo, transversal, de pacientes que reciben atención en el servicio de Endocrinología pediátrica de la UMAE Hospital de pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, mediante el cuestionario en su versión en castellano aplicado en conjunto con el padre o tutor del paciente; las variables que se utilizarán son la edad, sexo, nivel control por hemoglobina glucosilada y principalmente su resultado de percepción ante hipoglucemia.

### **Antecedentes**

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos metabólicos que se caracterizan por hiperglucemia, el tratamiento con múltiples dosis de insulina es el estándar de tratamiento para pacientes con diabetes mellitus de tipo 1, y aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con hemoglobina glucosilada igual o mayor a 8.5 %. Este tratamiento está asociado con un incremento triple a cuádruple de incidencia de hipoglucemia, que interfiere con las actividades diarias, siendo un peligro constante para los pacientes y sus familiares a pesar de los avances en tratamiento, y resulta un factor limitante para el óptimo control glucémico y calidad de vida. Los valores debajo de 70 mg/dL son valores de alerta clínica de hipoglucemia; la hipoglucemia seria o clínicamente importante se define en 54 mg/dL, estos niveles pueden llevar a contrarregulación anormal y alteración de autopercepción de la hipoglucemia. Generalmente, si se presentan episodios leves pueden pasar inadvertidos y sin registro de este. En promedio los pacientes con DM presentan 2 episodios a la semana, siendo múltiples a lo largo de la vida.

La percepción alterada de hipoglucemia es un síndrome en el que la habilidad para detectar el inicio de la hipoglucemia se encuentra disminuida o incluso ausente, siendo resultado de adaptaciones fisiológicas intra y extracelulares ante la recurrencia de la hipoglucemia y la respuesta de supervivencia ante subsecuentes exposiciones a niveles bajos de glucosa. Se ha propuesto el término “habitación”, para esta respuesta adaptativa.

Los datos de mortalidad por hipoglucemia varían hasta 7 % y 10 %, en cohortes y registros de diabetes de inicio en la infancia. En agudo, ocurre disfunción cognitiva transitoria, arritmias y algunos estudios han mostrado asociación con riesgo incrementado de epilepsia o disfunción cognitiva en etapas posteriores de la vida.

William Clarke y sus colaboradores, realizaron el primer estudio no laboratorial que evalúa la precisión de la habilidad para reconocer hipoglucemia en pacientes “insulinodependientes”; en el estudio usaron un cuestionario (de Clarke) de ocho preguntas y con las respuestas se clasificaron dos grupos: aquellos con percepción adecuada de hipoglucemia “perceptivo” y aquellos con percepción alterada o “reducida”. Y un tercer grupo intermedio llamado “indeterminado” entre estos dos resultados. Dicho cuestionario cuenta con su versión español (2016) del cuestionario y ya ha sido usado en otros estudios que incluyen adolescentes para usuarios de sensores continuos de glucosa. Clarke ha participado en la elaboración de guías clínicas actuales sobre el tratamiento de diabetes, en las que se incluye identificar la hipoglucemia inadvertida o episodios de hipoglucemia severa, ya sea para reevaluar el tratamiento o incrementar las metas de glucosa para evitar estrictamente la hipoglucemia por varias (dos a tres) semanas con el fin de revertir la percepción alterada y con ello el riesgo de episodios futuros de hipoglucemia.

#### **Objetivo General:**

- Determinar la percepción de hipoglucemia con el cuestionario de Clarke en pacientes pediátricos con Diabetes mellitus en tratamiento con insulina.

#### **Objetivos Específicos:**

- Estimar la prevalencia de percepción alterada, percepción normal y percepción indeterminada de hipoglucemia en pacientes pediátricos.
- Determinar el porcentaje de pacientes con puntaje de percepción alterada con control de la enfermedad.
- Determinar el promedio de edad en los tres tipos de percepción de hipoglucemia.

- Determinar el promedio de percepción en los tres tipos de percepción de hipoglucemia de acuerdo a sexo.
- Identificar el porcentaje de percepción alterada de hipoglucemia entre pacientes con diabetes mellitus.

**Material y métodos:**

Se trata de un estudio descriptivo transversal, en pacientes que reciben atención en el Servicio de endocrinología en la Unidad Médica de Alta Especialidad, "Hospital de Pediatría", Centro Médico Nacional de Occidente en el mes febrero 2022 con diagnóstico de diabetes mellitus ya sea tipo 1 o tipo 2, en tratamiento con insulina y tengan más de 8 años de edad, utilizando un cuestionario de ocho preguntas, llamado de Clarke, para evaluar la percepción de hipoglucemia, que se aplicará en consulta u hospitalización.

Para la muestra se calculó una "n" mínima de 67 pacientes. Las variables por utilizar son la edad, sexo, nivel de control de la enfermedad (mediante hemoglobina glucosilada) y el tipo de percepción de hipoglucemia.

Para el desarrollo de trabajo de investigación se aplicará una encuesta al final de la consulta o durante su estancia en caso de pacientes hospitalizados, previo a asentimiento y firma de consentimiento para menores, se revisarán los resultados de hemoglobina glucosilada con los que acuden o se solicitan de manera rutinaria, el resto de datos sociodemográficos se obtienen durante la atención.

Refiriéndose al análisis estadístico, en las variables que son cuantitativas se realizara un análisis de normalidad. Las variables que sigan distribución normal se describirán mediante media, medidas de tendencia central y dispersión. Tal como media y desviación estándar en curva simétrica o medianas y rangos en curva no simétrica.

Las variables cualitativas se describirán con frecuencias o porcentajes. Se utilizará el programa estadístico IBM SPSS para Windows versión 25.

**Recursos e infraestructura:** Se requiere de material de papelería y cómputo, provistos por los participantes en el desarrollo del proyecto e infraestructura propia de la unidad. No requiere financiamiento adicional de la institución.

**Experiencia del grupo:** Los participantes del proyecto de investigación cuentan con amplios conocimiento y experiencia en la asesoría de proyectos, publicaciones en revistas científicas.

**Tiempo a desarrollarse: Enero 2022 – Marzo 2023.**

## II. MARCO TEÓRICO

### ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos metabólicos que se caracterizan por hiperglucemia, ya sea debido a defectos de secreción (principalmente tipo 1) o la acción de la insulina (tipo 2) o una mezcla de ambas, según la Asociación Americana de Diabetes (ADA). Siendo la DM tipo 1 la más frecuente en la juventud, seguida de la DM tipo 2 (1)

La diabetes mellitus tipo 1 es más frecuente en la raza blanca y tiende a presentarse con poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Las características de síndrome metabólico son raras a menos que haya una obesidad importante. Hasta el 50 % de los casos inician con cetoacidosis diabética; 45 % de los niños presentan diabetes tipo 1 antes de los 10 años, pero hay dos picos de presentación, el primero de los 4 a 6 años y el segundo de los 10 a 14 años.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) debe considerarse en jóvenes alrededor de la pubertad con obesidad, una historia familiar de DM2, características de síndrome metabólico, y autoanticuerpos pancreáticos ausentes. La poliuria y polidipsia se encuentra en el 67 % al momento de presentación, mientras que un tercio son diagnosticados en el cribado de rutina, asintomáticos con sobrepeso/obesidad. En este tipo la cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar hiperglucémico está presente al diagnóstico en 6-11 % y 2 %, respectivamente. La media de presentación es de 13 años y medio, que coincide con el estirón puberal y la resistencia fisiológica a la insulina, siendo así una presentación más temprana en niñas por el inicio fisiológico de la pubertad (2)

Actualmente el tratamiento (esquema) intensivo con múltiples dosis de insulina (EEI) es el estándar de tratamiento para pacientes con diabetes mellitus de tipo 1, y aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con hemoglobina glucosilada igual o mayor a 8.5%.

Dicho tratamiento no está libre de efectos secundarios; uno de los más importantes es la asociación con un incremento triple a cuádruple de incidencia de hipoglucemia. De hecho, es el principal efecto secundario de este tratamiento y un obstáculo para la implementación y control de los pacientes que viven con diabetes mellitus tipo 1 y puede ocurrir en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando el tratamiento incluye insulina o sulfonilureas (3)

La hipoglucemia se trata de una complicación iatrogénica común, definida en un paciente que vive con diabetes mellitus como todos aquellos episodios de glucosa plasmática que son suficientemente bajos para ocasionar síntomas y/o signos que exponen al individuo a daño potencial (3) Al interferir con las actividades diarias, la hipoglucemia es un peligro constante para los pacientes y sus familiares a pesar de los avances en tratamiento. La hipoglucemia continúa siendo un factor limitante para lograr un óptimo control glucémico además de afectar la calidad de vida (4)

Los umbrales para mostrar sintomatología de hipoglucemia son más bajos, es decir, mayor glucemia, en pacientes con buen control de diabetes y tienen umbral más alto aquellos con diabetes mal controlada. Por lo que es difícil establecer un valor numérico, pero es imprescindible identificar y registrar dichos eventos por sus efectos dañinos a corto y largo plazo. Las definiciones numéricas están elaboradas para guiar al clínico y al registro, basándose en

valores de glucosa detectados por automonitoreo de glucosa, monitoreo continuo de glucosa o glucosa por de medición de laboratorio (3).

Los valores debajo de 70 mg/dL ( $\leq 3.9$  mmol/L) son valores de *alerta clínica de hipoglucemia*, y se utilizan para identificar y tratar hipoglucemia en el niño que vive con diabetes porque los niveles de glucosa pueden continuar disminuyendo. La *hipoglucemia seria o clínicamente importante* se define en 54 mg/dL ( $\leq 3.0$  mmol/L), estos niveles pueden llevar a contrarregulación anormal y alteración de autopercepción de hipoglucemia, presentando disfunción en la cognición y síntomas neurogénicos, dichos niveles deben ser registrados y reportados para las intervenciones y ensayos clínicos, según recomendaciones de la *American Diabetes Association (ADA)* que se tomaron en conjunto con la asociación Europea para el Estudio de Diabetes (5,6). La *hipoglucemia severa* se define como un evento asociado a alteración cognitiva severa como coma o convulsiones que requiere asistencia externa por otra persona para administrar medidas de rescate, ya sea carbohidratos, glucagón o alguna otra acción correctiva; esta definición continúa siendo la misma para hipoglucemia severa en adultos de la ADA en su más reciente actualización (7). Dicha definición expandida ya se ha utilizado antes en estudios observacionales (8–10), y permite completar registros para ensayos clínicos de manera uniforme, en lugar de clasificarlo solo con convulsión y/o coma. En el caso de los niños pequeños que requieren asistencia para corregir hipoglucemia incluso leve, el evento requiere asistencia por el cuidador y médico por la presencia de disfunción cognitiva inducida por hipoglucemia. También existe un subgrupo como *coma hipoglucémico* siendo aquel que presenta *per se* coma o convulsión con hipoglucemia que requiere tratamiento parenteral. Debiendo clasificarse y

registrarse así independiente por ser inequívocos y significativos para motivos de resultados de estudios.

Resulta difícil dar una cifra de incidencia exacta de hipoglucemia, pero la hipoglucemia leve es común. Generalmente, si se presentan episodios leves pueden pasar inadvertidos y sin registro de este. En promedio se presentan 2 episodios a la semana con múltiples episodios a lo largo de la vida. Recordar episodios de hipoglucemia severa puede ser difícil a pesar de las definiciones.

El “Diabetes Control and Complications Trial DDCT” es uno de los más grandes estudios diseñados para probar hipótesis sobre los niveles glucosa con tratamiento intensivo y convencional de insulina y el desarrollo de complicaciones, ellos encontraron que a pesar de que se logró mejor control glucémico y reducción de complicaciones, con el esquema intensivo versus convencional, hubo un incremento de 3 veces mayor riesgo de hipoglucemia con el tratamiento intensivo. Resultó que la incidencia de hipoglucemia que requirió asistencia fue de 61 por 100 pacientes año para esquema intensivo versus 19 por 100 pacientes año con esquema convencional, con incidencia de coma y convulsiones por 16 por 100 pacientes año y 5 por 100 pacientes años, respectivamente (11). En un estudio de Australia se encontró incidencia de 16.6 por 100 pacientes año (12), y en Colorado 19 por 100 pacientes año (13). Desde luego, estos valores de hipoglucemia severa se asocian con menores valores de hemoglobina glucosilada, un parámetro utilizado para el control de Diabetes mellitus. La previa asociación de Hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) e hipoglucemia severa, no es un factor fuerte de predicción en pacientes jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 (10). Otros estudios han evaluado la variabilidad

geográfica de la incidencia de hipoglucemia siendo Latinoamérica la más alta con 10.8 eventos por paciente año (14).

La hipoglucemia se acompaña de signos y síntomas de activación adrenérgica y disfunción neurológica por la neuroglucopenia, que es la privación de glucosa a nivel cerebral. Dichos signos y síntomas se listan en la Tabla 1.

### **Signos y síntomas autonómicos**

Temblor/Inestabilidad

Diaforesis

Palpitaciones

Palidez

### **Signos y síntomas neuroglucopénicos**

Pobre concentración

Visión borrosa o doble

Percepción alterada del color

Dificultad para escuchar

Arrastre de lengua al hablar

Confusión y juicio alterado

Alteración de la memoria a corto plazo

Mareo y marcha inestable

Pérdida de conciencia

Convulsión y coma

### **Signos y síntomas del comportamiento**

Irritabilidad

Comportamiento errático

Agitación

Pesadillas

Llanto inconsolable

### **Signos y síntomas no específicos**

Hambre

Cefalea

Náusea

Cansancio

**Tabla 1. Signos y síntomas de hipoglucemia.** Adaptado de Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, et al. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19 (Suppl. 27):178–192.*

En pacientes sin diabetes la respuesta endógena de secreción de insulina ante hipoglucemia se suprime por hormonas contrarreguladoras como glucagón, adrenalina y epinefrina, pero en pacientes con diabetes las respuestas de glucagón por hipoglucemia inducida por insulina están casi completamente perdidas en pacientes desde los 12 meses a los 5 años del inicio de la enfermedad y son dependientes de respuesta de adrenalina para suprimir el efecto hipoglucemiante de la insulina (15).

La percepción alterada de hipoglucemia (PAH, *Impaired awareness of hypoglycemia*, IAH por sus siglas en inglés), es un síndrome en el que la habilidad para detectar el inicio de la hipoglucemia se encuentra disminuido o incluso ausente (16). Se ha encontrado un cambio en la proporción de afección en niños y adolescentes, donde se había reportado desde 19-37 % (17), 33 % en el año 2002, y más recientemente en 2015 de 21 % (18).

Esta afección se relaciona con disminución del umbral para la contrarregulación por hormonas y el inicio de sintomatología. Uno de los mecanismos implicados es una disminución de 2 a 3 veces de las respuestas de adrenalina y su respectiva alteración para presentar síntomas clínicos adrenérgicos (19), ya que estos síntomas preceden a los de neuroglucopenia los pacientes son menos propensos a tomar medidas de corrección de niveles de glucosa, prolongado la hipoglucemia en segunda instancia por dicha neuroglucopenia, con riesgo de presentar riesgo de crisis a las 2 a 4 horas si no se reconoce. (20). De acuerdo con un estudio los pacientes con percepción alterada de hipoglucemia tienen 6 veces más episodios de hipoglucemia severa (21) Los umbrales de glucemia para la activación de signos y síntomas de índole autonómico están relacionados con el estrecho control glucémico,

antecedentes de hipoglucemia, antecedente de actividad física de moderada intensidad y durante el sueño (22). En comparación los síntomas de neuroglucopenia parecen no variar mucho con el nivel de control glucémico o el antecedente de hipoglucemia (23).

No se trata de un fenómeno del “todo o nada”, sino que refleja varios grados de percepción alterada y puede variar en un mismo individuo. Se propone como un resultado de adaptaciones fisiológicas intra y extracelulares ante la recurrencia de la hipoglucemia y la respuesta de supervivencia ante subsecuentes exposiciones a niveles bajos de glucosa (24).

Se ha propuesto el término “habitación”, para esta respuesta adaptativa (25). Existe evidencia de que la percepción alterada de hipoglucemia puede revertirse evitando la hipoglucemia por 2 a 3 semanas, aunque esto es difícil de cumplir. Al momento la educación, y los avances tecnológicos como el monitoreo de glucosa, o bomba de insulina con suspensión de bolo han reducido la exposición a hipoglucemia (26).

Existen varios factores precipitantes para presentar hipoglucemia, lo más frecuente es la discordancia entre comida consumida e insulina administrada, pobre entendimiento de tipos de insulina, tiempo de acción o administración accidental, pobre ingesta de alimentos, saltarse comidas, ejercicio o ingesta de alcohol, o incluso autoadministración inadvertida. También se puede presentar en comorbilidades como enfermedad celiaca, enfermedad de Addison, hipotiroidismo o distrés psicológico o trastornos de la alimentación o afectivos. La hipoglucemia severa, tiene factores de riesgo que incluyen la edad, a menor por falta de comunicación de las necesidades, defectos de la contrarregulación hormonal, y la pérdida de regulación de respuesta a glucagón que ocurre cerca del momento diagnóstico, junto con los precipitantes más importantes

como una dosis excesiva de insulina, saltarse comidas, ejercicio, secretagogos de insulina (medicamentos como sulfonilureas, glinidas, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4, agonistas de GLP-1, sueño y la ingesta de alcohol en adolescentes. La hemoglobina glucosilada parecía que era un factor de riesgo pero ya no se observa en evaluaciones contemporánea. Sobre factores de riesgo para la percepción alterada de hipoglucemia, *per se*, se sabe poco, pero se ha encontrado que además de tener el diagnóstico de diabetes mellitus, el evento de hipoglucemia severa previa, a menor edad (3) Sin embargo en estudios recientes la edad de los participantes, los niveles de HbA<sub>1c</sub>, sexo, y el régimen de insulina no se relacionan al estado de percepción (27)

Los pacientes, padres y clínicos presentan interés o preocupación sobre el riesgo de hipoglucemia con el tratamiento con insulina en diabetes mellitus. La hipoglucemia causa morbilidad física y psicosocial con episodios severos potencialmente letales haciendo que algunos pacientes teman los síntomas asociados a episodios de hipoglucemia aunque esta sea leve, así como las consecuencias de hipoglucemia severa, causando convulsiones o pérdida de la conciencia. La ansiedad que genera esta puede ser tanta como aquella causada por las complicaciones a largo plazo de la diabetes mellitus (4). Pudiendo resultar en pacientes que incrementan intencionadamente su glucemia para evitar la hipoglucemia, lo cual se ha descrito en niños y adolescentes (28)

De acuerdo con las metas de tratamiento por la ISPAD 2022 y ADA 2023(29), hace énfasis en individualizar la glucosa sérica y las metas glucemias para niños, adolescente y adultos jóvenes, con una meta de control definida en <7.0 % de hemoglobina glucosilada, sin embargo, la individualización se enfoca a lograr la menor cifra de hemoglobina glucosilada sin la exposición a

hipoglucemia severa aunado a una buena calidad de vida. Incluso en pacientes con hipoglucemia inadvertida podría considerarse apropiado tener niveles de HbA<sub>1c</sub> de 7.5 % (30,31).

Los datos de mortalidad por hipoglucemia son variados, su causalidad se asocia a inducción de arritmias por ser las hipoglucemias arritmogénicas, así como muerte cerebral primaria secundaria a hipoglucemias prolongadas y profundas. (32,33) en el periodo pre y post *Diabetes Control and Complications Trial* se asignó hipoglucemia como causa de muerte en un 4 %, variando entre dicha cifra 7 % y 10 %, en cohortes y registros de diabetes de inicio en la infancia. Las causa directa de muerte por hipoglucemia es difícil de establecer al momento del deceso, mayormente se basa en juicio clínico y certificados de defunción. En el síndrome de “muerte de cama”, asociada en un 15 % de muertes en hombres ≤40 años con diabetes (34), se ha postulado como secundaria a prolongación del intervalo QT cardiaco por varios factores, entre ellos la hipoglucemia aguda. (35)

De su morbilidad se ha estudiado la relación consistente entre el inicio temprano de diabetes y una peor función cognitiva, se asume por los investigadores que la hipoglucemia un rol crítico en el desarrollo de disfunción cerebral (36). En contraste, en el estudio de seguimiento *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (37) donde la función cognitiva no se disminuyó en un periodo extendido de tiempo en la cohorte más joven de pacientes. En agudo, ocurre disfunción cognitiva transitoria, y algunos estudios han mostrado asociación con riesgo incrementado de epilepsia en etapas posteriores de la vida (38,39)

En 1995, William Clarke y sus colaboradores, realizaron un estudio prospectivo sobre la frecuencia de hipoglucemia y sus síntomas asociados, en el participaron un total 78 pacientes adultos, “insulinodependientes” (como se clasificaba entonces), con una duración de diabetes promedio de 19.3 años, dividido en dos evaluaciones cada 6 meses. Esto incluía reportes de frecuencia y severidad de hipoglucemia, síntomas asociados a esta, y una prueba de estimación de sintomatología/glucemia en dispositivo electrónico. Los diarios de registro de episodios de hipoglucemia se valoraban junto con Hemoglobina glucosilada fracción A1 en cada evaluación, y realizando cuestionarios sobre percepción de hipoglucemia. Siendo el primer estudio no laboratorial que evalúa la precisión de la habilidad para reconocer hipoglucemia en pacientes “insulinodependientes” (40)

En sus resultados describen que 50% de los pacientes se declaran con percepción reducida de hipoglucemia (“sujetos con percepción reducida”). Sin encontrar diferencias en cuanto a edad, sexo, duración de la enfermedad, dosis de insulina o hemoglobina glucosilada. Los sujetos con percepción reducida fueron significativamente menos precisos en detectar hipoglucemia ( $33.2 \pm 47\%$  vs.  $47.6 \pm 50\%$ ;  $p=0.001$ ) y tuvieron menos síntomas autonómicos ( $0.41 \pm 0.82$  vs.  $1.08 \pm 1.22$ ;  $p=0.006$ ) y síntomas neuroglucopénicos ( $0.44 \pm 0.85$  vs.  $1.18 \pm 1.32$   $p= 0.004$ ) por sujeto. Con más eventos de hipoglucemia “moderada” y “severas”, (definidas en ese entonces como letargo, confusión o requerir asistencia para el tratamiento, y estado de inconciencia, convulsiones o que requiera glucagón o glucosa intravenosa, respectivamente, lo que hoy se considera severa).

Dependiendo de las respuestas a 8 preguntas en el cuestionario (de Clarke), fueron clasificados en dos grupos: aquellos con percepción de hipoglucemia “perceptivo” y aquellos con percepción reducida. Cuatro o más respuestas marcadas como “R”, indican percepción reducida, mientras que dos o menos respuestas R, clasificaban como perceptivo. Siendo tres un resultado indeterminado. La asignación usando estos criterios fueron comparados con la última pregunta del cuestionario, “¿Hasta qué punto puede decir por sus síntomas que su azúcar en sangre es bajo?”(41), calificando en, nunca, casi nunca, algunas veces, casi siempre o siempre. Y el acuerdo de categorización por los dos métodos fue demostrado por chi cuadrada = 40.29 ,  $p < 0.0001$ , para evaluar su confiabilidad.

Los síntomas se consideraron significativos para los sujetos si calificaban el síntoma en particular como “casi siempre” o “siempre”. Además en sus características demográficas se incluyeron: edad en años, duración de la enfermedad en años, dosis de insulina en unidades al día, porcentaje de hemoglobina glucosilada, y los datos de su análisis prospectivo con síntomas autonómicos por sujeto (n), y síntomas neuroglucopénicos por sujeto (n), y la detección de hipoglucemia  $<70$  mg/dL.

Existen otros cuestionarios para evaluar la percepción de hipoglucemia como el de Gold(42), que clasifica de la misma manera a los individuos como “percepción alterada de hipoglucemia” cuando obtienen cuatro puntos en la escala, “percepción normal de hipoglucemia” cuando tienen 2 o menos puntos, y el “estado indeterminado de percepción” con puntaje de 3 (43). Y el cuestionario de Pedersen-Bjergaard(44) que les pide a los individuos que reportes si reconocen los síntomas durante los eventos de hipoglucemia, y

basado en la respuesta, el estado de percepción se categoriza como “normal”, “percepción alterada” e “Inadvertido”.

Un trabajo español de 2013, y disponible en línea desde 2016, realizó un análisis psicométrico de las versiones español y catalán del cuestionario de percepción de hipoglucemia de Clarke et al., evaluado en 140 pacientes con Diabetes tipo 1; Se encontró un coeficiente  $\alpha$  de Cronbach para la consistencia interna de 0.75, y de correlación para la fiabilidad *test-retest* de  $r = 0.81$  y una correlación de la puntuación del cuestionario con la frecuencia de hipoglucemias no graves y graves de  $r = 0,47$  y  $r = 0,77$ , respectivamente. 20 pacientes tuvieron infusión subcutánea de insulina lo que redujo eventos de hipoglucemia no graves/semana y de hipoglucemia grave/año, asociado una mejora de la percepción de hipoglucemia, es decir menores puntajes en el cuestionario de test de Clarke et al. (de 5.45 [1.19] a 1.60 [2.03]). (41)

El cuestionario se muestra a continuación:

**1. Escoja la categoría que mejor le describe (solo una)**

- a. Siempre tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo
- b. Algunas veces tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo
- c. Ya no tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo

**2. ¿Ha perdido alguno de los síntomas que solía presentar ante una bajada de azúcar (hipoglucemia)?**

- a) Sí
- b) No

**3. En los últimos 6 meses, ¿con qué frecuencia ha tenido episodios de HIPOGLUCEMIA GRAVE SIN PÉRDIDA DE CONOCIMIENTO? (episodios en los que se ha sentido confundido, desorientado, cansado y sin posibilidad de tratar usted mismo la situación de hipoglucemia)**

- a) Nunca
- b) Una/2 veces
- c) Una vez cada 2 meses
- d) Una vez al mes
- e) Más de una vez al mes

**4. En el último año, ¿con qué frecuencia ha tenido episodios de HIPOGLUCEMIA GRAVE CON PÉRDIDA DE CONOCIMIENTO? (episodios acompañados de pérdida de conciencia o convulsiones que hayan requerido la administración de glucagón o glucosa intravenosa)**

- a) Nunca
- b) Una vez
- c) 2 veces
- d) 3 veces
- e) 5 veces
- f) 6 veces
- g) 7 veces
- h) 8 veces
- i) 9 veces
- j) 10 veces
- k) 11 veces
- l) 12 veces o más

**5. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido lecturas inferiores a 70 mg/dl con síntomas?**

- a) Nunca
- b) De una a 3 veces
- c) 2 o 3 veces/semana
- d) 4 o 5 veces/semana
- e) Casi cada día

**6. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido lecturas inferiores a 70 mg/dl sin síntomas?**

- a) Nunca
- b) De una a 3 veces
- c) 2 o 3 veces/semana
- d) 4 o 5 veces/semana
- e) Casi cada día

**7. ¿Hasta cuánto ha de bajar su azúcar en sangre para notar síntomas?**

- a) 60-69 mg/dl
- b) 50-59 mg/dl
- c) 40-49 mg/dl
- d) Inferior a 40 mg/dl

**8. ¿Hasta qué punto puede decir por sus síntomas que su azúcar en**

**sangre es bajo?**

- a) Nunca
- b) Casi nunca
- c) Algunas veces
- d) Casi siempre
- e) Siempre

**El cuestionario de Clarke versión en español.** Tomado de Jansa M, Quirós C, Giménez M, Vidal M, Galindo M, Conget I. Análisis psicométrico de las versiones en lengua castellana y catalana de un cuestionario de percepción de la hipoglucemia. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:440–444.

En el artículo original de Clarke (40), se utilizaba la letra R para asignar un valor de “Reducción” de la percepción de hipoglucemia, se retoma dicha letra en la revisión al español (41) para el cálculo de puntaje como se muestra en la Tabla 2:

**Cálculo de puntaje**

**Pregunta 1, b o c = R**

**Pregunta 2, a = R**

**Pregunta 3, b, c, d, e (cualquiera) = R**

**Pregunta 4, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l (cualquiera) = R**

**Preguntas 5 y 6, si la Pregunta 5 < respuesta de la Pregunta 6 = R**

**Pregunta 7, c o d = R**

**Pregunta 8, a, b o c = R**

**La suma total de respuestas R, determina el nivel de percepción de hipoglucemia por paciente:**

**1-2 R = Percepción normal**

**3 R = Percepción indeterminada**

**>3 R = Percepción Reducida de un episodio de hipoglucemia**

**Tabla #2 Cálculo del puntaje de Clarke.** Traducido de Jansa M, Quirós C, Giménez M, Vidal M, Galindo M, Conget I. Análisis psicométrico de las versiones en lengua castellana y catalana de un cuestionario de percepción de la hipoglucemia. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:440–444.

Sobre el uso del *test* de Clarke en su versión castellano, en un estudio de 2019, (45) donde el objetivo era analizar la repercusión de la tecnología *SmartGuard* (que suspende automáticamente la administración de insulina subcutánea) sobre los eventos de hipoglucemia, se utilizó el cuestionario en su versión en castellano a niños y adolescentes, el estudio inicial incluyó con 32 pacientes de  $12.16 \pm 3.34$  años con DM1 de  $7.61 \pm 4.09$  años de evolución, y el test fue contestado de manera conjunta por padres y pacientes de 8-18 años por  $n = 22$

pacientes. Aunque esperaban encontrar mejoría en la percepción con dicha tecnología, los autores creen que un mayor tamaño muestral pudo revelar resultados diferentes.

En similitud para dichos rango de edad, el Centro Interdisciplinario de Investigaciones en Psicología Matemática y Experimental (CIIPME) y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), en su estudio “Predictores de la Comprensión Lectora en Niños y Adolescentes: El papel de la Edad, el Sexo y las Funciones Ejecutivas.”, evaluó funciones ejecutivas como la comprensión y fluidez lectora en grupos de niños/adolescentes de 8-10 años, 11-12 años, 13-15 años, encontrando que el grupo 9 a 10 años de edad tienen mejor fluidez lectora que las niñas, pero a medida que aumenta la edad (11-12 y 13-15 años), las diferencias en la fluidez lectora se evidencian a favor de las niñas y sugiriendo que el progreso de la comprensión no termina en esa edad. Este rango de edad (9-15 años) ya ha sido analizado previamente para conocer la influencia de las funciones ejecutivas en la lectura de los niños. (46)

Sobre el porcentaje de individuos que obtienen la puntuación alterada en el cuestionario de Clarke (41) encontraron que previo al uso de infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), es decir con múltiples dosis de insulina diaria, 19 de 20 pacientes (95 %) tuvieron percepción alterada a la hipoglucemia (puntaje medio de 5.45), solo un paciente fue clasificado como percepción indeterminada, y posterior al uso de la infusión de insulina subcutánea, se redujo la percepción alterada a una media de 3.7, 2.74 y 1.6, a los 6, 12 y 24 meses, respectivamente. Lo que cambió el número de pacientes con percepción alterada a solo 3 de 20 pacientes (15 %).

En el caso de Buitrago en el estudio de los 22 pacientes, que utilizaban monitoreo continuo de glucosa, y posteriormente tecnología *SmartGuard*,

completaron el cuestionario de Clarke, y se evidenció que 7 de los pacientes (31 %) que al comenzar el estudio tenían hipoglucemias inadvertidas (con una puntuación  $\geq 4$ ), 2 participantes después percibieron las hipoglucemias adecuadamente (puntaje  $< 4$ ). Sin embargo, dos pacientes que inicialmente percibían adecuadamente las hipoglucemias obtuvieron una puntuación anormal al finalizar el estudio.

Cabe destacar que en el estudio original, Clark et al. clasificaron por grupos de Percepción reducida y percepción adecuada basada en el test, siendo cada grupo un 50 % del total de la muestra para compararlos entre ellos, no fue como tal un objetivo del estudio determinar el porcentaje al aplicar el cuestionario de percepción reducida, sino una manera de equiparar grupos y con base en ello comparar la severidad y número y tipo de síntomas de hipoglucemia con los niveles de glucometría en un dispositivo electrónico.

El tratamiento preferido para individuos sin alteración del estado de conciencia es la administración de 15-20 g de carbohidratos por boca en hipoglucemia  $\leq 70$  mg/dL y quince minutos después del tratamiento, si continua la hipoglucemia el tratamiento debe repetirse. Una vez que se encuentra en niveles de normalidad, el individuo debe consumir una comida o colación para prevenir la recurrencia de hipoglucemia.

Idealmente, se debe prescribir glucagón, la hormona contrarreguladora de la insulina, para aquellos pacientes que tienen riesgo incrementado con hipoglucemia severa  $< 54$  mg/dL. Los cuidadores, el personal escolar o miembros de la familia, deben saber cómo y cuándo administrarlo, para aquellos casos en los que el individuo es incapaz de consumir los

carbohidratos por vía oral. El uso de este medicamento no está limitado a los profesionales de la salud.

La hipoglucemia desapercibida o uno o más episodios de hipoglucemia severa deben replantear o reevaluar el régimen de tratamiento, incluso incrementar las metas de glucosa para evitar estrictamente la hipoglucemia por varias semanas para revertir la percepción alterada y con ello el riesgo de episodios futuros de hipoglucemia.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los eventos de hipoglucemia pueden causar compromiso del individuo en áreas como la académica, social y actividad física, que genera ansiedad y suspensión de actividades de la vida cotidiana, con peor calidad de vida y del sueño en general tanto para pacientes como padres (38). El miedo a la hipoglucemia es un problema para pacientes, familia y médicos porque obliga a pacientes a aceptar niveles de glucosa altos por motivo de evitar hipoglucemias, llevando a un mal control de la enfermedad (39).

Clarke, uno de los autores del cuestionario para percepción de hipoglucemia, también participó en 2009 para el *Compendium ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines*, donde las metas de glucosa sanguínea incluyen un ajuste hacia el alza en pacientes con hipoglucemia recurrente y/o hipoglucemia inadvertida, y como recomendación final del artículo se sugiere que los padres y los pacientes reciban educación para contactar a su médico tratante si se documenta hipoglucemia sin síntomas o si presenta síntomas de neurogluopenia ejemplificando la hipoglucemia desapercibida (40).

En la guía *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes*, recomienda que la determinación de percepción de hipoglucemia debe ser un componente rutinario de revisión clínica (3) También se incluye en su más reciente actualización en 2022, la modificación de metas de glucosa en hipoglucemia inadvertida o escenarios donde no se disponga de monitoreo continuo de glucosa (31) Por lo que el uso de una herramienta como el cuestionario de Clarke en pediatría sería de utilidad para ese cribado, eso lleva a la pregunta de investigación: ¿Cuál es la percepción de hipoglucemia mediante el cuestionario de Clarke en pacientes pediátricos con Diabetes mellitus en tratamiento con insulina?

#### IV. JUSTIFICACIÓN

**MAGNITUD:** La diabetes mellitus es la segunda causa de mortalidad en México según la Federación Mexicana de Diabetes con datos del INEGI 2016, y los datos de 2017 determinan un aproximado de 800 000 menores de 18 años con diabetes en nuestro país. Al considerar que el promedio de hemoglobina glucosilada es del 9.2 % en el IMSS, independientemente de ser tipo DM1 o DM2, requerirían tratamiento con insulina. De estos se prefiere el uso de esquema intensivo de insulina, y como se mencionó anteriormente hasta 95 % pueden presentar percepción alterada de hipoglucemia, la complicación aguda más frecuente en el tratamiento de estos pacientes. En pacientes con DM2 tratados con insulina se estima de un 8-9.8 % tienen hipoglucemias desapercibidas, pero una incidencia de hipoglucemia de 9 a 17 veces más que aquellos con percepción normal de hipoglucemia.

**TRASCENDENCIA:** El control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus requiere una estrecha monitorización de la glucosa, y en aquellos pacientes tratados con insulina, la complicación aguda más frecuente es la hipoglucemia, misma que impacta directamente en un riesgo incrementado de disfunción cognitiva, cambios estructurales cerebrales, y menos desarrollo de funciones mentales a futuro y problemas de comportamiento, contrastando con los que no presentan percepción alterada. Realizar un cribado de la percepción ayuda directamente a replantear el tratamiento médico, el cambio de metas de control glucémico y desarrollo de estrategias orientadas a paciente.

**VULNERABILIDAD:** Uno de los potenciales problemas que se pudieran presentar es la falta de comprensión lectora de las preguntas que integra el cuestionar de Clarke, si bien está aprobada su versión en castellano, no se ha determinado una edad de realización, bajo la premisa de que el desarrollo de comprensión lectora en niños y adolescentes se refuerza a partir de los 8 años de edad, el cuestionario se aplicara en una edad igual o superior a esa y en conjunto con el familiar o tutor acompañante(s). Como investigador me mantendré a las órdenes del paciente y tutor para aclarar cualquier duda, pregunta, sugerencia o comentario.

**FACTIBILIDAD:** La Unidad Médica de Alta Especialidad - Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente es una unidad de referencia, que cuenta con el servicio de Endocrinología pediátrica donde se da atención a pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, Con un total de consultas por DM de 781 y 734, en 2018 y 2019, respectivamente, se espera el número de pacientes será suficiente para la muestra requerida. No son requeridos

reactivos o exámenes adicionales para el estudio, los que se utilizarán en la recolección de datos son los mismos que se solicitan en la consulta habitual de control en todos los pacientes con DM. Se aplicará el cuestionario y recolección de datos por el alumno de la presente tesis.

## V. OBJETIVOS

### **Objetivo General:**

- Determinar la percepción de hipoglucemia mediante el cuestionario de Clarke en pacientes pediátricos con Diabetes mellitus en tratamiento con insulina.

### **Objetivos Específicos:**

- Estimar la prevalencia de percepción alterada, de percepción normal y de percepción indeterminada de hipoglucemia en pacientes pediátricos.
- Determinar el porcentaje de pacientes con puntaje de percepción alterada con control de la enfermedad.
- Determinar el promedio de edad en los tres tipos de percepción de hipoglucemia.
- Determinar el promedio de percepción en los tres tipos de percepción de hipoglucemia de acuerdo al sexo.
- Identificar el porcentaje de percepción alterada de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus.

## HIPÓTESIS

Debido a que se trata de un estudio descriptivo no requiere hipótesis.

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### **a) Diseño del Estudio**

Estudio transversal.

### **b) Universo de estudio**

Pacientes que reciben atención en el Servicio de endocrinología pediátrica en la Unidad Médica de Alta Especialidad, "Hospital de Pediatría", Centro Médico Nacional de Occidente en febrero 2022.

### **c) Población de estudio**

Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, que se encuentren en tratamiento con insulina y tengan más de 8 años de edad.

### **d) Cálculo del tamaño de muestra**

Con un margen de error establecido de 5% ( $\alpha$  0.05) y un nivel de confianza del 95%. Cálculo a partir de una población atendida por el servicio de Endocrinología pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Proporción de la muestra a partir de la prevalencia de percepción alterada de hipoglucemia en estudios de hasta 95%, Muestra para estudio = 67 pacientes. Este es el tamaño de muestra mínimo que necesita para estimar la proporción real de la población con el margen de error y el nivel de confianza requeridos.

$$n = \frac{(N)[X]}{[X] + (N-1)}$$

$$n = \frac{(N)[(Z\alpha/2)^2 (p)(1-p) / \epsilon^2]}{[(Z\alpha/2)^2 (p)(1-p) / \epsilon^2] + (N-1)}$$

$$X = \frac{(Z\alpha/2)^2 (p)(1-p) / \epsilon^2}{1}$$

Símbolo	Definición
$n$	Este es el tamaño de muestra mínimo que necesita para estimar la proporción real de la población con el margen de error y el nivel de confianza requeridos
$N$	Tamaño de la población finita de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus vistos en un año en el servicio de Endocrinología pediátrica Hospital de pediatría CMNO. ( $N = 781$ )
$\alpha$	Valor crítico de la distribución Normal en $\alpha / 2$ (por ejemplo, para un nivel de confianza del 95%, $\alpha$ es 0.05 y el valor crítico es 1.96)
$\epsilon$	Margen de error.
$p$	Proporción de la prevalencia de la enfermedad.

### e) Criterios de selección

#### Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, de 8 a 18 años.
- Pacientes que reciben atención en el servicio de Endocrinología pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus en tratamiento con Insulina.

#### Criterios de no inclusión

- Datos Incompletos.
- Comprensión lectora insuficiente.
- Diabetes mellitus MODY.

### f) Variables del estudio

Se utilizará la edad, sexo, control de la enfermedad y el resultado de percepción a hipoglucemia.

### g) Definición de variables

Edad: Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento de un individuo.

Sexo: Características biológicas que definen a un individuo como masculino o femenino.

Control de diabetes mellitus: Grado de regulación de los niveles de glucemia mediante tratamiento médico, definido por un examen de laboratorio llamado hemoglobina glucosilada fracción A<sub>1c</sub> y que sus niveles se encuentren <7.0 %.

Percepción alterada a hipoglucemia: todo paciente con puntuación  $\geq 4$  R en el cuestionario de Clarke.

Percepción indeterminada a hipoglucemia: todo paciente con puntuación de 3 R en el cuestionario de Clarke.

Percepción normal a hipoglucemia: todo paciente con puntuación <3 R en el cuestionario de Clarke.

### h) Operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo De variable	Unidad de medición	Prueba estadística
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa Discreta	Años	Media y DE o mediana y rango.
Sexo	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer	Cualitativa Nominal	M/F	Frecuencias y porcentajes.

Control de diabetes mellitus	Grado de regulación de los niveles de glucemia mediante tratamiento médico, definido por examen de laboratorio.	Cualitativa Nominal	Controlado HbA <sub>1c</sub> <7.0 %	Frecuencias y Porcentajes
Percepción de hipoglucemia	Habilidad para detectar el inicio de la hipoglucemia, mediante resultado del cuestionario de Clarke.	Cualitativa Nominal Policotómica	1=Percepción alterada/ 2=Percepción normal/ 3=Percepción indeterminada	Frecuencias y Porcentajes.

## DESARROLLO DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTOS

Se identificará a los pacientes pediátricos de consulta externa y hospitalizados de 8 años a 18 años con diagnóstico de diabetes mellitus en tratamiento con insulina, al final de su consulta o pase de visita si se encuentra hospitalizado (a); luego se informará sobre la aplicación del cuestionario al paciente y a su familiar acompañante, procediendo a llenar consentimiento informado y el asentimiento del paciente, se realizará el llenado del formato de datos que incluye el cuestionario (*test*) de Clarke versión castellano (Anexo 1), que consta de ocho preguntas de opción múltiple, cada una de ellas puede sumar un punto o "R" (de **R**educida, cómo en su artículo original), se suma el total de respuestas "R", y se clasificará el nivel de percepción de hipoglucemia por paciente, según:

- <3 "R" = Percepción normal.
- 3 "R" = Percepción indeterminada.
- ≥4 "R" = Percepción Alterada o Reducida.

Dicho puntaje y los datos demográficos serán tabulados en una hoja de cálculo del programa Excel 2019 para Windows para formar la base de datos, no se

incluirán aquellos sin estos datos o con un llenado incompleto, al completar la muestra se procederá al análisis estadístico a continuación.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En las variables que son cuantitativas se realizara un análisis de normalidad. Las variables que sigan distribución normal se describirán mediante media, medidas de tendencia central y dispersión. Tal como media y desviación estándar en curva simétrica o medianas y rangos en curva no simétrica.

Las variables cualitativas se describirán con frecuencias o porcentajes. Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics para Windows versión 25.

## **VII. ASPECTOS ÉTICOS**

El proyecto será sometido para su revisión y dictamen por el Comité local de investigación en salud y el Comité local de ética en investigación en salud 1302 respetando en todo momento los principios éticos y científicos que justifican la investigación.

Previa autorización de ambos comités se iniciará la recolección de datos de los pacientes a los cuales se les explicará siempre acompañados de su padre o tutor de manera detallada en qué consiste el estudio, sus riesgos y beneficios hasta resolver toda duda que pudieran tener al respecto y previo asentimiento del paciente se entregará el consentimiento informado por escrito al padre o tutor.

Los procedimientos realizados en esta investigación se llevarán a cabo con estricto apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su última reforma publicada reforma DOF 02-04-2014 Título II, Capítulo I, como se menciona a continuación:

En todo momento del estudio se respetará la dignidad del paciente en todo momento, así como sus derechos y bienestar como se menciona en el Artículo 13, respetando la decisión de los pacientes o tutores a participar en el estudio; Artículo 16, se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación al identificarlo por un número de folio que se le dará al inicio de la investigación y no por su nombre o número de afiliación. El folio asignado será un numero consecutivo de acuerdo con el orden de realización del cuestionario. De acuerdo con el Artículo 17, la presente investigación se considera como de riesgo mínimo ya que los datos serán obtenidos mediante procedimientos

comunes (llenado de hoja de recolección, entrevista médica), y los exámenes como la hemoglobina glucosilada son pedidos de rutina en la consulta médica del paciente con diabetes mellitus, por lo que se capturarán los resultados con los que acuda a su consulta habitual, no se solicitarán exámenes adicionales. A esta información únicamente tendrá acceso el investigador principal en su computadora de uso exclusivo personal protegida por contraseña, lo anterior en caso de que alguno de los resultados del estudio resulte alterado y comprometa la salud del paciente y por lo tanto requiera ser contactado para recibir atención y tratamiento. Con base en el artículo 18, el investigador principal suspenderá la investigación de inmediato si el sujeto de investigación o su tutor lo solicita o en caso de encontrar que el sujeto de investigación corre algún riesgo. Con los lineamientos del Artículo 20, 21 y 22: el estudio requiere consentimiento informado por escrito y este se firmará por parte del padre o tutor del sujeto de investigación este último emitirá su asentimiento ya que son mayores de 8 años, previo a la firma del consentimiento. Esto en acuerdo con la Pauta número 17, de las Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos Elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, los niños y adolescentes deben ser incluidos en las investigaciones relacionadas con la salud con un apoyo apropiado, asegurando que uno de los padres o representante legalmente autorizado haya dado permiso para su participación y se haya obtenido el asentimiento del paciente con la debida información sobre la investigación y debido a la transversalidad del estudio no habrá pacientes que alcancen la edad adulta, de tal manera que no se requerirá obtener consentimiento (únicamente asentimiento) para continuar con su participación; y como se mencionó previamente este estudio no tiene riesgo mayor que el mínimo.

La decisión de acceder a participar en la investigación será con capacidad de libre elección y sin coacción alguna con previa explicación de la justificación y objetivos de la investigación, los procedimientos a realizarse, los beneficios que pueden obtenerse de la evaluación y, por supuesto, el compromiso de brindar información actualizada durante el estudio, así como la disponibilidad de acceso a tratamiento médico en caso necesario.

La información generada de dicho estudio será documentada y resguardada en un armario bajo llave al que solo tendrá acceso el investigador principal y el director de tesis, se elaborarán los informes preliminares necesarios que el Comité Local de Ética en Investigación cuando así lo solicite para su verificación, toda la información se conservará por 5 años.

Dentro del estudio también se considera lo establecido en los artículos 34, 35, 36 y 38 que hacen alusión a las especificaciones que deben cumplirse en investigaciones llevadas a cabo en pacientes pediátricos como es el caso de nuestro estudio.

Apegándose a las directivas de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización que contienen 13 principios básicos, los cuales se basan en la Declaración de Helsinki y las regulaciones locales.

## VIII. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

### Recursos Humanos

Investigador de tesis: **Jesús Erick Ávila Ledezma.**

Médico, cirujano y partero. *Universidad de Guadalajara.*

Especialidad en Pediatría médica. *Universidad de Guadalajara; Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".*

Estudiante de la subespecialidad en Endocrinología pediátrica. *Universidad Nacional Autónoma de México; UMAE Hospital de pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.*

Correo electrónico: [md.erick.avila@gmail.com](mailto:md.erick.avila@gmail.com)

Directora de tesis

**Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano**

*Endocrinóloga Adscrita y profesora titular del servicio de Endocrinología pediátrica.*

*UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO*

Correo electrónico: [delgadilloruano@yahoo.com](mailto:delgadilloruano@yahoo.com)

Codirectoras de tesis

**Dra. Ana Laura López Beltrán**

*Endocrinóloga pediatra, adscrita y profesora adjunta del Servicio de Endocrinología Pediátrica.*

*UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.*

Correo electrónico: [analau78@hotmail.com](mailto:analau78@hotmail.com)

**Dra. Rosa Ortega Cortés**

*Médico Pediatra. Doctora en Ciencias Médicas. Jefatura de la División de Educación en Salud.*

*UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.*

Correo electrónico: [netscience89@gmail.com](mailto:netscience89@gmail.com)

### Recursos Materiales

Computadora de escritorio Lenovo.

Sistema operativo Windows 10 Home Single Language © 2019 Microsoft Corporation. Intel® Core™ i5-7400 CPU @ 3.00 GHz.

Software: Microsoft Excel 2013, Microsoft Word 2013, Mendeley Desktop, Google Chrome, Google Drive, OneDrive, Gmail, Outlook. IBM SPSS para Windows versión 25.

Cuaderno de Notas, bolígrafo, hojas blancas tamaño carta.

Impresora HP Deskjet GT 5810

### Financiamiento o recursos financieros

No se requiere financiamiento externo, todo el material requerido será proporcionado por los investigadores participantes y encargados del mismo.

## Factibilidad

El Hospital de Pediatría de CMNO cuenta con los recursos físicos, materiales y humanos necesarios para la realización del protocolo. Cualquier costo extra que se requiera correrá a cargo de los investigadores.

## IX. RESULTADOS

Se analizaron 69 pacientes (siendo mayor que el tamaño de muestra necesaria para significancia estadística ( $p < 0.05$ )) con diagnóstico de diabetes mellitus que acuden de manera rutinaria al servicio de endocrinología pediátrica de Centro Médico Nacional de Occidente, se les realizó el cuestionario de Clarke versión en español, y se registraron datos clínicos y bioquímicos complementarios.

Se identifica una media de 12.4 años y desviación estándar de  $\pm 2.6$  años (Tabla a), con un porcentaje del sexo femenino del 49.3 % y del sexo masculino 50.7 %. Valor de  $p = 0.91$  (Tabla b)

N	Válido	69
	Perdidos	0
Media		12.49
Desviación estándar		$\pm 2.616$

Tabla a. Media y desviación estándar de edad general.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Fem	34	49.3 %
	Masc	35	50.7 %
	Total	69	100 %

Tabla b. Porcentaje de distribución por sexo.

Los pacientes se categorizaron de acuerdo con su control de diabetes. Con un porcentaje de descontrolados de 84.1 %, y controlados de 15.9 %. (tabla c)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	58	84.1 %	84.1 %	84.1 %
	Si	11	15.9 %	15.9 %	100 %
	Total	69	100 %	100 %	

Tabla c. Porcentajes de control de diabetes en la muestra.

En la siguiente tabla se observa la estratificación por percepción de hipoglucemia con las variables (prueba) de su edad, sexo y control de la enfermedad. (tabla d).

Estratificación por percepción de hipoglucemia.				
Prueba	Alterada	Indeterminada	Normal	Valor de p
n	20	42	7	
Edad (media (DE))	12.95 (2.54)	12.31 (2.74)	12.29 (2.21)	<b>0.657</b>
Sexo = M (%)	10 (50)	22 (52.4)	3 (42.9)	<b>0.894</b>
Control de DM = Sí (%)	6 (30)	5 (11.9)	0 (0)	<b>0.091</b>

Tabla d. Valores de p al comparar por grado de percepción.

De acuerdo con el grado de percepción ante hipoglucemia se categorizaron en tres grupos:

Aquellos con percepción normal con un 10.1 %, con percepción indeterminada con porcentaje de 60.9 % y por último con percepción alterada de hipoglucemia del 29 %. (Gráfico 1)

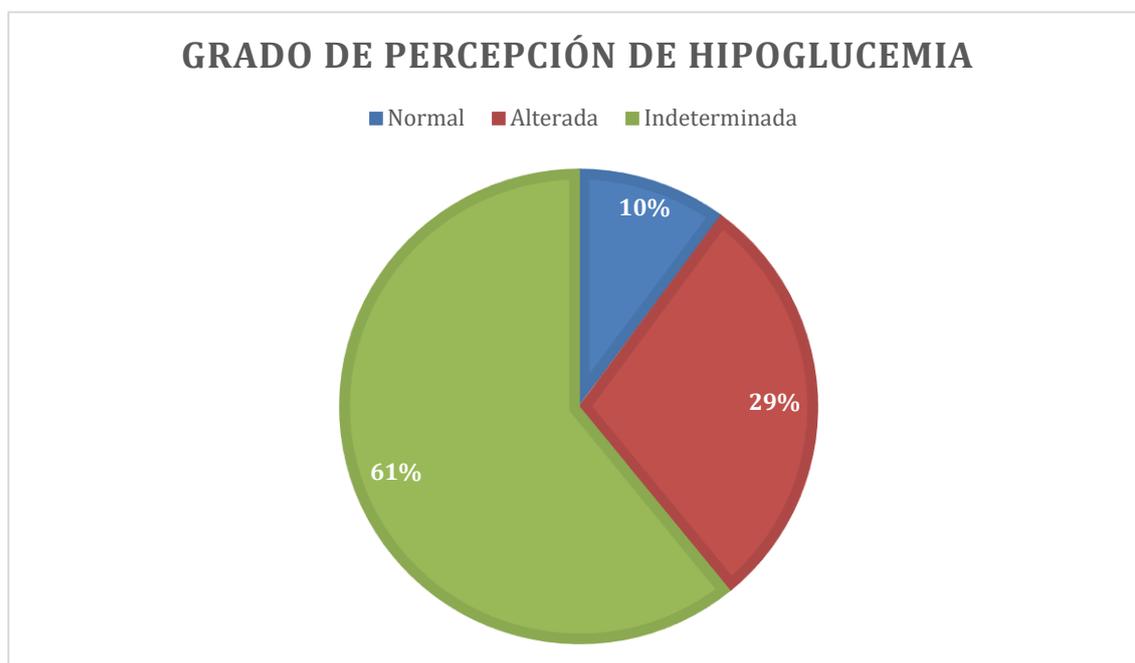


Gráfico 1. Porcentaje de grados de percepción a hipoglucemia.

De acuerdo con su sexo, las pacientes femeninas (n = 34) tienen percepción normal en un 11 %, indeterminada en 58.8% y percepción alterada en un 29 %; los varones (n = 35) con un 8.5 % de percepción normal, 62.8 % de percepción indeterminada y por último 28.5 % con percepción alterada. (Gráfico 2)

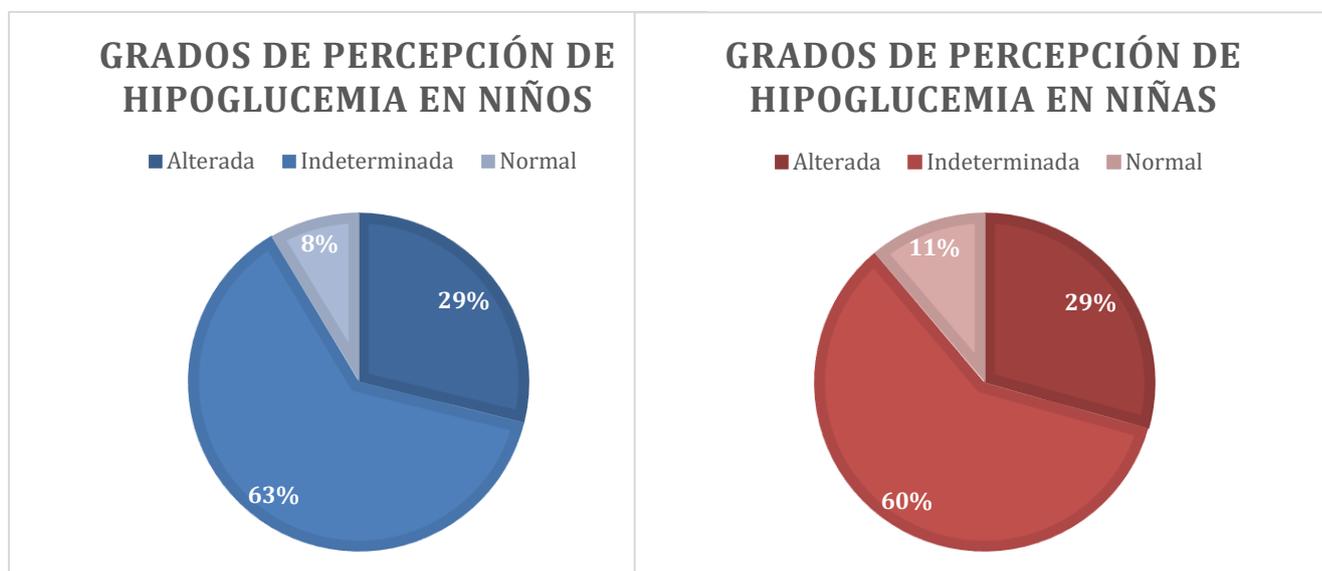


Gráfico 2 Porcentaje de grados de percepción a hipoglucemia. a) masculino b) femenino

Se registraron 6 pacientes con percepción alterada de hipoglucemia, pero con control de la enfermedad (control glucémico) correspondiente a un 30 % de la muestra; 5 pacientes controlados con percepción indeterminada (11.9 %); y 0 pacientes con percepción normal y control de la enfermedad (0 %).

Del total de niños con control de la enfermedad, 45.4 % (n = 5) obtuvieron un grado indeterminado de percepción de hipoglucemia, y 54.5 % (n = 6) tuvieron percepción alterada; por su parte, ningún paciente con percepción normal se encontró controlado. (Gráfico 3)

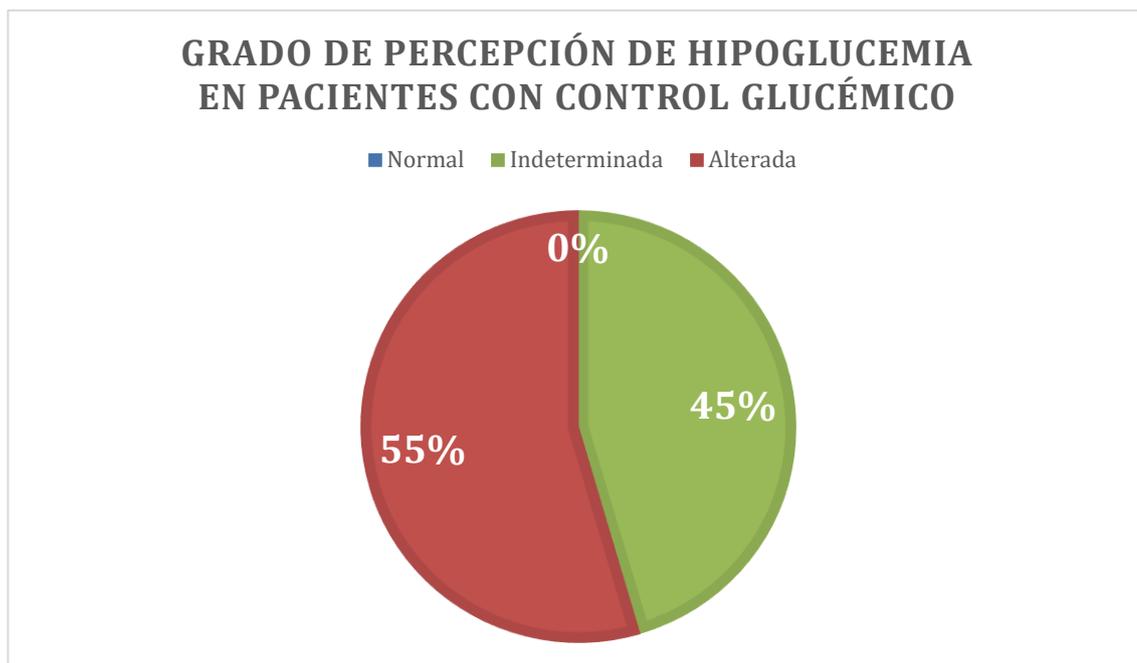


Gráfico 3. Porcentaje de pacientes controlados de acuerdo con su grado de percepción de hipoglucemia.

El promedio de edad de pacientes con percepción alterada ( $n = 20$ ) es de 12.9 años (D. E.  $\pm 2.5$ ), con percepción indeterminada ( $n = 42$ ) es de 12.3 años (D. E.  $\pm 2.7$ ) y de percepción normal ( $n = 7$ ), es de 12.2 años (D. E.  $\pm 2.2$ ). (Gráfico 4)



Gráfico 4. Promedio de edad y desviación estándar de pacientes según su grado de percepción de hipoglucemia.

## X. DISCUSIÓN

En el estudio original de Clarke se encontró un 50% de percepción reducida de hipoglucemia y 50% de casos de percepción normal, se descartaron los casos de percepción indeterminada; en contraste al actual estudio, aquí se consideraron los casos de percepción indeterminada ya que son la mayoría con un 61 % de casos, 10 % de percepción normal y 29 % de percepción alterada. Si lo comparamos con estudios más actuales como el de Hatle, ellos encontraron percepción alterada de 22%, y percepción normal en 78 %.

Los resultados al compararlos por sexo son similares, objetivamente con un valor de p no significativo, es decir, parece independiente del sexo; por su parte, en el estudio de Clarke no hay comparación por sexo ni control de enfermedad.

En la estratificación por percepción de hipoglucemia se encuentran valores de p no significativos mayores a 0.05, es decir, sin evidencia estadística entre los grupos o sin evidencia suficiente (muestra) para encontrar una diferencia.

En países en vías de desarrollo como México el cuestionario de Clarke puede ser de utilidad para hacerlo de la manera más objetiva, es rápido durante la consulta, pero requiere de comprensión lectora del paciente, por lo que no es aplicable a todos los niños antes de la adolescencia. Otra limitante importante por considerar es el corte utilizado en este estudio para definir control de enfermedad únicamente por hemoglobina glucosilada de <7.0%, ya que es la recomendación en ISPAD y la ADA.

## XI. CONCLUSIÓN.

De acuerdo a los objetivos específicos, los hallazgos determinan que el mayor porcentaje de pacientes no tienen una percepción normal, con un 90 % de la muestra; únicamente el 10 % tienen percepción normal de hipoglucemia.

No existe una diferencia significativa de percepción de hipoglucemia por edad (0.657) o por sexo ( $p = 0.894$ ).

Los pacientes con control de la enfermedad por hemoglobina glucosilada mayormente (55 %) se encontraron con percepción alterada y el resto indeterminada (45 %), esto quiere decir que todos lograron un puntaje mayor de 3 en la encuesta, contrastando con que ningún paciente con control de la enfermedad tiene percepción normal. En otras palabras, menores niveles de

hemoglobina glucosilada podrían resultar en habituación a menores niveles de glucemia. Si bien la muestra podría extenderse para reforzar los hallazgos, en análisis *per rationem*, podremos considerar aplicar evaluaciones de percepción de hipoglucemia a todos los pacientes incluso a los controlados.

Para finalizar, la hipoglucemia continúa siendo un riesgo potencial en el tratamiento de la diabetes, en la clínica es necesario evaluar la presencia de hipoglucemias y su percepción, las recomendaciones de las guías clínicas no proporcionan una herramienta para el cribado de la percepción de hipoglucemia. La finalidad de esta evaluación siempre será individualizar y replantear las metas de tratamiento para pacientes que viven con diabetes mellitus.

## I. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Oct 2021	Nov 2021	Dic 2021	Enero 2022	Feb 2022	Marzo 2022 - Marzo 2023					
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											■

## II. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Association AD. Children and adolescents: Standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*. el 1 de enero de 2021;44(Supplement 1):S180–99.
2. Shah AS, Nadeau KJ. The changing face of paediatric diabetes. *Diabetologia*. 2020/01/02. abril de 2020;63(4):683–91.
3. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. 2018;
4. Johnson SR, Cooper MN, Davis EA, Jones TW. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabetic Medicine*. el 1 de septiembre de 2013;30(9):1126–31.
5. Heller SR. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: A joint position statement of the American diabetes association and the European association for the study of diabetes. *Diabetes Care*. enero de 2017;40(1):155–7.
6. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane W V. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes*. julio de 1988;37(7):901–7.
7. ADA. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care*. el 1 de enero de 2021;44(Supplement 1):S73–84.
8. Svoren BM, Volkening LK, Butler DA, Moreland EC, Anderson BJ, Laffel LMB. Temporal trends in the treatment of pediatric type 1 diabetes and impact on acute outcomes. *J Pediatr*. marzo de 2007;150(3):279–85.
9. Cooper MN, O'Connell SM, Davis EA, Jones TW. A population-based study of risk factors for severe hypoglycaemia in a contemporary cohort of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(10):2164–70.
10. Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, Wagner VM, Schober E, Karges W, et al. Hemoglobin A1c Levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PLoS Med*. octubre de 2014;11(10):e1001742.
11. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes*. febrero de 1997;46(2):271–86.
12. Bulsara MK, Holman CDJ, Davis EA, Jones TW. The impact of a decade of changing treatment on rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. octubre de 2004;27(10):2293–8.
13. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA*. mayo de 2002;287(19):2511–8.
14. Khunti K, Berković M, Ludvik B, Moberg E, Lekdorf J, Gydesen H, et al. Regional variations in definitions and rates of hypoglycaemia: findings from the global HAT observational study of 27 585 people with Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. el 5 de mayo de 2018;35.
15. Arbelaez AM, Xing D, Cryer PE, Kollman C, Beck RW, Sherr J, et al. Blunted glucagon but not epinephrine responses to hypoglycemia occurs

- in youth with less than 1 yr duration of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2013/08/28. marzo de 2014;15(2):127–34.
16. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diabetes Metab*. octubre de 2010;36 Suppl 3:S64-74.
  17. Ly TT, Gallego PH, Davis EA, Jones TW. Impaired awareness of hypoglycemia in a population-based sample of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009/07/08. octubre de 2009;32(10):1802–6.
  18. Abraham MB, Gallego PH, Brownlee WM, Smith GJ, Davis EA, Jones TW. Reduced prevalence of impaired awareness of hypoglycemia in a population-based clinic sample of youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. diciembre de 2017;18(8):729–33.
  19. Korytkowski MT, Mokan M, Veneman TF, Mitrakou A, Cryer PE, Gerich JE. Reduced beta-adrenergic sensitivity in patients with type 1 diabetes and hypoglycemia unawareness. *Diabetes Care*. el 1 de noviembre de 1998;21(11):1939 LP – 1943.
  20. Buckingham B, Wilson DM, Lecher T, Hanas R, Kaiserman K, Cameron F. Duration of nocturnal hypoglycemia before seizures. *Diabetes Care*. noviembre de 2008;31(11):2110–2.
  21. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. julio de 1994;17(7):697–703.
  22. Sandoval DA, Guy DLA, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Acute, same-day effects of antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. junio de 2006;290(6):E1331-8.
  23. Jones TW, Porter P, Sherwin RS, Davis EA, O'Leary P, Frazer F, et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1657–62.
  24. McCrimmon RJ. RD Lawrence Lecture 2015 Old habits are hard to break: lessons from the study of hypoglycaemia. *Diabetic Medicine*. el 1 de febrero de 2017;34(2):148–55.
  25. Thompson RF, Spencer WA. Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychol Rev*. enero de 1966;73(1):16–43.
  26. van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MHH, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. noviembre de 2016;4(11):893–902.
  27. Lin YK, Hung M, Sharma A, Chan O, Varner MW, Staskus G, et al. IMPAIRED AWARENESS OF HYPOGLYCEMIA CONTINUES TO BE A RISK FACTOR FOR SEVERE HYPOGLYCEMIA DESPITE THE USE OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEM IN TYPE 1 DIABETES. *Endocr Pract*. 2019/03/13. junio de 2019;25(6):517–25.
  28. Tupola S, Rajantie J, Åkerblom HK. Experience of severe hypoglycaemia may influence both patient's and physician's subsequent treatment policy of insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Pediatr*. 1998;157(8):625–7.
  29. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. el 1 de enero de 2023;46:S97–110.

30. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(July):105–14.
31. de Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes*. el 1 de diciembre de 2022;23(8):1270–6.
32. Chow E, Bernjak A, Walkinshaw E, Lubina-Solomon A, Freeman J, Macdonald IA, et al. Cardiac Autonomic Regulation and Repolarization During Acute Experimental Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. mayo de 2017;66(5):1322–33.
33. Pistrosch F, Ganz X, Bornstein SR, Birkenfeld AL, Henkel E, Hanefeld M. Risk of and risk factors for hypoglycemia and associated arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a cohort study under real-world conditions. *Acta Diabetol*. octubre de 2015;52(5):889–95.
34. Cryer PE. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes Care*. septiembre de 2012;35(9):1814–6.
35. Marques JL, George E, Peacey SR, Harris ND, Macdonald IA, Cochrane T, et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet Med*. agosto de 1997;14(8):648–54.
36. Ryan CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatr Diabetes*. octubre de 2006;7(5):289–97.
37. Musen G, Jacobson AM, Ryan CM, Cleary PA, Waberski BH, Weinger K, et al. Impact of Diabetes and Its Treatment on Cognitive Function Among Adolescents Who Participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2008;31(10):1933–8.
38. Dafoulas GE, Toulis KA, Mccorry D, Kumarendran B, Thomas GN, Willis BH, et al. Type 1 diabetes mellitus and risk of incident epilepsy: a population-based, open-cohort study. *Diabetologia*. febrero de 2017;60(2):258–61.
39. Chou IC, Wang CH, Lin WD, Tsai FJ, Lin CC, Kao CH. Risk of epilepsy in type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2016;59(6):1196–203.
40. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W, et al. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care*. abril de 1995;18(4):517–22.
41. Jansa M, Quirós C, Giménez M, Vidal M, Galindo M, Conget I. Psychometric analysis of the Spanish and Catalan versions of a questionnaire for hypoglycemia awareness. Vol. 144, *Med Clin (Barc)*. 2015.
42. Olsen SE, Bjørgaas MR, Åsvold BO, Sand T, Stjern M, Frier BM, et al. Impaired Awareness of Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes Is Not Associated With Autonomic Dysfunction or Peripheral Neuropathy. *Diabetes Care*. marzo de 2016;39(3):426 LP – 433.
43. Lin YK, Hung M, Sharma A, Chan O, Varner MW, Staskus G, et al. IMPAIRED AWARENESS OF HYPOGLYCEMIA CONTINUES TO BE A RISK FACTOR FOR SEVERE HYPOGLYCEMIA DESPITE THE USE OF

- CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEM IN TYPE 1 DIABETES. *Endocr Pract.* 2019/03/13. junio de 2019;25(6):517–25.
44. Pedersen-Bjergaard U, Færch L, Allingbjerg ML, Agesen R, Thorsteinsson B. The Influence of New European Union Driver's License Legislation on Reporting of Severe Hypoglycemia by Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* enero de 2015;38(1):29 LP – 33.
  45. González de Buitrago Amigo J, Arroyo Díez F, Rojo Durán I, Fernández Llama M, González Vacas P, Gil Poch E. Prevención de hipoglucemia mediante terapia integrada con suspensión predictiva antes de hipoglucemia. *Rev Esp Endocrinol Pediat.* 2019;10:12–24.
  46. Arán-Filippetti V, López MB. Predictores de la Comprensión Lectora en Niños y Adolescentes: El papel de la Edad, el Sexo y las Funciones Ejecutivas. *Cuadernos de Neuropsicología / Panamerican Journal of Neuropsychology.* el 25 de mayo de 2016;10(1):23–44.



### III. ANEXOS: ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL - DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Cuestionario de Clarke. Selecciona UNA respuesta por cada pregunta.

#### 1. Escoja la categoría que mejor le describe (sólo una)

- Siempre tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo  
 Algunas veces tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo  
 Ya no tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo

#### 2. ¿Ha perdido alguno de los síntomas que solía presentar ante una bajada de azúcar (hipoglucemia)?

- Sí  No

#### 3. En los últimos 6 meses, ¿con qué frecuencia ha tenido episodios de HIPOGLUCEMIA GRAVE SIN PÉRDIDA DE CONOCIMIENTO? (episodios en los que se ha sentido confundido, desorientado, cansado y sin posibilidad de tratar usted mismo la situación de hipoglucemia)

- Nunca  
 Una/2 veces  
 Una vez cada 2 meses  
 Una vez al mes  
 Más de una vez al mes

#### 4. En el último año, ¿con qué frecuencia ha tenido episodios de HIPOGLUCEMIA GRAVE CON PÉRDIDA DE CONOCIMIENTO? (episodios acompañados de pérdida de conciencia o convulsiones que hayan requerido la administración de glucagón o glucosa intravenosa)

- Nunca     3 veces     6 veces     9 veces     12 veces  
 Una vez     4 veces     7 veces     10 veces    o más  
 2 veces     5 veces     8 veces     11 veces

#### 5. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido lecturas inferiores a 70 mg/dl CON síntomas?

- Nunca  
 De una a 3 veces  
 2 o 3 veces/semana  
 4 o 5 veces/semana  
 Casi cada día

#### 6. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido lecturas inferiores a 70 mg/dl SIN síntomas?

- Nunca  
 De una a 3 veces  
 2 o 3 veces/semana  
 4 o 5 veces/semana  
 Casi cada día

#### 7. ¿Hasta cuánto ha de bajar su azúcar en sangre para notar síntomas?

- 60 - 69 mg/dl  
 50 - 59 mg/dl  
 40 - 49 mg/dl  
 Inferior a 40 mg/dl

#### 8. ¿Hasta qué punto puede decir por sus síntomas que su azúcar en sangre es bajo?

- Nunca  
 Casi nunca  
 Algunas veces  
 Casi siempre  
 Siempre

**ESTUDIO: Determinación de la percepción de hipoglucemia con el cuestionario de Clarke en pacientes pediátricos con Diabetes mellitus en tratamiento con insulina.**

**Folio de paciente:**

1. Edad: \_\_\_ años

2. Sexo:

Masculino  Femenino

3. Edad al diagnóstico de DM \_\_\_ años

4. DM Tipo 1  Tipo 2

5. Evolución de DM (con insulina): \_\_\_ años

6. Niveles de HbA<sub>1c</sub>: \_\_\_\_\_%

5. Nivel de Control por HbA<sub>1c</sub>:

Controlado (<7.0%)

Descontrolado (≥7.0%)

**Puntaje**

**Resultado de percepción:**

Alterada

Normal

Indeterminado

## Anexo 2. Consentimiento informado



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

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:  
**Determinación de la percepción de hipoglucemia con el cuestionario de Clarke en pacientes pediátricos con Diabetes mellitus en tratamiento con insulina.**

Guadalajara, Jalisco a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2022. Número de folio: \_\_\_\_\_

**JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO:** Se me ha explicado que la finalidad del estudio consiste en determinar la percepción de hipoglucemia, es habitual que los pacientes que viven con diabetes mellitus y reciben tratamiento con insulina presenten dos hipoglucemias por semana, percibir los síntomas permite al paciente o familiar tomar medidas para contrarrestar los efectos a corto plazo, existen factores que alteran esta percepción, como los años de evolución del diagnóstico y el nivel de control de la diabetes mellitus, aplicar este cuestionario (llamado con el nombre del autor "de Clarke") tiene como objetivo determinar la percepción de hipoglucemia en pacientes pediátricos con Diabetes mellitus en tratamiento con insulina para posibles ajustes en tratamiento.

Se me informó de manera clara, con palabras entendibles, hasta satisfacer mi deseo de información, el motivo para la realización de este estudio y que la participación de mi hijo implica lo siguiente con respecto a:

**PROCEDIMIENTO:** En la consulta de mi hijo (a) o tutorado (a), por el padecimiento de base que tiene (diabetes mellitus) además del cuestionario, se añadirán el resultado de laboratorio de hemoglobina glucosilada, el nivel de control de enfermedad con base en el resultado de laboratorio, tipo de diabetes, el tiempo que tiene con el diagnóstico, su edad actual y su género. El examen de laboratorio de hemoglobina glucosilada se le solicita de rutina en cada consulta, no necesita ningún examen sanguíneo adicional; acompañaré a mi hijo en todo momento y el investigador estará con nosotros para aclarar cualquier duda que tengamos. Al final los resultados serán recabados por el investigador y resguardados, siempre cuidando la confidencialidad o privacidad de mi hijo.

**POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS:** Durante el llenado del cuestionario no se experimenta ninguna molestia. La toma de exámenes de sangre requiere aproximadamente 2 mililitros de sangre equivalente a media cucharadita cafetera y puede provocar molestia o dolor, además de un subsecuente moretón en algunos casos; sin embargo, es parte de cualquier consulta rutinaria a paciente con diabetes mellitus y no es exclusivo de este estudio.

**BENEFICIOS:** Saber si mi paciente percibe los síntomas al estar en hipoglucemia permite al paciente o familiar tomar medidas para contrarrestar los efectos a corto plazo; aplicar este cuestionario tiene como objetivo determinar la percepción de hipoglucemia para posibles ajustes en tratamiento.

**INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO:** Recibiré información por parte del equipo de investigación sobre los resultados obtenidos, así como las implicaciones que esto pudiera tener en la salud de mi hijo y en dado caso hacer una intervención.

**PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD:** Todos los datos recolectados de mi hijo durante y posterior a la realización de este

estudio serán confidenciales, otorgándole un número para reconocer su información y en caso de publicar los resultados del estudio, los investigadores se comprometen a no identificar a mi hijo, además de mantener respeto y guardar la confidencialidad; si existiera remuneración económica en torno a este protocolo de investigación, mi hijo ni yo, como padre/madre o tutor, según corresponda, no tendríamos ningún beneficio económico del mismo.

MANIFIESTO QUE LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO ES VOLUNTARIA Y SIN NINGUNA PRESIÓN Y QUE EN CUALQUIER MOMENTO QUE YO LO DECIDA PODRÉ CANCELAR LA PARTICIPACIÓN DE MI HIJO, PUDIENDO O NO EXPRESAR EL MOTIVO, POR TANTO, YO

SI AUTORIZO

NO AUTORIZO

QUE SE INCLUYA A MI HIJO EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

ACEPTO QUE LOS RESULTADOS DE ESTE ESTUDIO SEAN PUBLICADOS Y LLEVADOS A FOROS DE INVESTIGACION

SI AUTORIZO

NO AUTORIZO

CON EL ASENTIMIENTO (AUTORIZACION) DE MI HIJO MEDIANTE MI FIRMA EN ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DE PADRES,  
TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN OBTIENE EL  
CONSENTIMIENTO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA  
TESTIGO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA  
TESTIGO

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con los investigadores responsables: Dr. Jesús Erick Ávila Ledezma, residente de Endocrinología Pediátrica en esta unidad, celular 3310182440; y/o Dra. Ana Laura López Beltrán, adscrito al servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente, teléfono 3334914916. En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse al: Comité de Ética en Investigación 1302 del IMSS: Avenida Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, CP 44340. Teléfono (33) 36 68 30 00 extensión 32696 y 32697. En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la 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: comision.etica@imss.gob.mx.

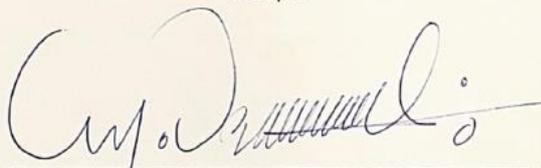
## Anexo 3.- Carta de Confidencialidad

Guadalajara, Jalisco a 11 Octubre 2021**CARTA DE CONFIDENCIALIDAD**

La Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano (Investigador responsable) del proyecto titulado "Determinación de la percepción de hipoglucemia con el cuestionario de Clarke en pacientes pediátricos con Diabetes mellitus en tratamiento con insulina.", con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; 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

Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano  
Profesora Titular de Endocrinología pediátrica  
UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente

#### Anexo 4. Carta de asentimiento

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



#### Carta de asentimiento en menores de edad (6 a 18 años)

##### Folio:

Nombre del estudio: **Determinación de la percepción de hipoglucemia con el cuestionario de Clarke en pacientes pediátricos con Diabetes mellitus en tratamiento con insulina.**

Número de registro institucional **Pendiente**

Hola. Permíteme explicarte; este estudio tiene como finalidad ver cómo percibe tu cuerpo la hipoglucemia (bajas de glucosa) ya que es una complicación frecuente de las personas que viven con diabetes y usan insulina.

Mi nombre es Jesús Erick Ávila Ledezma, soy médico pediatra y residente de segundo año de la subespecialidad de endocrinología pediátrica y trabajo en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Actualmente estamos realizando un estudio a manera de encuesta para encontrar tu percepción de hipoglucemia.

Tu participación en el estudio consistiría en revisar tus exámenes de laboratorio con los que acudes a consulta y contestar un cuestionario en una hoja de papel, llamado hoja de recolección de datos, la puedes contestar solo(a) o con la persona que te trae a consulta si tienes alguna duda. Esta hoja no llevará tu nombre y solamente un número que te será asignado.

Tu participación en el estudio es voluntaria, es decir, aun cuando tu papa, mamá y/o familiar acompañante 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 siendo parte del estudio, no habrá ningún problema, nos deshacemos de tu hoja, 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 y tus tutores.

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

Sí quiero participar

Nombre y firma de la persona que obtiene el asentimiento:

\_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

21/2/22, 7:58

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1302.  
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

Registro COFEPRIS 17 CI 14 039 045  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022

FECHA Lunes, 21 de febrero de 2022

**Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Determinación de la percepción de hipoglucemia con el cuestionario de Clarke en pacientes pediátricos con Diabetes mellitus en tratamiento con insulina** 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 **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-1302-022

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

**M.E. Ruth Alejandrina Castillo Sánchez**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

Imprimir

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD