

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”**

Departamento de Pediatría



**FACTORES ASOCIADOS A RIESGO ELEVADO DE HIPIGLUCEMIA
INADVERTIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES TIPO**

1

Por

DRA. VIVIAN ALONDRA MORALES VENEGAS

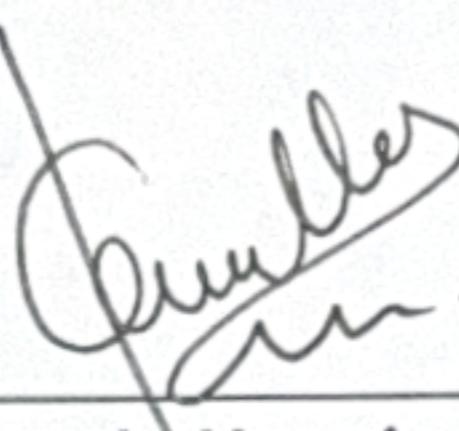
**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

DICIEMBRE, 2025

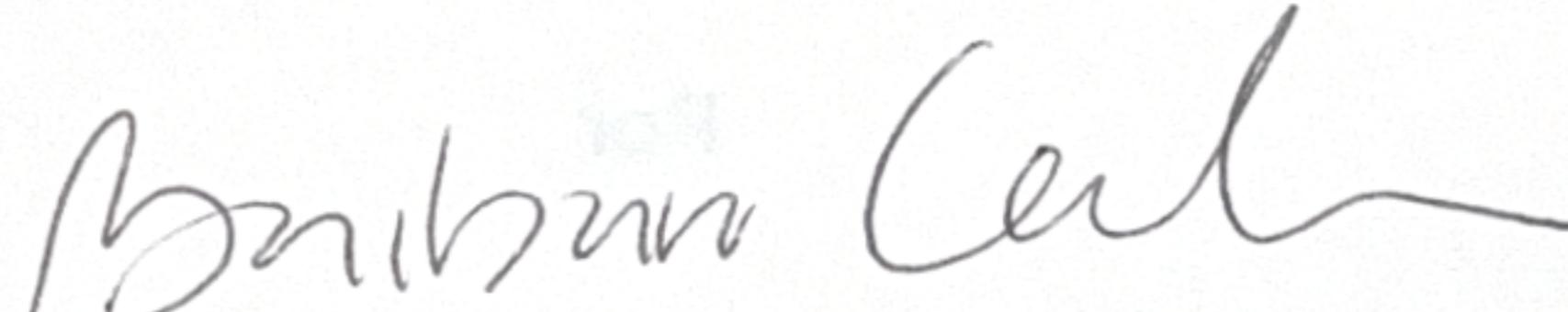
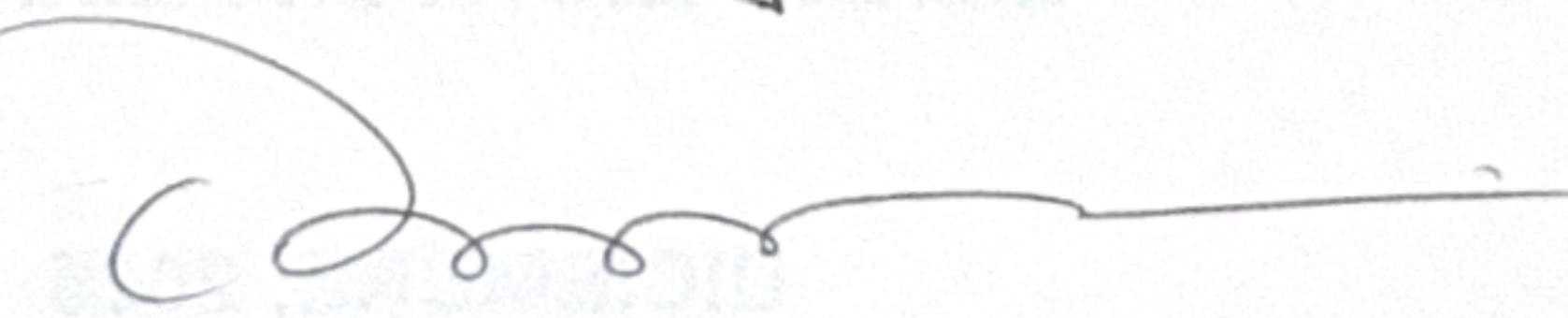
**FACTORES ASOCIADOS A RIESGO ELEVADO DE HIPIGLUCEMIA
INADVERTIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES TIPO**

1

Aprobación de la tesis:



Dra. Karla Eugenia Hernández Treviño
Director de la tesis


Dr. Fernando García Rodríguez
Coordinador de Investigación
Dra. Bárbara Gabriela Cárdenas del Castillo
Coordinadora de Enseñanza Pediatría
Dr. med. Fernando Félix Montes Tapia
Jefe del Departamento de Pediatría
Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Dedico este trabajo a mis padres y hermanos quienes con su esfuerzo y valores me enseñaron la importancia de la disciplina, la perseverancia y el compromiso, además de su apoyo incondicional a lo largo de cada una de las etapas de este camino.

A mis maestros y mentores por su paciencia y guía; su experiencia y orientación fueron fundamentales para la terminación de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

CAPITULO I. RESUMEN ESTRUCTURADO	6
CAPITULO II.. MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes	7
2.2 Planteamiento del problema	13
2.3 Justificación	14
CAPITULO III. OBJETIVOS	15
3.1 Objetivo primario	15
3.2 Objetivos secundarios	15
CAPITULO IV. HIPÓTESIS	16
CAPITULO V. MATERIAL Y MÉTODOS	16
5.1 Diseño del estudio	16
5.3 Población de estudio	16
5.3.1 Criterios de inclusión	16
5.3.2 Criterios de exclusión	17
5.3.3 Criterios de eliminación	18
5.4 Metodología	18
CAPITULO VI. Consideraciones estadísticas	22
6.1 Tamaño de la muestra.	22
6.2 Análisis estadístico	23
CAPITULO VII. ASPECTOS ÉTICOS	24
7.1 Confidencialidad de la información	26

7.2 Recursos e infraestructura	26
7.3 Consentimiento y asentimiento informado	26
CAPITULO VIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	27
CAPITULO IX. RESULTADOS	27
CAPITULO X. DISCUSIÓN	33
CAPITULO XI. CONCLUSIONES	33
CAPITULO XII. BIBLIOGRAFÍA	37
CAPITULO XIII. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	42

CAPITULO I. RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: La hipoglucemia inadvertida (IAH) es una complicación común en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 (T1D), caracterizada por la incapacidad de reconocer los síntomas de hipoglucemia, lo que incrementa el riesgo de episodios graves. A pesar de los avances tecnológicos en el manejo de la diabetes, sigue siendo un problema clínico relevante, especialmente en regiones con acceso limitado a terapias avanzadas. Identificar los factores asociados a la IAH es fundamental para prevenir sus complicaciones. **Objetivo:** Evaluar los factores asociados a hipoglucemia inadvertida en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 mediante la aplicación del cuestionario de Clarke. **Material y Métodos:** Se realizará un estudio observacional, transversal, prospectivo y analítico en pacientes pediátricos (5–18 años) con diagnóstico confirmado de diabetes tipo 1, con al menos 6 meses de tratamiento insulínico, seguimiento clínico regular y uso de monitoreo de glucosa. El estudio se llevará a cabo en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González y en la Asociación Mexicana de Diabetes en Nuevo León. Pacientes con comorbilidades graves, incumplimiento terapéutico o incapacidad para responder el cuestionario serán excluidos. El instrumento por utilizar será el cuestionario de Clarke, compuesto por 8 ítems que evalúan la conciencia de hipoglucemia. Se considera IAH un puntaje ≥ 4 . Además, se recolectarán datos clínicos como HbA1c, tipo de tratamiento, frecuencia de hipoglucemias y uso de tecnologías de monitoreo. **Conclusión:** Este estudio busca identificar factores clínicos asociados con la IAH para mejorar el manejo personalizado de la diabetes en la población pediátrica, utilizando herramientas validadas como el cuestionario de Clarke.

CAPITULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

La hipoglucemia es un desafío frecuente en el tratamiento de la diabetes tipo 1 (T1D), afectando las actividades cotidianas y generando una preocupación constante tanto para quienes la padecen como para sus familias. Representa un obstáculo significativo para alcanzar un control óptimo de la glucosa [1] además de impactar negativamente la calidad de vida.^[9] Reducir su incidencia es una meta clave en la gestión de la diabetes, lo que requiere identificar el problema, analizar los factores de riesgo y aplicar estrategias de control glucémico intensivo. ^[1] Por ello, es esencial abordar esta problemática en la educación sobre la diabetes e implementar medidas de manejo adecuadas.

La incidencia exacta de la hipoglucemia es difícil de determinar, aunque los episodios leves son frecuentes. Los eventos asintomáticos suelen pasar desapercibidos y no se reportan con la misma frecuencia, mientras que la hipoglucemia sintomática ocurre en promedio dos veces por semana, con múltiples episodios a lo largo de la vida ^[1] En 2005, el grupo de trabajo de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) sobre hipoglucemia recomendó informar tanto la proporción de personas con T1D afectadas como la tasa de eventos (episodios por paciente-año o por cada 100 pacientes-año), ya que estos datos proporcionan información complementaria ^[1]

En las últimas dos décadas, los avances en el tratamiento de la diabetes han transformado su manejo. La introducción de análogos de insulina más eficaces, las bombas de insulina y el monitoreo continuo de glucosa (CGM, por sus siglas en inglés) con algoritmos integrados en la terapia asistida por sensor (SAP) han permitido

reducir y prevenir la hipoglucemia. Cada vez más estudios indican que el tiempo en hipoglucemia [10-12] y la frecuencia de episodios graves han disminuido en los países desarrollados, en parte gracias a estas innovaciones terapéuticas. [12]

Sin embargo, la hipoglucemia sigue siendo un problema significativo en regiones con recursos limitados, donde muchos niños dependen de inyecciones de insulina y tienen un acceso restringido a la tecnología y a los tratamientos más avanzados.

Las hipoglucemias inadvertidas ocurren cuando una persona con diabetes no percibe los síntomas de una hipoglucemia debido a una respuesta autonómica disminuida. Esta condición aumenta el riesgo de hipoglucemias graves y suele estar relacionada con episodios frecuentes de hipoglucemia previos, neuropatía autonómica diabética o una adaptación del sistema nervioso central a niveles bajos de glucosa en sangre [1]

Mecanismos

La hipoglucemia inadvertida es consecuencia de la atenuación de la respuesta adrenérgica y neuroglucopénica que normalmente alerta a la persona sobre la caída de la glucosa en sangre [1]. Se asocia con el fenómeno de fallo contra regulatorio, donde la liberación de hormonas como el glucagón y la epinefrina es insuficiente para corregir la hipoglucemia [5]

Sin embargo, en individuos con diabetes, la respuesta del glucagón a la hipoglucemia inducida por insulina se deteriora progresivamente [13]. Este fenómeno puede observarse tan pronto como 12 meses después del diagnóstico y, en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 1 (T1D), se pierde por completo dentro de los primeros cinco años. [14-15] Como resultado, las personas con diabetes dependen principalmente

de la respuesta de la epinefrina para contrarrestar los efectos hipoglucemiantes de la insulina [13]

Los episodios recurrentes de hipoglucemia contribuyen al desarrollo de una respuesta hormonal contrarreguladora defectuosa ante futuras disminuciones de glucosa, lo que agrava aún más el problema y da lugar al fenómeno conocido como "la hipoglucemia genera más hipoglucemia" [10]

La hipoglucemia inadvertida (IAH, por sus siglas en inglés) es un síndrome caracterizado por una capacidad reducida o ausente para percibir la hipoglucemia, que afecta aproximadamente al 25 % de los adultos con T1D [13] En niños y adolescentes, la prevalencia de IAH era del 33 % en 2002, disminuyendo al 21 % en 2015. Aunque su frecuencia ha disminuido, sigue siendo un problema relevante en un porcentaje significativo de adolescentes [14-15]

En el caso de pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 puede ser causada por varios factores, que incluyen tanto aspectos relacionados con el manejo de la insulina como con la fisiología del paciente.

1. Exceso de Insulina exógena: La administración de insulina en exceso, ya sea por error en la dosificación o por no ajustar adecuadamente la dosis en relación con la ingesta de alimentos o la actividad física, es una causa común de hipoglucemia en estos pacientes. La terapia intensiva con insulina, aunque mejora el control glucémico, también aumenta el riesgo de hipoglucemia. [1-2]

2. Actividad física: El ejercicio puede inducir hipoglucemia debido a un aumento en la sensibilidad a la insulina y a un incremento en la captación de glucosa por los músculos. Esto es especialmente relevante durante y después del ejercicio, donde el

"efecto de retardo" puede causar hipoglucemia hasta 6-12 horas después de la actividad física. [3-4]

3. Falta de contra regulación hormonal: Los niños con diabetes tipo 1 pueden tener respuestas hormonales contrarreguladoras atenuadas, lo que significa que no producen suficiente glucagón o epinefrina en respuesta a niveles bajos de glucosa, aumentando así el riesgo de hipoglucemia.^[5]

4. Errores en el manejo perioperatorio: Durante el periodo perioperatorio, los requerimientos de insulina pueden cambiar debido al ayuno y al estrés quirúrgico, lo que puede llevar a errores en la administración de insulina y, por ende, a hipoglucemia.^[6]

5. Ingesta dietética: La ingesta dietética inadecuada, como saltarse comidas o no consumir suficientes carbohidratos, puede contribuir a episodios de hipoglucemia. Además, la calidad de los carbohidratos y otros nutrientes puede influir en el riesgo de hipoglucemia.^[7]

6. Tecnología de monitoreo y administración de insulina: Aunque las tecnologías como los monitores continuos de glucosa (CGM) y las bombas de insulina han mejorado el manejo de la diabetes, su uso incorrecto o la falta de familiaridad con estas tecnologías pueden llevar a episodios de hipoglucemia. ^[3-4]

Es crucial que los profesionales de la salud que manejan a pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 estén atentos a estos factores y ajusten las estrategias de tratamiento para minimizar el riesgo de hipoglucemia, asegurando al mismo tiempo un control glucémico óptimo.

Consecuencias y manejo:

Las personas con hipoglucemia inadvertida tienen un mayor riesgo de hipoglucemias graves, lo que puede derivar en convulsiones, pérdida del conocimiento o incluso daño neurológico. Para prevenirla, se recomienda un enfoque terapéutico que incluya educación sobre hipoglucemia, ajustes en el tratamiento de insulina y estrategias como el entrenamiento para evitar la hipoglucemia (“hypoglycemia avoidance training”) [5].

Una reducción de dos a tres veces en las respuestas de la epinefrina contribuye a la alteración de los síntomas de advertencia adrenérgicos durante la hipoglucemia. [16]

Clínicamente, esto se manifiesta como la pérdida de algunos de los síntomas de la hipoglucemia con el tiempo. La pérdida de los síntomas autonómicos precede a los síntomas neuroglucopénicos, y las personas son menos propensas a buscar tratamiento para los niveles bajos de glucosa en sangre. A medida que la conciencia de los niveles bajos de glucosa se ve afectada, la hipoglucemia se prolonga. Estos episodios, si no se reconocen y se prolongan, pueden provocar convulsiones. [17]

El manejo de la hipoglucemia incluye la administración de carbohidratos orales para episodios leves y glucagón para casos severos. La educación del paciente y la familia sobre el reconocimiento y tratamiento de la hipoglucemia es fundamental para prevenir complicaciones.[8]

Las personas con IAH tienen un aumento de seis veces en los episodios de hipoglucemia grave.[18]

Esto resalta la necesidad de evaluar la IAH como parte del manejo clínico. La identificación de la IAH está limitada por la disponibilidad de herramientas para medir la conciencia de la hipoglucemia. No es práctico medir las respuestas adrenérgicas

durante la hipoglucemia para identificar la IAH, por lo que se han desarrollado cuestionarios como medidas sustitutivas que pueden administrarse a niños mayores que son capaces de informarse a sí mismos. Se han utilizado el cuestionario Gold de una sola pregunta,^[18] el cuestionario Clarke de ocho preguntas y el cuestionario Clarke modificado de seis preguntas para evaluar a los niños con IAH^[10]

El cuestionario Clarke tiene una mayor especificidad que el Gold para predecir la hipoglucemia clínicamente significativa^[19]

Aunque una puntuación ≥4 indica IAH en estas medidas, es importante reconocer que la IAH no es un “fenómeno todo o nada”, sino que refleja un continuo en el que pueden ocurrir diferentes grados de alteración de la conciencia^[18]

Cuestionario de Clarke

El cuestionario de Clarke es una herramienta utilizada para evaluar la conciencia de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 1, incluyendo la población pediátrica. Este cuestionario se centra en identificar la capacidad del paciente para reconocer los síntomas de hipoglucemia y, por lo tanto, evaluar el riesgo de hipoglucemia inadvertida o no reconocida^[20]

En el contexto pediátrico, el cuestionario de Clarke ha demostrado ser útil para clasificar a los pacientes en función de su conciencia de hipoglucemia. Según la literatura médica, el cuestionario de Clarke tiene una especificidad más alta en predecir el riesgo de hipoglucemia clínicamente significativa en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, en comparación con otros métodos de evaluación.^[20-21] En un estudio, se encontró que el cuestionario de Clarke identificaba a aquellos con mayor

riesgo de hipoglucemia severa, lo que lo hace una herramienta valiosa para el manejo clínico de estos pacientes.^[20]

Además, el cuestionario de Clarke ha sido validado en diferentes idiomas y contextos culturales, lo que refuerza su utilidad y aplicabilidad en diversas poblaciones.^[22]

2.2 Planteamiento del problema

Magnitud: En niños y adolescentes, la prevalencia de IAH era del 33 % en 2002, disminuyendo al 21 % en 2015. Aunque su frecuencia ha disminuido, sigue siendo un problema relevante con un porcentaje significativo de adolescentes^[14-15]

La incidencia de hipoglucemia severa que requiere asistencia en el tratamiento fue de 61 por cada 100 años-paciente en los pacientes tratados intensivamente, frente a 19 por cada 100 años-paciente en aquellos tratados convencionalmente, con una incidencia de coma y/o convulsiones de 16 por cada 100 años-paciente y 5 por cada 100 años-paciente, respectivamente^[10]

Trascendencia:

El cuestionario de Clarke juega un papel clave en la identificación y manejo de la hipoglucemia inadvertida. Su capacidad para identificar factores predictivos de IAH es crucial no solo para prevenir episodios graves de hipoglucemia, sino también para optimizar el tratamiento, mejorar la educación y la calidad de vida de los pacientes. A través de su uso, los profesionales de la salud pueden intervenir de manera temprana, personalizada y efectiva, reduciendo significativamente los riesgos asociados a esta condición.

Vulnerabilidad:

Identificar los factores de riesgo asociados a hipoglucemia inadvertida puede ayudar a establecer factores predictivos y tomar medidas para reducir significativamente la

frecuencia y gravedad de los episodios de hipoglucemia inadvertida disminuyendo los riesgos asociados a esta condición.

Pregunta de investigación:

¿Qué factores se asocian a riesgo elevado de hipoglucemia inadvertida en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1?

2.3 Justificación

La hipoglucemia inadvertida (IAH) representa una complicación frecuente y potencialmente grave en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 (T1D), ya que su presencia disminuye la capacidad del paciente para percibir y responder oportunamente a niveles bajos de glucosa, aumentando el riesgo de eventos hipoglucémicos severos. Esta condición no solo compromete la seguridad del paciente, sino que también afecta negativamente la calidad de vida y el control glucémico a largo plazo. A pesar de los avances tecnológicos en el tratamiento y monitoreo de la T1D, la IAH sigue siendo un problema clínico relevante, especialmente en contextos donde el acceso a tecnologías avanzadas como sistemas de monitoreo continuo de glucosa (MCG) es limitado.

Actualmente, la identificación oportuna de la IAH se ve favorecida por instrumentos validados como el cuestionario de Clarke, que permite clasificar de manera objetiva el nivel de conciencia del paciente respecto a la hipoglucemia. Sin embargo, existe poca evidencia local sobre la prevalencia de esta condición en población pediátrica mexicana y sobre los factores clínicos asociados, lo que limita la implementación de estrategias de prevención y manejo específicas para esta población.

Este estudio busca llenar ese vacío de conocimiento al evaluar los factores asociados con IAH en pacientes pediátricos con T1D, utilizando una herramienta estandarizada

y accesible. Los resultados permitirán orientar intervenciones personalizadas, mejorar el abordaje clínico y contribuir a la reducción de complicaciones relacionadas con la hipoglucemia, especialmente en entornos con recursos limitados.

CAPITULO III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo primario: Evaluar qué factores se asocian a riesgo elevado de hipoglucemia inadvertida en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 mediante el uso del cuestionario de Clarke

3.2 Objetivos secundarios:

1. Evaluar la relación entre los puntajes del cuestionario de Clarke y la frecuencia de episodios de hipoglucemia en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1.
2. Analizar la influencia de factores clínicos (como el control glucémico tomando como referencia la hemoglobina glicosilada (HBa1C) y en los usuarios de monitoreo continuo por medio del tiempo en rango, el régimen de tratamiento (usuarios de microinfusura, múltiples dosis de insulina) y las comorbilidades (retinopatía, enfermedad renal crónica, neuropatía, hipotiroidismo)) en los puntajes obtenidos en el cuestionario de Clarke.
3. Determinar la prevalencia de hipoglucemia inadvertida en la población pediátrica con diabetes tipo 1 en el estudio, según los puntajes obtenidos con el cuestionario de Clarke.
4. Describir las características demográficas de los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 con alto riesgo de hipoglucemias inadvertidas

CAPITULO IV. HIPÓTESIS

Hipótesis alterna: Existen factores predictivos significativos asociados con la hipoglucemia inadvertida en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1, los cuales pueden ser identificados mediante los puntajes obtenidos del cuestionario de Clarke

Hipótesis nula: No existen factores predictivos significativos asociados con la hipoglucemia inadvertida en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1, según los puntajes obtenidos del cuestionario de Clarke.

CAPITULO V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Observacional, transversal, prospectivo y analítico (estudio transversal analítico)

5.2 Lugar del estudio

Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León.

Asociación Mexicana de Diabetes en Nuevo León

5.3 Población de estudio

5.3.1 Criterios de inclusión

- a) Diagnóstico de Diabetes Tipo 1: Pacientes pediátricos (niños y adolescentes de entre 5 y 18 años) con diagnóstico médico confirmado de diabetes tipo 1, según los criterios establecidos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA).
- b) Tiempo de diagnóstico: Pacientes con al menos 6 meses de tratamiento regular con insulina (ya sea con dosis múltiples de insulina o terapia con micro infusora de insulina).

- c) Consentimiento informado: Pacientes cuyos padres o tutores legales otorguen su asentimiento y consentimiento informado verbal para participar en el estudio.
- d) Capacidad de comprensión del cuestionario: Pacientes que sean capaces de comprender y responder al cuestionario de Clarke, con el apoyo de sus padres o tutores si es necesario.
- e) Seguimiento clínico: Pacientes que estén bajo seguimiento clínico regular en la asociación mexicana de diabetes de Nuevo León.
- f) Monitoreo de glucosa: Pacientes que utilicen monitoreo de glucosa (ya sea mediante monitoreo continuo de glucosa o monitoreos puntuales regulares mediante glucometría capilar) dentro de su régimen de tratamiento.

5.3.2 Criterios de exclusión

- a) Comorbilidades graves: Pacientes con comorbilidades que puedan interferir con la evaluación de la hipoglucemia, tales como enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal, trastornos metabólicos severos o trastornos neurológicos.
- b) Edad fuera del rango establecido: Pacientes menores de 5 años o mayores de 18 años.
- c) Historia reciente de hipoglucemia grave: Pacientes que hayan experimentado un episodio grave de hipoglucemia (con pérdida de conciencia o que requiera asistencia médica) en las últimas 4 semanas antes del inicio del estudio, ya que esto podría influir en la evaluación de los síntomas actuales.

- d) Falta de cumplimiento en el tratamiento: Pacientes con un incumplimiento significativo del régimen de tratamiento, que podría interferir con la medición precisa de los resultados.
- e) Incapacidad para responder al cuestionario: Pacientes que no puedan completar el cuestionario de Clarke debido a limitaciones cognitivas, discapacidades severas o barreras idiomáticas (sin la posibilidad de traducción).

5.3.3 Criterios de eliminación

- 1) **Retiro del consentimiento informado** por parte del paciente o sus padres/tutores.
- 2) **Falta de adherencia al seguimiento** programado (no acudir a consultas o pérdida de contacto).
- 3) **Información clínica incompleta** que imposibilite evaluar adecuadamente el riesgo de hipoglucemia inadvertida.
- 4) **Desarrollo de otra enfermedad aguda o crónica grave** que interfiera con la interpretación de los resultados (p. ej., epilepsia, insuficiencia renal o hepática).
- 5) **Cambio de institución de atención médica** que imposibilite el seguimiento dentro del centro de estudio.
- 6) **Uso de medicamentos o intervenciones nuevas** durante el seguimiento que alteren el control glucémico.

5.4 Metodología

- **Selección de participantes:** Se reclutarán pacientes de la asociación mexicana de diabetes en Nuevo León que cumplan con los criterios de

inclusión. Se obtendrá un consentimiento informado y asentimiento previo a la participación en el estudio de manera verbal.

- **Aplicación del Cuestionario de Clarke:** El cuestionario de Clarke se administrará a los pacientes seleccionados y/o sus tutores. Este cuestionario consta de preguntas que evalúan el grado de conciencia sobre los síntomas de hipoglucemia, su frecuencia y su impacto en la vida cotidiana.

Cuestionario de Clarke:

Consta de 8 preguntas diseñadas para medir la frecuencia, gravedad y percepción de los síntomas de hipoglucemia:

- a) ¿Con qué frecuencia ha experimentado niveles bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia) sin notar síntomas?
- b) En los últimos seis meses, ¿con qué frecuencia ha tenido un nivel bajo de azúcar en sangre con síntomas que le han advertido?
- c) En los últimos seis meses, ¿con qué frecuencia ha tenido un nivel bajo de azúcar en sangre que necesitó ayuda de otra persona para tratarlo?
- d) ¿Sabe qué síntomas tiene cuando su azúcar en sangre está bajo?
- e) Cuando tiene síntomas de hipoglucemia, ¿su nivel de azúcar en sangre realmente está bajo?
- f) Si tuviera un nivel bajo de azúcar en sangre, ¿qué haría?
- g) ¿Con qué frecuencia tiene niveles bajos de azúcar en sangre mientras duerme?
- h) ¿Alguien más le ha dicho alguna vez que no nota cuando tiene un nivel bajo de azúcar en sangre?

Se considera que una persona tiene **conciencia reducida de la hipoglucemia** si responde de manera que indica que no percibe sus niveles bajos de azúcar,

especialmente en preguntas clave como la 1, 3 y 8; 4 o más respuestas indican hipoglucemias inadvertidas, 2 o menos respuestas indican buen reconocimiento de hipoglucemias⁽¹⁹⁾

- **Recolección de Datos Clínicos:** Se recogerán datos clínicos relevantes como el control glucémico (HbA1c), la frecuencia de episodios de hipoglucemia (documentada en el registro de monitoreo de glucosa), el tipo de tratamiento con insulina, el uso de tecnología de monitoreo continuo de glucosa (si aplica), entre otros (ver tabla 1)
- **Evaluación de Hipoglucemia Inadvertida:** La hipoglucemia inadvertida será evaluada mediante las respuestas del cuestionario de Clarke y la revisión de los registros clínicos, considerando la presencia de síntomas atípicos o ausentes durante episodios de hipoglucemia.

Definición de variables

Variables Dependiente: Hipoglucemia inadvertida (definida como la falta de síntomas típicos de hipoglucemia o la percepción reducida de los síntomas con glucosa <70 mg/dl).

Variables Independientes: Edad del paciente, sexo, control glucémico, tipo de tratamiento (terapia con micro infusora o dosis múltiples diarias de insulina), uso de monitoreo continuo de glucosa, historia de episodios de hipoglucemia previa, respuestas del Cuestionario de Clarke (número de respuestas indicativas de hipoglucemia inadvertida).

Tabla 1. Características, definición y clasificación de las variables utilizadas en la metodología

Variable	Definición Operacional	Unidad de Medida	Escala de Medición
Edad	Edad del paciente en años	Años	Escala continua
Sexo	Sexo del paciente (masculino o femenino)	Categórica (masculino/femenino)	Nominal
Control glucémico (HbA1c)	Porcentaje de hemoglobina glicosilada en sangre, que refleja el control a largo plazo de los niveles de glucosa.	Porcentaje (%)	Escala continua
Tipo de tratamiento	Tipo de tratamiento para la diabetes tipo 1 (terapia con microinfusora o dosis múltiples diarias de insulina)	Categórica (terapia con microinfusora o dosis múltiples diarias de insulina)	Nominal
Uso de monitoreo continuo de glucosa	Si el paciente utiliza un sistema de monitoreo continuo de glucosa (sí/no).	Categórica (sí/no)	Nominal
Historia de hipoglucemia previa	Número de episodios previos de hipoglucemia grave documentados en los últimos 6 meses.	Número de episodios	Escala continua
Respuestas del Cuestionario de Clarke	Evaluación de la conciencia de hipoglucemia mediante las respuestas al cuestionario de Clarke, considerando si el paciente presenta o no hipoglucemia inadvertida.	Puntuación del cuestionario (0-8)	Ordinal (cuestionario de 8 ítems)

Hipoglucemia inadvertida	Definida por la falta de percepción de los síntomas típicos de hipoglucemia, evaluada a través de las respuestas del cuestionario de Clarke y los registros clínicos.	Categórica (sí/no)	Nominal
---------------------------------	---	--------------------	---------

CAPTULO VI. Consideraciones estadísticas

6.1 Tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño mínimo de la muestra se utilizó una fórmula para comparar dos proporciones, para una hipótesis unilateral, con un nivel de confianza del 95%, un poder estadístico del 80% y una proporción esperada para el grupo con hipoglucemia inadvertida versus sin hipoglucemia inadvertida de aplicación auto inyectada, presencia de comorbilidades y monitoreo capilar de 49% versus 20%, 50% vs 10%, 90% vs 30% respectivamente [21] el número de pacientes requerido es de 32, ajustando para un 15% de posibles pérdidas por diversas causas, el número de pacientes a incluir en el estudio es de 38 pacientes con y sin hipoglucemia inadvertida.

COMPARACIÓN DE DOS PROPORCIONES

(Se pretende comparar si las proporciones son diferentes)

Indique número del tipo de test	
Tipo de test (1.unilateral o 2.bilateral)	1 UNILATERAL
Nivel de confianza o seguridad (1- α)	95%
Poder estadístico	80%
P_1 (proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual)	20%
P_2 (proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica)	49%
TAMAÑO MUESTRAL (n)	32

EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PÉRDIDAS

Proporción esperada de pérdidas (R)	15%
MUESTRA AJUSTADA A LAS PÉRDIDAS	38

Beatriz López Calviño
Salvador Pita Fernández
Sonia Pérez Díaz
Teresa Seoane Pillado
Unidad de epidemiología clínica y bioestadística
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

6.2 Análisis Estadístico:

Se utilizará software estadístico (como SPSS o STATA) para procesar los datos, se realizará un análisis descriptivo para caracterizar a la población (medias, desviación estándar, porcentajes, etc.), se utilizarán análisis bivariados (pruebas de chi-cuadrado, t-test) para evaluar la relación entre las variables clínicas y los resultados del cuestionario de Clarke.

Se aplicarán modelos de regresión logística para identificar los predictores de hipoglucemia inadvertida en función de los factores clínicos y los resultados del cuestionario.

CAPITULO VII. Aspectos éticos

El presente protocolo será sometido para su evaluación al Comité de Ética y al Comité de Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y solo se iniciará una vez obtenida la autorización y el número de registro correspondiente.

Este estudio cumple con los principios éticos establecidos en las regulaciones institucionales (Reglamento Interno de Investigación de la Facultad de Medicina de la UANL), nacionales e internacionales.

Regulaciones nacionales:

- **Ley General de Salud [DOF: 06011987]**
- **Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**, que establece los principios éticos y metodológicos para la investigación en seres humanos.
- **Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012**, que regula los criterios para la ejecución de proyectos de investigación en seres humanos.
- **Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012**, sobre el expediente clínico, que garantiza la correcta documentación y resguardo de la información de los participantes.

Regulaciones internacionales:

- **Declaración de Helsinki (1975)**, con sus enmiendas más recientes.
- **Buenas prácticas clínicas internacionales** definidas por la **International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH-GCP)**.

Será indispensable obtener de manera verbal el **consentimiento informado** de todos los participantes y el **asentimiento informado** de los menores de edad, asegurando que los procedimientos sean comprendidos y aceptados voluntariamente por ellos y sus tutores legales.

Pasos del Proceso de Consentimiento Informado

1. **Explicación del Estudio:** Se brindará a los padres o tutores de manera verbal una descripción detallada del propósito del estudio, los procedimientos generales y el compromiso requerido para la participación.
2. **Resolución de dudas:** Se fomentará un espacio para que los padres o tutores puedan hacer preguntas y aclarar cualquier inquietud antes de tomar una decisión.
3. **Toma de Decisión:** Una vez comprendida la información, los padres o tutores decidirán si autorizan o no la participación de su hijo(a), autorizando de manera verbal si están de acuerdo.

Pasos del Proceso de Asentimiento Informado

1. **Explicación al Menor:** La información sobre el estudio será explicada de manera sencilla y adecuada a la edad del participante, asegurando su comprensión.
2. **Verificación de Comprensión:** Se permitirá que el menor haga preguntas y exprese cualquier inquietud antes de tomar su decisión.
3. **Firma del Asentimiento:** Si el menor está de acuerdo en participar, autorizará de manera verbal su participación

4. Libre Decisión: El menor podrá negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto afecte su atención o tratamiento médico.

La participación en el estudio es completamente voluntaria y podrá retirarse en cualquier momento sin repercusiones.

7.1 Confidencialidad de la información

Se utilizarán números de folio en todos los sujetos de investigación, se evitará usar el registro o nombre del sujeto en la base de datos. Solo el equipo de investigación tendrá acceso a la base de datos en donde se recabará la información. En caso de publicarse el estudio se evitará utilizar cualquier dato que pudiera exponer la confidencialidad de los sujetos de investigación.

7.2 Recursos e infraestructura

El estudio se llevará a cabo con los recursos propios del departamento de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

7.3 Consentimiento y asentimiento informado

Antes de iniciar el programa, se llevará a cabo el proceso de **obtención del consentimiento y asentimiento informado**. En una primera etapa, se proporcionará a los tutores legales una explicación detallada sobre el estudio, sus objetivos y el tipo de participación requerida. Se resolverán todas sus dudas y, si están de acuerdo, firmarán el **consentimiento informado**, manifestando su autorización para que el menor participe en la investigación.

De manera paralela, se solicitará el **asentimiento informado** de los participantes menores de edad. Para ello, se les explicará en un lenguaje claro y acorde a su nivel de comprensión en qué consiste el estudio, asegurando que comprendan su

participación. Se enfatizará que la inclusión en el estudio es **voluntaria** y que, en cualquier momento, tanto ellos como sus tutores pueden decidir retirarse sin que esto tenga consecuencias.

CAPITULO VIII. Cronograma del Estudio

1. **Fase de Reclutamiento:** 1 mes (revisión de historias clínicas, reclutamiento y consentimiento informado).
2. **Aplicación del Cuestionario y Recolección de Datos Clínicos:** 2 meses.
3. **Análisis de Datos:** 1 mes.
4. **Redacción de Resultados y Conclusiones:** 1 mes.

CAPITULO IX. RESULTADOS

Se incluyeron 39 pacientes pediátricos con diabetes tipo 1. La frecuencia de hipoglucemias previas fue de 66.7% (26/39), fueron del sexo masculino 24 (61.5%) y del femenino 15 (38.5%), el tiempo del diagnóstico fue mayor de 5 años en 18 pacientes (12.8%), en cuanto al tratamiento 34 recibieron multiples dosis de insulina (87.2%) y 5 pacientes utilizaban infusión continua (12.8%). Sobre el monitoreo de glucosa 26 pacientes usaban monitoreo capilar (66.7%) y 13 monitoreo continuo (33.3%). El control glucémico global mostró que 12 tenían una HbA1c>8% (30.8%) y 7 presentó riesgo elevado de hipoglucemia inadvertida según el cuestionario de Clarke (17.9%).

Tabla 1. Características clínicas de 39 pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 clasificados en base a si tenían o no hipoglucemia previa

Variable	Categoría	Sin hipoglucemia previa n=13	Con hipoglucemia previa n=26	OR (IC 95%)	p ²
Edad	5 a 10 años	0 (0%)	8 (30.8%)	–	0.007

	10 a 15 años	6 (46.2%)	13 (50.0%)	–	–
	>15 años	7 (53.8%)	5 (19.2%)	–	–
Sexo	Femenino	6 (46.2%)	9 (34.6%)	1.62 (0.42– 6.29)	0.485
	Masculino	7 (53.8%)	17 (65.4%)		
Tiempo desde diagnóstico	< 1 año	1 (7.7%)	4 (15.4%)	–	0.017
	1–3 años	0 (0.0%)	7 (26.9%)	–	–
	3–5 años	2 (15.4%)	7 (26.9%)	–	–
	> 5 años	10 (76.9%)	8 (30.8%)	–	–
Modalidad de tratamiento	Infusión continua (CSII)	2 (15.4%)	3 (11.5%)	1.39 (0.20– 9.59)	0.735
	Múltiples dosis (MDI)	11 (84.6%)	23 (88.5%)	–	–
Monitoreo de glucosa	Automonitoreo capilar	9 (69.2%)	17 (65.4%)	1.19 (0.29– 4.97)	0.810
	Monitoreo continuo (CGM)	4 (30.8%)	9 (34.6%)	–	–
HbA1c	< 6.5%	2 (15.4%)	1 (3.8%)	–	0.464
	6.5–7%	3 (23.1%)	6 (23.1%)	–	–
	7–8%	4 (30.8%)	11 (42.3%)	–	–
	> 8%	4 (30.8%)	8 (30.8%)	–	–
Riesgo elevado de hipoglucemia inadvertida (Clarke)*	No	11 (84.6%)	21 (80.8%)	1.31 (0.22– 7.88)	0.768
	Sí	2 (15.4%)	5 (19.2%)	–	–

Se presentan frecuencias absolutas y porcentajes por categoría, así como los odds ratio (OR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%) para las variables dicotómicas. La asociación entre las covariables y el antecedente de hipoglucemias se evaluó mediante χ^2 de Pearson y prueba de tendencia lineal para variables ordinales; se consideró estadísticamente significativo un valor de $p<0.05$. Abreviaturas: CSII=infusión subcutánea continua de insulina; MDI=múltiples dosis diarias; CGM=monitoreo continuo de glucosa; HbA1c=hemoglobina glucosilada A1c.

En el análisis bivariado, **Edad** y **Tiempo desde diagnóstico** se asociaron significativamente con hipoglucemias previas

No se observaron asociaciones significativas por χ^2 entre Riesgo elevado de hipoglucemia según el cuestionario de Clarke y las covariables estudiadas (el valor de $p>0.05$ en todas las variables).

Tabla 2. Características clínicas de 39 pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 clasificados en base al riesgo de hipoglucemias inadvertidas por Puntaje de Clarke.

Variable	Categoría	Sin riesgo	Con riesgo	OR (IC 95%) ¹	p ²
		elevado	elevado n=7		
		n=32			
Edad	5 a 10 años	6 (18.8%)	2 (28.6%)	–	0.677
	10 a 15 años	16 (50.0%)	3 (42.9%)	–	–
	> 15 años	10 (31.2%)	2 (28.6%)	–	–
Sexo	Femenino	12 (37.5%)	3 (42.9%)	0.80 (0.15–4.20)	0.792
	Masculino	20 (62.5%)	4 (57.1%)		
Tiempo desde diagnóstico	< 1 año	4 (12.5%)	1 (14.3%)	–	0.945
	1–3 años	5 (15.6%)	2 (28.6%)	–	–
	3–5 años	9 (28.1%)	0 (0.0%)	–	–
	> 5 años	14 (43.8%)	4 (57.1%)	–	–
	Infusión continua (CSII)	4 (12.5%)	1 (14.3%)	0.86 (0.08–9.10)	0.898

Modalidad de tratamiento	Múltiples dosis (MDI)	28 (87.5%)	6 (85.7%)		
Monitoreo de glucosa	Automonitoreo capilar	23 (71.9%)	3 (42.9%)	3.41 (0.63–18.35)	0.140
	Monitoreo continuo (CGM)	9 (28.1%)	4 (57.1%)		
Control glucémico (HbA1c)	< 6.5%	2 (6.2%)	1 (14.3%)	–	0.511
	6.5–7%	7 (21.9%)	2 (28.6%)	–	–
	7–8%	13 (40.6%)	2 (28.6%)	–	–
	> 8%	10 (31.2%)	2 (28.6%)	–	–

Características clínicas de 39 pacientes pediátricos con diabetes tipo 1, clasificadas según la presencia o ausencia de riesgo elevado de hipoglucemia inadvertida de acuerdo con el puntaje del cuestionario de Clarke. Se presentan frecuencias absolutas y porcentajes por categoría, así como los odds ratio (OR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%) para las variables dicotómicas. La asociación entre las covariables clínicas y el riesgo elevado de hipoglucemia se analizó mediante χ^2 de Pearson y prueba de tendencia lineal para variables ordinales; se consideró estadísticamente significativo un valor de $p<0.05$. Abreviaturas: CSII=infusión subcutánea continua de insulina; MDI=múltiples dosis diarias; CGM=monitoreo continuo de glucosa; HbA1c=hemoglobina glucosilada A1c.

- Sexo (Femenino/Masculino) OR=0.80 (IC95% 0.15–4.20; $p=0.792$)
- Tratamiento (CSII/MDI) OR=0.86 (0.08–9.10; $p=0.898$)
- Monitoreo (capilar/CGM) OR=3.41 (0.63–18.35; $p=0.140$)
- Hipoglucemia previa (No/Sí) OR=1.31 (0.22–7.88; $p=0.768$).

Correlaciones entre variables

Para indagar sobre correlaciones entre las variables ordinales se codificaron las variables ordinales (frecuencia de eventos) de menor a mayor y se buscaron correlaciones con el tiempo desde el diagnóstico (de menor tiempo a mayor tiempo) y el puntaje en el cuestionario de Clarke, de 0 a 8 de menor riesgo a mayor riesgo.

En la muestra total ($n=39$) se observaron:

- Correlación positiva entre lecturas con o sin síntomas (0.483; $p=0.002$)

- Correlación negativa entre el puntaje de Clarke y la frecuencia de sintomatología (-0.401 ; $p=0.011$)
- Correlación positiva entre la frecuencia de sintomatología y el tiempo desde el diagnóstico (0.463 ; $p=0.003$)
- Correlación negativa o sin significancia estadística entre el puntaje de Clarke y el tiempo desde el diagnóstico ($p=-0.156$; $p=0.344$).

Tabla 3. Asociación entre el riesgo de hipoglucemia (puntaje de Clarke), la frecuencia de eventos hipoglucémicos y el tiempo desde el diagnóstico en sujetos con diabetes tipo 1.

	Puntaje Cuestionario de Clarke	1) Frecuencia de sintomatología en hipoglucemias	4) Hipoglucemia grave con pérdida de conciencia (último año)	5) Lecturas <70 mg/dl con síntomas (último mes)	6) Lecturas <70 mg/dl sin síntomas (último mes)	Tiempo desde diagnóstico (años)
Puntaje Cuestionario de Clarke	–	-0.401* $p=0.011$	0.150 $p=0.362$	-0.176 $p=0.284$	0.270 $p=0.096$	-0.156 $p=0.344$
1) Frecuencia de sintomatología en hipoglucemias	-0.401* $p=0.011$	–	0.280 $p=0.085$	0.209 $p=0.201$	-0.135 $p=0.414$	0.463** $p=0.003$
4) Hipoglucemia grave con pérdida de conciencia (último año)	0.150 $p=0.362$	0.280 $p=0.085$	–	0.096 $p=0.563$	0.033 $p=0.844$	0.228 $p=0.163$
5) Lecturas <70 mg/dl con síntomas (último mes)	-0.176 $p=0.284$	0.209 $p=0.201$	0.096 $p=0.563$	–	0.483** $p=0.002$	-0.040 $p=0.810$
6) Lecturas <70 mg/dl sin síntomas (último mes)	0.270 $p=0.096$	-0.135 $p=0.414$	0.033 $p=0.844$	0.483** $p=0.002$	–	-0.065 $p=0.695$
Tiempo desde diagnóstico (años)	-0.156 $p=0.344$	0.463** $p=0.003$	0.228 $p=0.163$	-0.040 $p=0.810$	-0.065 $p=0.695$	–

Matriz de correlaciones de Spearman en sujetos con diabetes tipo 1. Cada celda muestra el valor de p ; con asteriscos para señalar las correlaciones estadísticamente significativas (* $p<0.05$, ** $p<0.01$). Las variables de frecuencia se codificaron de 0 o 1 = “Nunca o la menor frecuencia” y 4 o 5 = eventos más frecuentes (según el ítem). Tiempo desde diagnóstico está ordenado de menor a mayor (años). Puntaje del cuestionario de Clarke: se interpreta de menor a mayor riesgo (valores más altos = mayor riesgo). Correlaciones calculadas con observaciones completas por par; celdas sin asteriscos no alcanzaron significancia estadística. ($n = 39$)

En el grupo con hipoglucemias previas (n=26), las correlaciones fueron más marcados:

- Lecturas de hipoglucemia con y sin síntomas ($p=0.529$; $p=0.005$)
- Tiempo desde el diagnóstico con hipoglucemia grave en el último año (0.420; $p=0.033$)
- Sintomatología en la hipoglucemia y correlación con tiempo desde el diagnóstico (0.655; $p<0.001$)
- Se encontró una correlación negativa entre un puntaje elevado en el cuestionario de Clarke (riesgo alto de hipoglucemia) con la frecuencia de la sintomatología (-0.436 ; $p=0.026$)
- La correlación entre sintomatología e hipoglucemia grave fue marginal y positiva (0.389; $p=0.050$).

En el grupo sin hipoglucemias previas (N=13) no se identificaron correlaciones significativas (No hubo correlaciones con $p\geq0.05$).

Tabla 4. Asociación entre el riesgo de hipoglucemia (puntaje de Clarke), la frecuencia de eventos hipoglucémicos y el tiempo desde el diagnóstico en sujetos con antecedentes de hipoglucemias previas

	Puntaje Clarke	1) Frec. sintomatología en hipoglucemias	4) Hipoglucemia grave c/ pérdida conciencia (último año)	5) Lecturas <70 mg/dl c/ síntomas (último mes)	6) Lecturas <70 mg/dl s/ síntomas (último mes)	Tiempo desde diagnóstico (años)
Puntaje Clarke	—	0.436* $p = 0.026$	0.124 $p = 0.545$	-0.227 $p = 0.264$	0.210 $p = 0.303$	-0.167 $p = 0.416$
1) Frec. sintomatología	0.436* $p = 0.026$	—	-0.389 $p = 0.050$	-0.256 $p = 0.207$	0.259 $p = 0.202$	-0.655** $p = 0.000$
4) Hipoglucemia grave	0.124 $p = 0.545$	-0.389 $p = 0.050$	—	0.022 $p = 0.914$	0.000 $p = 1.000$	0.420* $p = 0.033$

5) <70 mg/dl c/ síntomas	-0.227 p = 0.264	-0.256 p = 0.207	0.022 p = 0.914	–	0.529** p = 0.005	0.216 p = 0.289
6) <70 mg/dl s/ síntomas	0.210 p = 0.303	0.259 p = 0.202	0.000 p = 1.000	0.529** p = 0.005	–	0.104 p = 0.613
Tiempo desde diagnóstico	-0.167 p = 0.416	-0.655** p = 0.000	0.420* p = 0.033	0.216 p = 0.289	0.104 p = 0.613	–

Matriz de correlaciones de Spearman en sujetos con episodios de hipoglucemias previo. Cada celda muestra el valor de p; con asteriscos para señalar las correlaciones estadísticamente significativas (* p<0.05, ** p<0.01). Las variables de frecuencia se codificaron de 0 o 1 = “Nunca o la menor frecuencia” y 4 o 5 = eventos más frecuentes (según el ítem). Tiempo desde diagnóstico está ordenado de menor a mayor (años). Puntaje del cuestionario de Clarke: se interpreta de menor a mayor riesgo (valores más altos = mayor riesgo). n= 26

CAPITULO X. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El análisis mostró asociaciones significativas entre edad, tiempo desde el diagnóstico y antecedente de hipoglucemias previas, lo que sugiere que los pacientes con mayor edad y evolución tienden a presentar más episodios de hipoglucemia, en concordancia con la literatura. [25]

La duración prolongada de la diabetes tipo 1 se relaciona con un deterioro progresivo en la percepción de los síntomas y mayor exposición acumulativa a eventos hipoglucémicos. [25, 26]

La correlación positiva entre el tiempo desde el diagnóstico y la frecuencia de sintomatología hipoglucémica apunta a que la experiencia prolongada a la enfermedad influye en el reconocimiento de los síntomas durante un episodio hipoglucémico, aunque esto también puede ser influido por mecanismos adaptativos biológicos o propios de la enfermedad que alteran la percepción fisiológica de la disminución en los niveles de glucosa [26]

Como se mostró en los resultados de las tablas de contingencia, las variables de edad del paciente y tiempo desde el diagnóstico se asociaron con el antecedente de presentar hipoglucemias (χ^2 p=0.025 y p-tendencia<0.01), lo que respalda que una

mayor duración de la diabetes tipo 1 incrementa el riesgo de eventos hipoglucémicos. Los resultados de este estudio concuerdan con los hallazgos de Rewers et al. [27], quienes en una cohorte pediátrica reportaron una incidencia de hipoglucemia severa de 19/100 persona-año con un riesgo relativo (RR) de 1.39 por cada 5 años de duración (IC95% 1.16–1.69) en los pacientes de menor edad, describiendo el mayor riesgo de hipoglucemia severa y fallo autonómico asociado a hipoglucemia en pacientes con evolución prolongada.

No se encontraron diferencias significativas por sexo, tipo de insulina (MDI vs CSII) o método de monitoreo (capilar vs CGM) en concordancia con estudios Wilson y colaboradores en 2005 [28] o Fox et al. en 2005 [29], donde en preescolares la CSII no mostró riesgo pero tampoco ventajas claras sobre MDI en incidencia de hipoglucemia severa ni en proporción de valores <3.9 mmol/L de glucosa en sangre [28, 29].

La posibilidad de alteración de la percepción (un menor síntomaología pese a una disminución en los niveles de glucosa) es algo reportado por Tsalikian et al, quienes demostraron en niños y adolescentes respuestas contrarregulatorias atenuadas compatibles con fallo autonómico asociado a hipoglucemia (HAAF), mecanismo que puede explicar discrepancias entre exposición y síntomas en pediatría [26]

En cuanto a CGM, observamos una tendencia que no fue significativa hacia un menor riesgo de episodios hipoglucémicos; como fue reportado en el JDRF CGM Trial (Tamborlane et al., NEJM 2008), que demostró tasas bajas y similares de hipoglucemia severa entre grupos y efecto dependiente de la adherencia por edad (50% de uso ≥6 d/semana en 8–14 años vs 30% en 15–24 años) [30] Sin embargo, ensayos más recientes en pediatría apuntan hacia beneficios detectables de CGM por Maura et al., 2012 o el grupo SENCE [30, 31] que mostraron que el CGM puede reducir significativamente el “tiempo en hipoglucemia” aunque sin cambios

consistentes en el tiempo en rango (70-180 mg/dL)) a 6 meses, lo que coincide con la tendencia observada aquí podría alcanzar significancia con muestras mayores.

En relación con el riesgo elevado de hipoglucemia según el cuestionario de Clarke, no hubo asociaciones significativas con las covariables clínicas. Sin embargo, la OR descriptiva alta en el grupo con CGM lo que sugiere que el uso de este método de monitoreo puede mejorar la detección de episodios sin necesariamente reducir la percepción de hipoglucemia (OR=3.41 con IC que abarca 1), lo que sugiere que los pacientes en monitoreo continuo podrían reportar más síntomas o identificar más episodios por mayor detección objetiva, aunque esta diferencia no alcanzó la significancia ($p=0.140$). Este hallazgo podría considerarse interesante y valdría la pena explorarlo en una cohorte más grande, al sugerir que una mayor exposición tecnológica no necesariamente implica menor riesgo percibido, sino mayor sensibilidad diagnóstica.

Las correlaciones de Spearman confirman la coherencia de las mediciones internas (lecturas con/sin síntomas) y la validez del cuestionario de Clarke al mostrar relación inversa entre puntuación y frecuencia de síntomas.

En la muestra total, la correlación positiva entre la frecuencia de lecturas con y sin síntomas (0.483; $p=0.002$) confirma la coherencia interna de las medidas, mientras que la correlación negativa entre el puntaje de Clarke y la frecuencia de sintomatología (-0.401; $p=0.011$) indica que, a mayor puntuación, menor frecuencia de síntomas reportados, lo que concuerda con el comportamiento esperado del cuestionario de Clarke. La correlación positiva entre la frecuencia de sintomatología y el tiempo desde el diagnóstico (0.463; $p=0.003$) refuerza la relación ya observada en el análisis por grupos.

De manera específica, en el grupo con antecedentes de hipoglucemias previas, las correlaciones fueron más robustas: la sintomatología se asoció significativamente con el tiempo desde el diagnóstico (0.655; $p<0.001$) y con la presencia de hipoglucemia grave (0.389; $p=0.050$), lo que sugiere que los pacientes con mayor evolución y mayor frecuencia sintomática tienden a experimentar episodios más severos. La correlación negativa entre el puntaje de Clarke y la frecuencia de síntomas (0.436; $p=0.026$) es particularmente relevante, pues evidencia que quienes presentan deterioro en la percepción de hipoglucemia tienden a reportar menos sintomatología, validando así la utilidad del cuestionario como herramienta clínica.

Aunque algunas relaciones no alcanzaron significancia estadística, como la correlación entre el puntaje de Clarke y el tiempo desde el diagnóstico (-0.156; $p=0.344$), la dirección negativa de la asociación es consistente con la hipótesis fisiopatológica de una menor percepción con el paso del tiempo. Estos hallazgos no significativos pero coherentes con la tendencia esperada, sugieren que con una muestra mayor podrían consolidarse como asociaciones relevantes.

En conjunto, los resultados que obtuvimos refuerzan que la evolución prolongada de la diabetes tipo 1 se asocia con mayor frecuencia de hipoglucemias y cambios en la percepción sintomática, sin diferencias claras por el tipo de tratamiento o monitoreo. Esto enfatiza la necesidad de implementar estrategias educativas continuas y una reevaluación periódica del riesgo de hipoglucemias inadvertidas en la población pediátrica con enfermedad de larga duración.

CAPITULO XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1902-12. doi:10.2337/diacare.26.6.1902.
2. Awoniyi O, Rehman R, Dagogo-Jack S. Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention. *Curr Diabetes Rep.* 2013;13(5):669-78. doi:10.1007/s11892-013-0411-y.
3. American Diabetes Association. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Suppl 1):S283-S305. doi:10.2337/dc25-S014.
4. Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, et al. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2018;41(9):2026-44. doi:10.2337/dc18-0023.
5. Tsalikian E, Tamborlane W, Xing D, et al. Blunted Counterregulatory Hormone Responses to Hypoglycemia in Young Children and Adolescents With Well-Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(11):1954-9. doi:10.2337/dc08-2298.
6. Hoagland M, Duggar B, Hamrick J, Alonso GT, Martin L. Error Traps in the Perioperative Management of Children With Type 1 Diabetes. *Paediatr Anaesth.* 2024;34(1):19-27. doi:10.1111/pan.14763.
7. Zhong VW, Crandell JL, Shay CM, et al. Dietary Intake and Risk of Non-Severe Hypoglycemia in Adolescents With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31(8):1340-7. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.04.017.

8. Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes: maladaptive, adaptive, or both? *Diabetes*. 2018;67(8):1465-75. doi:10.2337/db18-0002.
9. 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. *Diabet Med*. 2013;30(9):1126-31. doi:10.1111/dme.12257.
10. Abraham MB, Karges B, Dovc K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(3):417-430. doi:10.1111/pedi.13294.
11. Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of hypoglycemia with predictive low glucose insulin suspension in children with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2017;40(6):764-70. doi:10.2337/dc16-2389.
12. Biester T, Kordonouri O, Holder M, et al. "Let the algorithm do the work": reduction of hypoglycemia using sensor-augmented pump therapy with predictive insulin suspension (SmartGuard) in pediatric type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(3):173-82. doi:10.1089/dia.2016.0391.
13. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diabetes Metab*. 2010;36(Suppl 3):S64-S74.
14. Mokan M, Mitrikou A, Veneman T, et al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care*. 1994;17(12):1397-1403.
15. Arbelaez AM, Xing D, Cryer PE, 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*. 2014;15(2):127-134.
16. 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*. 1998;21(11):1939-1943.
17. Buckingham B, Wilson DM, Lecher T, Hanas R, Kaiserman K, Cameron F. Duration of nocturnal hypoglycemia before seizures. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2110-2112.
18. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17(7):697-703.
19. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care*. 1995;18(4):517-522.
20. Hatle H, Bjørgaas MR, Skrivarhaug T, et al. Assessing Awareness of Hypoglycemia in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: Evaluation of Established Questionnaires. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(2):300-309. doi:10.1111/pedi.12951.
21. Graveling AJ, Noyes KJ, Allerhand MH, et al. Prevalence of Impaired Awareness of Hypoglycemia and Identification of Predictive Symptoms in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(3):206-13. doi:10.1111/pedi.12077.

- 22.Jansa M, Quirós C, Giménez M, et al. Psychometric Analysis of the Spanish and Catalan Versions of a Questionnaire for Hypoglycemia Awareness. *Medicina Clinica.* 2015;144(10):440-4. doi:10.1016/j.medcli.2013.11.036.
- 23.Predictors of Acute Complications in Children With Type 1 Diabetes | Pediatrics | JAMA | JAMA Network. Accessed October 26, 2025.
- 24.Blunted Counterregulatory Hormone Responses to Hypoglycemia in Young Children and Adolescents With Well-Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(11):1954-1959. doi:10.2337/dc08-2298
- 25.Predictors of Acute Complications in Children With Type 1 Diabetes | Pediatrics | JAMA | JAMA Network. Accessed October 26, 2025.
- 26.Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A Two-Center Randomized Controlled Feasibility Trial of Insulin Pump Therapy in Young Children With Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(1):15-19. doi:10.2337/diacare.28.1.15
- 27.Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(6):1277-1281. doi:10.2337/diacare.28.6.1277
- 28.Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(6):1277-1281. doi:10.2337/diacare.28.6.1277
- 29.Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, et al. Continuous glucose

- monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(14):1464-1476. doi:10.1056/NEJMoa0805017
30. Mauras N, Beck R, Xing D, et al. A Randomized Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in the Management of Type 1 Diabetes in Young Children Aged 4 to <10 Years. *Diabetes Care.* 2012;35(2):204-210. doi:10.2337/dc11-1746
31. Strategies to Enhance New CGM Use in Early Childhood (SENCE) Study Group. A Randomized Clinical Trial Assessing Continuous Glucose Monitoring (CGM) Use With Standardized Education With or Without a Family Behavioral Intervention Compared With Fingerstick Blood Glucose Monitoring in Very Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(2):464-472. doi:10.2337/dc20-1060

CAPITULO XII. RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Vivian Alondra Morales Venegas

Candidata para el grado de Especialista en Pediatría

Tesis: Factores asociados a riesgo elevado de hipoglucemia inadvertida en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía

Nacida en Villanueva, Zacatecas el día 2 de diciembre de 1996, con residencia desde los 18 años en el estado de Nuevo León.

Estado civil: soltera

Grado de estudio

Médico Cirujano y Partero por la Universidad Autónoma de Nuevo León, graduada en 2021.

Trayectoria

Obtuve mis estudios básicos en el Colegio Villa de Guadalupe en Zacatecas, posteriormente bachillerato en el Instituto Zacatecas Miguel Agustín Pro, cursé la licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Universidad Autónoma de Nuevo León entre 2016 y 2021

En 2021 me gradué y realicé mi servicio social en la clínica de medicina Familiar del IMSS en Nuevo León durante el periodo de 2021-2022.

Inicié mi formación en la especialidad de Pediatría en el año 2023 en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

