

**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID. FACULTAD DE MEDICINA**



**Departamento de Pediatría e Inmunología,  
Obstetricia y Ginecología, Nutrición y  
Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia**



**TESIS DOCTORAL**

Valoración de la función cardíaca y la rigidez aórtica a través de ecocardiografía y electrocardiografía en pacientes en edad pediátrica con Diabetes Mellitus tipo 1.

**Doctoranda:** Beatriz Salamanca Zarzuela

**Hospital Universitario Rio Hortega. Valladolid, 2016**

**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID. FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Pediatría e Inmunología, Obstetricia y Ginecología,  
Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia**



**TESIS DOCTORAL**

**para obtener el título de Doctora en Medicina**

Valoración de la función cardíaca y la rigidez aórtica a través de ecocardiografía y electrocardiografía en pacientes en edad pediátrica con Diabetes Mellitus tipo 1.

**Doctoranda:** Beatriz Salamanca Zarzuela

**Dirección** Dra. Sara I. Marín Urueña  
Dr. Ramón Cancho Candela

**Tutor** Dra. Alicia Armentia Medina

Valladolid 2016.



Dña. SARA I MARÍN URUEÑA y D.RAMÓN CANCHO CANDELA  
Doctores en medicina y cirugía por la Facultad de Medicina de Valladolid.

CERTIFICAN:

que Dña. BEATRIZ SALAMANCA ZARZUELA, Licenciada en Medicina por la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado:

**Valoración de la función cardíaca y la rigidez aórtica a través de ecocardiografía y electrocardiografía en pacientes en edad pediátrica con Diabetes Mellitus tipo 1.**

Revisada la investigación realizada que pasmada en la siguiente Memoria, estimamos que reúne los requisitos precisos de originalidad, hipótesis de trabajo, metodología, discusión y bibliografía necesarios para optar con ella al Grado de Doctora.

Para que conste a los efectos oportunos en Valladolid a 27 de Mayo de 2016.

Fdo: Dra. S.I. Marín Urueña  
Dr. R. Cancho Candela

## AGRADECIMIENTOS

*A las Dras. Marín y Armentia, y al Dr. Cancho, por atreverse con esta aventura.*

*A mi familia, por todo lo que plantamos y vemos crecer juntos.*

*A todos los participantes del estudio, y a sus familias, por gastar su tiempo en este proyecto.*

*A Carlos y Fernando, por enseñarme que la Cardiología es mucho más que sacar bien los planos.*

*A Inés, ángel de la guarda de los diabéticos y un ejemplo de trabajo y alegría.*

*A Garazí, Antonio, Isa, Andrés, Carla... y todos los que hace mucho dejaron de ser compañeros, para formar parte de mi familia.*

*A todos los que han permanecido a mi lado cuando el camino se ponía difícil.*

*Una hermosa taquicardia...*

## ÍNDICE

Abreviaturas	Pág. 2
Justificación y originalidad del tema	Pág. 7
Hipótesis	Pág. 9
Objetivos	Pág.11
Utilidad práctica de los resultados	Pág.12
Limitaciones de la investigación	Pág.13
Pacientes, material y métodos	Pág.14
Marco teórico	Pág.19
□ La Diabetes Mellitus tipo 1	Pág.19
- Definición	Pág. 19
- Epidemiología	Pág. 19
- Etiopatogenia	Pág. 21
- Clasificación	Pág. 29
- Diagnóstico	Pág. 35
- Seguimiento	Pág. 36
- Tratamiento	Pág. 46
- Complicaciones	Pág. 56
□ Riesgo cardiovascular	Pág. 77
□ Prevención cardiovascular	Pág. 81
□ Electrocardiograma	Pág. 86
□ Ecocardiograma	Pág. 97
□ Resultados	Pág.114
□ Discusión	Pág.158
□ Conclusiones	Pág.162
□ Bibliografía	Pág.164
□ Anexos	Pág.191

## **ABREVIATURAS**

**2-D:** 2 dimensiones.

**AAMI:** Asociación para el Avance de la Instrumentación Médica

**AAP:** Asociación Americana de Pediatría.

**AD:** aurícula derecha.

**ADA:** American Diabetes Association

**ADN:** ácido desoxirribonucleico

**AGE:** advanced glycosilation end products

**AGS:** automonitorización de la glucosa en la sangre

**AI:** aurícula izquierda.

**Alb:** Albúmina.

**Alb/Cr:** cociente albúmina-creatinina.

**Ao:** aorta.

**ARA-II:** antagonistas del receptor de la angiotensina

**ARN:** ácido ribonucleico

**ATP:** adenosin tri fosfato.

**AV:** auriculoventricular

**BHS:** British Hypertension Society.

**c/h-a:** casos/habitantes-año.

**c- HDL** high density lipoprotein colesterol

**Ca:** calcio.

**CAD:** cetoacidosis diabética.

**CIMT:** espesor carotídeo íntima-media.

**c-LDL:** low density lipoprotein cholesterol

**Cos:** coseno.

**CV:** cardiovascular.

**CW:** doppler continuo.

**DD:** diámetro en diástole.

**DE:** desviación estándar.

**DIDMOAD:** diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera.

**DI:** decilitro.

**DM1:** diabetes mellitus tipo 1.

**DM2:** diabetes mellitus tipo 2.

**DTI:** doppler tisular.

**ECG :** electrocardiograma.

**ECV:** enfermedad cardiovascular

**EEUU:** Estados Unidos.

**ET:** tiempo de eyección.

**FA:** fracción de acortamiento.

**FE:** fracción de eyección.

**GAD:** glutamic acid descarboxylase

**GH:** hormona de crecimiento

**H0:** hipótesis nula.

**H1:** hipótesis alternativa.

**Hb:** hemoglobina

**HbA1c:** hemoglobina glicosilada

**HLA:** antígeno leucocitario humano

**HTA:** hipertensión arterial.

**Hz:** hercios.

**IA-2:** anticuerpos anti insulino.

**IAM:** infarto agudo de miocardio.

**IC:** insuficiencia cardíaca.

**IC:** intervalo de confianza.

**ICA:** anticuerpos anti células del islote.

**IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

**IMC:** índice de masa corporal.

**Insulina AAR:** análogos de absorción rápida.

**IRC:** insuficiencia renal crónica.

**ISPAD:** Sociedad Internacional para la Diabetes Pediátrica y Adolescente

**ITB:** índice tobillo brazo

**Kcal:** kilocalorías.

**LADA:** Diabetes latente autoinmune en adultos

**Mapa:** monitorización ambulatoria de la presión arterial

**MAPSE:** Mitral Annular Plane Systolic Excursion

**MD:** miocardiopatía diabética.

**MDI:** múltiples dosis de insulina.

**MET:** Equivalente Metabólico

**Mg:** miligramos.

**Mhz,** megahercios.

**MIBG:** iodine-123-meta-iodobenzylguanidine

**MIDD:** defectos genéticos en el ADN mitocondrial

**mHg:** milímetros de mercurio.

**Modo A:** modulación de amplitud.

**Modo B:** modulación del brillo

**Modo M:** *time motion mode*

**MODY** Maturity-Onset Diabetes of the Young

**mV**,: milivoltios.

**Na:** sodio.

**NAC:** neuropatía autonómica.

**NCEP:** National Cholesterol Education Program

**ND:** nefropatía diabética.

**NEFA:** ácidos grasos no esterificados

**NPH:** Neutral Protamine Hagedorn.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**ONCE:** Organización Nacional de Ciegos de España.

**OR:** odds ratio

**PA:** presión arterial.

**PAI-1:** inhibidor 1 del activador del plasminógeno

**PW:** doppler pulsado.

**QTc:** intervalo qt corregido.

**Ratones NOD:** ratones diabéticos no obesos.

**RMN:** resonancia nuclear magnética.

**RR:** riesgo relativo.

**SD:** diámetro en sístole.

**Síndrome de APS-I:** síndrome poliendocrino autoinmune.

**Síndrome IPEX:** Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked Syndrome

**SPECT:** Single-Photon Emission Computed Tomography

**ST:** tiempo de sístole.

**TAD:** tensión arterial diastólica.

**TAPSE:** Tricuspid annular plane systolic excursion

**TAS:** tensión arterial sistólica.

**TC:** tomografía computerizada.

**TCI:** tiempo de contracción isovolumétrica.

**TG:** triglicéridos.

**TRI:** tiempo de relajación isovolumétrica.

**UI/kg/día:** unidades de insulina por kilogramo de peso y día.

**VD:** ventrículo derecho.

**VI:** ventrículo izquierdo.

**VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

**VOP:** velocidad de la onda de pulso no invasiva

**$\beta$ -OHB:** beta-hidroxibutirato

## **JUSTIFICACIÓN Y ORIGINALIDAD DEL TEMA**

Esta tesis como tiene objeto evaluar las diferencias entre la función cardíaca y la rigidez aórtica entre los pacientes con DM1 menores de 18 años, y pacientes de la misma edad sanos.

La DM1 es una de las enfermedades crónicas más comunes en la infancia, con una incidencia anual de 15/100.000 niños menores de 15 años, aumentando esta incidencia en los últimos años, en los pacientes con menor edad. Esto supone un reto puesto que alarga la evolución, y porque la enfermedad va a estar presente durante todo su crecimiento.

Tanto en niños como adolescentes con esta patología, las complicaciones más comunes son hipoglucemias, cetoacidosis y desordenes psiquiátricos. A largo plazo, y relacionados directamente con un mal control glucémico, pueden aparecer secuelas vasculares. De todas ellas, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Esto se debe a una mayor carga de factores de riesgo cardiovascular, entre los que se incluyen hipertensión arterial, dislipemia y obesidad, que junto con la hiperglucemia implican un aumento de 2-4 veces el riesgo de cardiopatía coronaria y de mortalidad de origen cardiológico en comparación con controles no diabéticos de edad y sexo similares.

El desarrollo de la aterosclerosis se inicia en la infancia, aunque en esta etapa los pacientes se encuentren asintomáticos. Los valores de la función cardíaca, los niveles lipídicos y la rigidez aórtica a esta edad, sugieren ya el progreso que va seguir en la edad adulta.

La ecocardiografía, es una técnica no invasiva, que permite estimar distintos parámetros de la función cardíaca y compararlos con los valores tabulados por edad y sexo, en pacientes sanos. La ecografía junto con la toma adecuada de la TA, permite calcular distintos índices de rigidez aórtica.

El tratamiento principal de la DM1 es la terapia sustitutiva con insulina. El desarrollo de dispositivos como las bombas de infusión continua, han permitido regular mejor su administración y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Otro pilar fundamental, es la prevención cardiovascular no farmacológica. El ejercicio, supone un factor protector, tanto en personas sanas como en DM1, en estos últimos, además, ayuda a al control metabólico, origen de su patología vascular, y mejora su estado psicológico.

La pubertad supone un punto de inflexión en todos los pacientes pediátricos. Por un lado, la progresión hacia la edad adulta, se hace notable a nivel físico, también a nivel cardiovascular. Por otro lado, es un momento crítico en los pacientes con DM1, puesto que aparece con frecuencia rechazo a su enfermedad, empeoramiento del autocontrol metabólico, y abandono de la actividad física.

Para realizar este estudio, será necesario estudiar todo los pacientes con DM1 que acuden a control a los Servicios de Pediatría y Endocrinología al Hospital Universitario Rio Hortega, y estudiar al mismo número de pacientes sanos, con distribución similar de sexo, edad y estadio puberal.

## **HIPÓTESIS**

La DM1 presenta entre su comorbilidad más importante la afectación vascular. Aunque ésta se manifiesta principalmente en la edad adulta, indicios subclínicos pueden apreciarse en fases asintomáticas. Nuestras hipótesis operativas son la siguiente:

### **Hipótesis 1:**

H0 (H. nula): los pacientes con DM1 menores de 18 años, presentan cifras de tensión arterial similares a controles sanos de su misma edad.

H1 (H. alternativa): los pacientes con DM1 menores de 18 años, presentan cifras de tensión arterial mayores a controles sanos de su misma edad.

### **Hipótesis 2:**

H0 (H. nula): los pacientes con DM1 menores de 18 años, presentan función cardíaca, estimada por ecocardiografía, similar a controles sanos de su misma edad.

H1 (H. alternativa): los pacientes con DM1 menores de 18 años, presentan peor función cardíaca, estimada por ecocardiografía, similar a controles sanos de su misma edad.

### **Hipótesis 3:**

H0 (H. nula): los pacientes con DM1 menores de 18 años, presentan rigidez y elasticidad aórtica, similar a controles sanos de su misma edad.

H1 (H. nula): los pacientes con DM1 menores de 18 años, presentan mayor rigidez y menor elasticidad aórtica, que controles sanos de su misma edad.

**Hipótesis 4:**

H0 (H. nula): los años de evolución de la enfermedad, el estadio puberal, el control metabólico y el sedentarismo, no se relacionan con la afectación cardiovascular en pacientes con DM1.

H1 (H. alternativa): los años de evolución de la enfermedad, el estadio puberal, el control metabólico y el sedentarismo, se relacionan con la afectación cardiovascular en pacientes con DM1.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

Valorar la función cardíaca, la presión arterial y la rigidez aórtica en los pacientes con diabetes mellitus tipo I menores de 18 años, asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular, mediante ecocardiografía-doppler, electrocardiograma y medida de la TA, en comparación con pacientes sanos del mismo rango de edad.

### **Objetivos específicos (aplicaciones):**

- 1.- Valorar mediante ecocardiografía-doppler la función sistólica y diastólica en los pacientes con DM1 menores de 18 años, asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular (FA, TAPSE, MAPSE, Índice de Tei, Doppler tisular,...).
- 2.- Valorar la utilidad del electrocardiograma como herramienta de valoración miocárdica en pacientes DM1 menores de 18 años, asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular.
- 3.- Valorar la rigidez aórtica mediante ecocardiografía-doppler y toma de tensión arterial en los pacientes menores de 18 años con DM1.
- 4.- Valorar mediante ecocardiografía-doppler la función sistólica y diastólica en los pacientes sanos menores de 18 años (FA, TAPSE, MAPSE, Índice de Tei, Doppler tisular...).
- 5.- Valorar la utilidad del electrocardiograma como herramienta de valoración miocárdica en sanos menores de 18 años.
- 6.- Valorar la rigidez aórtica mediante ecocardiografía-doppler y toma de tensión arterial en los pacientes sanos menores de 18 años.
- 7.- Comparar ambos grupos.
- 8.- Determinar si existe relación entre los valores obtenidos de rigidez aórtica y función cardíaca en los DM1, y su relación con el control metabólico a través de los niveles lipídicos, el control glucémico y el IMC.

7. Determinar si existe relación entre la práctica deportiva, y los hallazgos de distensibilidad aórtica, función cardíaca e HTA, tanto en pacientes con DM1 como en pacientes sanos.

### UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS QUE SE PRETENDE OBTENER

Pensamos que el hallazgo de indicios de enfermedad cardiovascular en los pacientes con DM1 puede emplearse como herramienta para evaluar el control de la enfermedad, complementando los análisis sanguíneos y de la afectación microvascular que se realizan actualmente.

La valoración de la rigidez aórtica a través de la ecocardiografía transtorácica y la medición de la TA, es una técnica extendida en adultos, pero menos en la edad pediátrica, y que creemos que puede ser muy útil en la valoración de pacientes con enfermedad con morbilidad vascular.

La comprobación del ejercicio como factor protector frente al desarrollo de enfermedad cardiovascular, indicaría que la actividad física debe considerarse como un elemento más del tratamiento de la enfermedad.

### LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

- Número limitado de pacientes diabéticos en el rango de edad entre 0 y 18 años.
- Dificultad para encontrar controles que cumplan similitud de edad, sexo, estadio puberal y actividad similar, idénticos a los controles, pudiendo incurrir en un sesgo de confusión.
- Valoración corta de la evolución, siendo necesario el paso a la madurez de estos pacientes para concluir si realmente los hallazgos encontrados eran predictores de enfermedad cardiovascular.
- Dependencia del facultativo que realiza la ecocardiografía en los hallazgos obtenidos.
- Ausencia de valores tabulados por edad y sexo para los índices del estudio de distensibilidad y rigidez aórtica.
- Subjetividad de la intensidad del ejercicio físico realizado.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **1.- Búsqueda de información:**

Para la consecución de estos objetivos, se procederá a realizar una búsqueda eficiente de la bibliografía publicada hasta la fecha mediante filtros metodológicos (Clinical queries, SUM Search, Grade, Cochrane Library) y se tratará de aplicar los criterios de la normativa CONSORT de febrero 2009 y de CALIDAD 2011 del Hospital Universitario Rio Hortega, intentando ofrecer un servicio de máxima confortabilidad a los pacientes que consientan su inclusión en el estudio (Declaración de Helsinki y UNESCO) y teniendo en cuenta la interacción humano-tecnológica, primando siempre al factor humano.

### **2.- Tipo de estudio:**

Estudio prospectivo descriptivo de casos y controles.

### **3.- Grupos:**

#### **3.1.- Pacientes con DM1.**

##### **Criterios de inclusión:**

- Ambos sexos.
- Edad entre 0 y 18 años.
- Diagnosticados de DM1 en menos 6 meses antes del inicio del estudio.
- Asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular.

##### **Criterios de exclusión:**

- Presencia de otra enfermedad con potencial afectación cardiovascular, excepto enfermedades endocrinológicas que guarden relación con la diabetes.

##### **Origen:**

Pertenecientes al Área Oeste de Salud de Valladolid, en seguimiento en las consultas de Endocrinología y Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Rio Hortega.

### **3.2.- Grupo control**

#### **Criterios de inclusión:**

- Ambos sexos.
- Edad entre 0 y 18 años.
- Asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular.

#### **Criterios de exclusión:**

- No padecer DM1.
- Presencia de otra enfermedad con potencial afectación cardiovascular.

#### **Origen:**

Voluntarios sanos procedentes de la misma área geográfica que los pacientes con DM1 en estudio.

## **4. Métodos y procedimientos**

Las pruebas se realizaron 2 veces en cada paciente (momento 1 y momento 2), con una separación de 1 año, entre ellas.

### **4.1 Entrevista:**

- Actividad deportiva, tipo y número de horas. Los deportes se clasificarán según su componente estático y dinámico, y se cuantificarán de acuerdo a las horas de cada actividad, los METS semanales.
- Antecedentes familiares de DM o cardiopatías.
- Antecedentes personales de otras enfermedades.
- En pacientes diabéticos: años de evolución de la enfermedad, modo de administración de la insulina.

### **4.2 Exploración física:**

- Valoración antropométrica: peso, talla e IMC. Los valores obtenidos se expresaran en z-scores según los valores publicados según la edad y el sexo de cada niño.
- Estadificación del estadio puberal según la escala de Tanner. Según el estadio puberal, los pacientes se clasificaran en prepúberes o no prepúberes.
- En pacientes diabéticos, signos de lipodistrofias.

4.3 Medida de la presión arterial y la frecuencia cardíaca (en 3 ocasiones), en posición decúbito supino, tras reposo de al menos 5 minutos y en silencio. Los valores obtenidos se en z-score, según los valores obtenidos para cada edad, peso y talla.

- En extremidad superior derecha.
- En extremidad inferior derecha.

4.4 Electrocardiograma de 12 derivaciones.

- Valoración de intervalos.
- Valoración de ejes.
- Valoración de índice de Sokolow.

4.5 Ecocardiograma-doppler-2 D: con el ecógrafo VIVID 7. En posición decúbito supino. Todos los valores obtenidos se expresarán en z-scores según lo publicado para cada edad y sexo.

- Valoración global de la contractilidad cardíaca.
- Modo M para medir cavidades, paredes y FA, plano paraesternal eje largo.
- Doppler mitral, en plano apical 4 cámaras.
- Doppler tisular mitral, en plano apical 4 cámaras.
- TAPSE, en plano apical 4 cámaras.
- MAPSE, en plano apical 4 cámaras.
- Valoración de la función valvular.
- Medida de los diámetros aórticos en sístole y diástole, mediante modo M a nivel aórtico en plano paraesternal eje largo.
- Medida mediante doppler continuo de la velocidad aórtica en eje supraesternal.

#### 4.6 Medidas de laboratorio: (sólo en pacientes diabéticos).

- HbAC1 en sangre periférica.
- Valoración de nefropatía diabética: Urea y Creatinina en sangre periférica.

Albúmina, creatinina e índice albúmina creatinina en orina de 24 horas.

- Perfil lipídico: colesterol HDL, colesterol no HDL, índice de riesgo, triglicéridos.
- Hormonas tiroideas.
- Anticuerpos de enfermedad celiaca.

#### 5. Análisis estadísticos:

El análisis estadístico se realizará con el programa SPSS versión 15.0. Para analizar la asociación entre las variables del estudio se utilizará el test Chi-cuadrado de Pearson. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 sea mayor de un 20% se calculará mediante el test exacto de Fisher o Prueba de razón de verosimilitudes. Se realizará la prueba t de Student para muestras independientes en la comparación de los valores medios y cuando el número de grupos a comparar sea mayor se tomará el ANOVA. Las alternativas no paramétricas utilizadas, en el caso de no ser conveniente la utilización de las anteriores, serán la prueba U de Mann-Whitney (para dos grupos) o la prueba H de Kruskal Wallis (para más de dos grupos). En el análisis multivariante se ajustará un modelo de regresión logística teniendo en cuenta las variables que fueron significativas en el análisis bivalente. Para establecer la normalidad de las pruebas cuantitativas se empleará la prueba de Kosmogorov-Smimov. Aquellos valores de  $p < 0,05$  se considerarán estadísticamente significativos. Se utilizará el cálculo del coeficiente de Pearson para observar las correlaciones entre las distintas variables. La razón de ODDS fue la medida de efecto utilizada para observar las tendencias y la estimación de riesgo de los pacientes con DM1 a padecer HTA y el efecto del deporte sobre distintos parámetros, utilizamos el intervalo de confianza del 95% para valorar la significación estadística.

## **6.- Aspectos éticos**

- El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética en la Investigación Clínica del Hospital Universitario Rio Hortega de Valladolid.
  - Todos los pacientes recibieron información verbal y por escrito de las características del estudio.
  - Al menos un padre o tutor de los participantes, así como los propios participantes en el caso de ser mayores de 12 años, firmaron un consentimiento informado, revocable a lo largo del estudio si así lo deseaban.
- (ANEXO 1)

## MARCO TEÓRICO

### 1. Diabetes Mellitus tipo 1

#### 1.1 Definición

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos. Está causada por la deficiencia de insulina secundaria a la destrucción de las células beta pancreáticas productoras de insulina. Es una de las enfermedades crónicas más comunes en la infancia, pero una cuarta parte de los casos se diagnostican en adultos. La DM1, por su frecuencia y su cronicidad, tiene una gran importancia sociosanitaria a nivel mundial. Se estima que en EEUU, el 0,25% de los menores de 20 años son diabéticos, de los cuales, dos tercios son DM1<sup>1,2,3</sup>.

#### 1.2 Epidemiología

La incidencia de DM1 es muy heterogénea y presenta una enorme variabilidad en función de la geografía, edad, sexo, antecedentes familiares, y el origen étnico. Ningún país está exento de diabetes tipo 1, pero la incidencia varía en gran medida entre los diferentes países<sup>4</sup>.

EURODIAB a nivel Europeo y el Multinacional Project for Childhood Diabetes o Diabetes Mondiale (DIAMOND) a nivel mundial, son estudios multicéntricos que recogen desde los años 80, la distribución de la DM1.

Las tasas de incidencia más altas de la enfermedad se encontraron en Europa y EE. UU, y las más bajas en China y Venezuela (0,1 c/105h-a). EEUU, Europa y Asia, muestran un incremento global en las tasas de incidencia de un 2,8% anual, sobre todo en los grupos de menor edad<sup>4,5</sup>.

A nivel Europeo, existe un gradiente norte-sur en la incidencia de la enfermedad, con tasas de incidencia mayores en el norte y noroeste y más bajas en el centro, sur y este, con la excepción de Cerdeña (36,6 c/105h-a), que junto con Finlandia (40c/10h-a) son los países con mayor incidencia mundial de DM1. La tendencia al aumento de la incidencia de DM1, es mayor

en los países de baja incidencia, a excepción de España, donde la incidencia se ha mantenido constante a lo largo de los 20 años de estudio<sup>6</sup>.

El porqué de cifras tan elevadas en estos países es desconocido, y se han barajado hipótesis de todo tipo (genéticas, ambientales, perinatales, etc.) pero no se ha llegado a una explicación satisfactoria.

En lo que respecta a España, existe una gran variabilidad en las diferentes tasas de incidencia entre las distintas comunidades, así el Principado de Asturias y Castilla La Mancha son regiones de incidencia alta según la clasificación de la OMS. Las cifras más bajas de incidencia se dan en comunidades situadas al norte del país, y las más altas al sur y centro del país, por lo que se puede decir que en España no se cumple el gradiente «norte-sur» de incidencia de la enfermedad descrito previamente en Europa.

La incidencia media anual es de 17,69 c/105h-a, la más alta de los países del área mediterránea, comparable con los países del norte de Europa<sup>27</sup>.

En Castilla y León, se estima una prevalencia de 1,18/1.000 con una incidencia estimada de 22,22/100.000/año. Las mayores cifras de incidencia se obtuvieron en Segovia (38,47/100.000/año), Valladolid (32,09/ 100.000/año) y Ávila (24,61/100.000/año), que podrían considerarse por tanto, zonas de incidencia muy alta. Las menores incidencias acumuladas se observaron en Zamora (9,11/100.000/año) y en Salamanca (16,73/100.000/año).

En todas las provincias excepto en Ávila, se observa la mayor prevalencia en el grupo de 10-14 años, y la menor, en el grupo de 0-4 años, aunque en este grupo está aumentado en los últimos años.

Por tanto, a excepción de Zamora, la incidencia obtenida en Castilla y León, es claramente superior a la de otros países mediterráneos, aproximándose, en provincias como Segovia a las Incidencias en Finlandia o Cerdeña<sup>8</sup>.

### *Edad y sexo*

La edad de presentación de inicio en la infancia T1DM tiene una distribución bimodal, con un pico en cuatro a seis años de edad y una segunda en la pubertad temprana (10 a 14 años de edad), debutando casi la mitad antes de los 10 años de edad<sup>9</sup>.

Al contrario que otras enfermedades autoinmunes, en poblaciones seleccionadas, DM1 es más frecuente en varones, con una proporción en Europa 3:2<sup>2</sup>.

### 1.3 Patogénesis de la diabetes mellitus tipo 1

La DM tipo 1A mellitus se produce como consecuencia de la destrucción autoinmune de las células beta productoras de insulina en los islotes de Langerhans<sup>10</sup>. Este proceso se produce en sujetos genéticamente susceptibles, con una masa normal de células beta pancreáticas al nacimiento, que comienzan a perder por la destrucción inmunitaria. Este proceso autoinmunitario es producido por uno o más agentes ambientales, que progresa durante meses o años de forma asintomática. La rapidez de la instauración, es muy variable entre individuos, los síntomas no se hacen evidentes hasta que no se han destruido aproximadamente el 80% de las células beta. En la DM tipo 1A esta destrucción de islote, se debe a mecanismos autoinmunes, mientras en la DM tipo 1B, se debe a otros procesos destructores. Por lo tanto, los marcadores genéticos para la diabetes tipo 1A están presentes desde el nacimiento, los marcadores inmunes son detectables después de la aparición del proceso autoinmune, y los marcadores metabólicos se pueden detectar una vez que se ha producido suficiente daño de las células beta, pero antes de la aparición de hiperglucemia sintomática<sup>10 11 12</sup>.

La patogénesis de la DM tipo 1A es bastante diferente de la de la DM2, en la que tanto la disminución de la liberación de insulina (no en una base autoinmune) y la resistencia a la insulina desempeñan un papel importante. Los estudios de asociación del genoma indican *loci* genéticos que en los pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 no se solapan, aunque la inflamación (por ejemplo, la interleucina-1 mediada) puede jugar un papel en la pérdida de células beta de los islotes en los dos tipos<sup>13 14</sup>.

#### **Susceptibilidad genética**

Más de 60 variantes genéticas se han identificado en asociación con la diabetes tipo 1 mediante estudios de asociación de genoma completo. El antígeno leucocitario humano (HLA) genotipo confiere aproximadamente la mitad del riesgo genético para la DM<sup>11,13</sup>. En la población caucásica,

combinaciones específicas de DR y DQ alelos en los *loci* HLA determinan la susceptibilidad genética, que confieren aumento o disminución de riesgo. Los haplotipos de más alto riesgo son DRB1 \* 03: 01-DQA1 \* 05: 01-DQB1 \* 02: 01 y DRB1 \* 04-DQA1 \* 03: 01-DQB1 \* 03: 02 (también expresado como DR3 / DR4 o DQ2 / DQ8 usando la designación anterior serológica). Haplotipos que confieren protección frente a la DM1 son DRB1 \* 15: 01-DQA1 \* 01: 02DQB1 \* 06: 02, DRB1 \* 14: 01-DQA1 \* 01: 01-DQB \* 05: 03 y DRB1 \* 07: 01-DQA1 \* 02: 01-DQB1 \* 03: 03. El genotipado en el nacimiento puede estratificar el riesgo de diabetes e identificar una población con un riesgo aumentado de 10 veces de la DM1.

Polimorfismos de múltiples genes influyen en el riesgo de DM tipo 1A (incluyendo, HLA-DQalpha, HLA-DQbeta, HLA-DR, preproinsulina, el gen PTPN22, CTLA-4, helicasa inducida por interferón, receptor de IL2 ( CD25), un gen similar a la lectina (KIA0035), ERBB3e, y el gen definido en 12q) <sup>15 16</sup> .

Además, se han identificado algunos *loci* que tienen asociación compartida para la enfermedad celíaca (RGS1, IL18RAP, CCR5, TAGAP, sh2b3, PTPN2). La mayoría de los *loci* tienen efectos pequeños, y las variantes estudiadas son comunes <sup>17</sup>.

### **Autoinmunidad**

La diabetes autoinmune 1 A se caracteriza por la destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos a través de mecanismos de necrosis o apoptosis mediados por células T reactivas<sup>1</sup>. Inicialmente las células de los islotes pancreáticos son infiltradas por linfocitos en un proceso denominado insulinitis, después el proceso inflamatorio remite, los islotes quedan atróficos y los inmunomarcadores desaparecen. Aproximadamente el 70% de los pacientes caucásicos con DM1 de inicio los presentan y sus niveles son estables después de 10 años del diagnóstico <sup>18</sup>. Tanto las ramas humoral como celular participan en este proceso <sup>12</sup>.

A excepción de la insulina, ninguno de los autoanticuerpos que se han descrito como implicados en el proceso, son selectivos de las células beta, por lo que se plantea, que una vez estos anticuerpos inician la destrucción de los islotes pancreáticos, se generan autoanticuerpos secundarios que perpetúan el

proceso. A medida que la autoinmunidad en la DM1 progresa desde la activación inicial a un estado crónico, hay un aumento en el número de autoantígenos de los islotes dirigidos por las células T y anticuerpos. Esta condición se denomina "la difusión de epítipo." Se ha planteado la hipótesis de que la autoinmunidad también pueda dirigirse a elementos de tejido del sistema nervioso, levantando el concepto de que la respuesta inmune patogénica en la DM1 pueden no ser exclusiva de las células beta<sup>19</sup>.

Cada anticuerpo tiene un objetivo distinto dentro del páncreas:

**1. Islote autoanticuerpos de células (ICA)** aparecen en el 85% de los pacientes con diabetes tipo 1 recién diagnosticada, en un 5-10% de los DM2 al diagnóstico, en <5% de las pacientes con diabetes gravídica y en 3-4% de los familiares de primer grado de los pacientes con DM1<sup>10</sup>. Varios autoantígenos dentro de las células beta pancreáticas parecen ser la impulsoras de la lesión autoinmune de los islotes<sup>10 20</sup>.

**2. Los autoanticuerpos de insulina** son a menudo los primeros en aparecer en los niños seguidos desde el nacimiento y progresando a la diabetes, y son los más altos en los niños pequeños en desarrollo la diabetes. Después de las 2 semanas de tratamiento con insulina todos los individuos desarrollan anticuerpos por lo que no pueden ser empleados como marcador<sup>21</sup>.

La aparición temprana de anticuerpos anti-insulina sugiere que la insulina es un autoantígeno importante<sup>22</sup>.

**3. Los anticuerpos a GAD** (glutamic acid descarboxylase), se encuentran en aproximadamente el 70 por ciento de los pacientes con DM1 en el momento del diagnóstico. Actúan frente a la enzima GAD (una proteína 65-kD) que está presente en los islotes pancreáticos, el sistema nervioso central y los testículos.<sup>23</sup> Su importancia como patógeno está en entre dicho, ya que los ratones NOD, capaces de expresar Ac anti insulina, no expresan sin embargo Ac anti GAD<sup>24,25</sup>.

**4 Ac contra el antígeno asociado al insulinoma 2 (IA-2)**, (antes llamada ICA512), están presentes en 58 por ciento de los pacientes con DM1 en el momento del diagnóstico. Por lo general aparecen más tarde que los autoanticuerpos contra la insulina y GAD, y están altamente relacionados con la expresión de múltiples autoanticuerpos anti-islotos y la progresión a la diabetes<sup>18</sup>. La IA-2 es una proteína tirosina fosfatasa, que forma parte del grupo de antígenos de las células Beta que reconocen los anticuerpos citoplasmáticos del islote (ICA), es una glicoproteína transmembrana perteneciente a la familia de las proteínas tirosina fosfatasa, cuyo dominio citosólico se escinde tras la exocitosis de gránulos (ICA512-CCF), alcanzando el núcleo y regulando positivamente la transcripción de genes de los gránulos, incluyendo la insulina<sup>26</sup>.

**5. Ac anti Zinc transportador ZnT8:** Están presentes hasta en el 80 por ciento de los pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 1. Además, el 26 por ciento de los sujetos con anticuerpos negativos (insulina, GAD, IA-2 e ICA), tienen autoanticuerpos ZnT8<sup>27</sup>. Se ha comprobado, que estos autoanticuerpos aparecen más tarde que los autoanticuerpos de insulina<sup>27</sup>, y desaparecen muy temprano después de la aparición de la diabetes<sup>19</sup>.

Uno de los mejores predictores de la progresión a diabetes tipo 1A es la expresión de dos o tres autoanticuerpos: GAD, IA-2 o autoanticuerpos de insulina<sup>28</sup>.

El 90% de los pacientes diabéticos presentan anticuerpos Anti-GAD-65 y/o Anti-IA2. Su positividad confirma el diagnóstico de DM1. En pacientes pediátricos menores de 5 años, la determinación de Anticuerpos anti-IAA presenta una prevalencia del 90%, inversamente proporcional a la edad, y raramente se detectan en adultos. Si uno o más de los anticuerpos está presente, y sobre todo si dos o más son positivos, el paciente debe ser tratado con la terapia de reemplazo de insulina. Además, durante las primeras etapas en el desarrollo de la DM1, la terapia intensiva de insulina prolonga la función de las células beta<sup>29</sup>.

La presencia de **anticuerpos** en pacientes con presunta DM2 puede identificar pacientes que pueden tener DM1 (diabetes autoinmune latente en adultos [LADA]) y son más propensos a requerir insulina <sup>30,17</sup>.

**Asociación con otras enfermedades autoinmunes:** Los pacientes con DM1 tienen un mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes,

- **Autoinmunidad tiroidea:** particularmente común entre los pacientes con diabetes tipo 1A, que afecta a más de una cuarta parte de los individuos, y del 2 al 5 por ciento de los pacientes con diabetes tipo 1 desarrollar hipotiroidismo autoinmune.

- **Enfermedad celíaca:** el 10% de los pacientes, presenta autoanticuerpos antitransglutaminasa, y la mitad de ellos tiene criterios de enfermedad celíaca en la biopsia. Además, ciertos alelos (por ejemplo, PTPN2, CTLA4, RGS1) confieren una susceptibilidad genética tanto a la DM1 y la enfermedad celíaca, que sugiere una vía biológica común<sup>17</sup>.

- **Adrenalitis autoinmune:** menos del 1 por ciento de los niños con diabetes tipo 1 presentan anticuerpos contra el 21-hidroxilasa, un autoantígeno común en la insuficiencia suprarrenal primaria.

- **Enfermedad autoinmune poliglandular:** especialmente de tipo II, en el que la insuficiencia suprarrenal, enfermedad tiroidea autoinmune e insuficiencia gonadal son los otros componentes principales.

- **Otros síndromes** raros como el síndrome IPEX o el síndrome de APS-I también se han relacionado con la DM1.

### **Factores ambientales:**

El incremento en las tasas de incidencia de la DM1 ha llevado a estudiar los factores ambientales que desencadenan la enfermedad<sup>31,32</sup>.

**1. Factores climáticos:** Un clima más frío condicionaría un mayor riesgo para padecer diabetes tipo 1, tal vez en relación a una mayor incidencia de infecciones víricas. Esto explicaría el gradiente norte-sur propuesto por primera vez en 1984 invalidándose años después en base a estudios epidemiológicos.

**2. Factores higiénicos:** La hipótesis higiénica argumenta que la exposición a agentes infecciosos durante la infancia precoz es necesaria para la maduración exitosa del sistema inmune neonatal, algunos estudios retrospectivos señalan que los niños con diabetes tienen menos infecciones durante el primer año de vida. En consonancia, otros estudios señalan que la existencia precoz a guarderías actuaría como factor protector <sup>33</sup>.

**3. Factores perinatales:** Varios estudios confirman que ciertos eventos perinatales se asocian con riesgo incrementado de diabetes <sup>34</sup>. Se desconoce el mecanismo de actuación, pudiendo actuar a través de un estrés perinatal inespecífico o pudiendo ser confundidos con otros factores de riesgo no identificados<sup>35</sup>. Edad materna > 25 años<sup>35</sup>, la preeclampsia, infecciones por enterovirus durante la gestación, La cafeína puede ser un factor de riesgo intraútero para el desarrollo de diabetes <sup>36</sup>, enfermedad respiratoria neonatal, y la ictericia, y el bajo peso al nacer se han relacionado con el desarrollo de DM1 en la infancia temprana<sup>37</sup>.

**4. Factores dietéticos** - Datos epidemiológicos y de experimentación animal, sugieren que la exposición dietética en la infancia se asocia con riesgo de diabetes<sup>32</sup>.

*La leche de vaca* – algunos componentes de la leche de vaca, como la albúmina de suero bovino, que se encuentra en las fórmulas de leche adaptadas para lactantes, se han propuesto como desencadenantes de una respuesta autoinmune<sup>38</sup>. Sin embargo, varios estudios no han encontrado dicha asociación<sup>39,38</sup>. La lactancia materna se ha postulado como factor protector, pero los resultados de los distintos estudios no han sido concluyentes.

*Cereales* – dos grandes estudios relacionan la primera exposición al cereal antes de los tres meses o después de siete meses con un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos de células de islotes y la DM1<sup>40</sup>. La introducción temprana del gluten (<3 meses de edad) aumenta el riesgo de enfermedad celíaca<sup>41</sup>. Sobre la base de estos datos, no se recomienda el cambio de Guías de Alimentación Infantil, que establecen que el cereal se debe introducir entre las edades de cuatro y seis meses.

Los ácidos grasos omega-3 y los suplementos con vitamina D en la infancia, se han relacionado como factores protectores<sup>32</sup>.

**5. Estrés:** La hipótesis de estrés de la célula beta, sugiere que diferentes factores pueden causar un incremento en la demanda de insulina, conduciendo a un estrés de la célula beta, el cual se convierte en una reacción autoinmune, particularmente en sujetos predispuestos<sup>42</sup>. El estrés se ha descrito como factor de riesgo, encontrándose en los meses previos al diagnóstico de la diabetes un mayor número de acontecimientos estresantes en niños diabéticos que en controles<sup>32</sup>. Otros autores encuentran que acontecimientos adversos de la vida (divorcio de los padres, enfermedades familiares, fallecimiento de familiares) durante los dos primeros años de la misma incrementan el riesgo de DM1.

**6. Tóxicos ambientales:** Es posible que la etiología de la diabetes esté relacionada con sustancias tóxicas. La acción diabética experimental de la estreptozotocina, del alloxan y del raticida VACOR es conocida desde hace años. Así mismo, se sabe que las nitrosaminas son tóxicas para la célula beta, reduciendo su contenido en NAD.

**7. Papel de los virus** - El papel de los virus en el desarrollo de la enfermedad en humanos es controvertido. Los virus pueden causar diabetes en modelos animales, ya sea por destrucción directa de las células beta directa o mediante la activación de un ataque autoinmune contra éstas, si bien, hay evidencia de que también pueden actuar como protección para su desarrollo<sup>43</sup>. Algunos datos indican que las células alfa de los islotes pancreáticos desencadenan una respuesta antiviral más eficaz a la infección con el virus diabético que las células beta, y por lo tanto son capaces de erradicar las infecciones virales, sin someterse a la apoptosis. Esta diferencia podría ser responsable de la capacidad variable de los subtipos de células de los islotes para limpiar las infecciones virales y explicar por qué las células crónicamente infectadas  $\beta$  pancreáticas, pero no las células alfa, son el blanco de una respuesta autoinmune y muertas durante el desarrollo de la DM1<sup>44</sup>.

Algunas formas poco comunes de diabetes se han asociado con la presencia de virus Coxsackie en un gran número de células beta. En un informe, las

infecciones por virus Coxsackie B en la infancia se asociaron con la producción transitoria de anticuerpos a GAD, pero no DM1<sup>45</sup>.

La importancia de la activación autoinmune también es incierto. La inmunoglobulina M (IgM) específicas contra el virus Coxsackie B se ha encontrado en el 39% de los niños con diagnóstico reciente de DM1, en comparación con sólo el 6% de los niños normales<sup>45</sup>, además los títulos de anticuerpos del virus Coxsackie fueron significativamente mayores en las mujeres embarazadas cuyos hijos posteriormente desarrollado DM1, y las infecciones por enterovirus fueron casi dos veces más común en los hermanos que desarrollaron DM1 que en sus hermanos que no la desarrollaron <sup>32,45</sup>.

El fenómeno de homología peptídica defiende que determinadas secuencias víricas presentadas al sistema inmune son similares a secuencias propias. El reconocimiento de secuencias víricas extrañas como tales conduciría a un proceso contra estructuras propias similares<sup>32</sup>.

**8. La inmunización infantil** - la inmunización de niños con predisposición genética (hermanos con DM1) con antígenos virales (y bacterianos) no parece estar asociado con un mayor riesgo de desarrollar DM1<sup>46</sup>.

## 1.4 Clasificación de la diabetes mellitus y los síndromes diabéticos genéticos<sup>1,47</sup>.

### ***Diabetes Mellitus tipo 1***

La DM1 representa el 5-10%, de los pacientes con diabetes, siendo la forma de diabetes más frecuente con gran diferencia en niños y adolescentes, en los que supone más de 95% de los casos. La DM1 se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas (tipo 1A), lo que lleva a una deficiencia absoluta de insulina. La presencia de anticuerpos contra los islotes es indicativo de DM tipo1A<sup>48</sup>. Sin embargo, su ausencia no descarta la posibilidad de que la diabetes sea de tipo 1, ya que cuando existe un déficit absoluto de insulina, pero no se encuentran autoanticuerpos ni otras causas de destrucción de las células beta, se clasifican con DM tipo 1B, idiopática<sup>49</sup>, mucho más infrecuente que la anterior y que se presenta sobre todo, en individuos africanos y asiáticos. Engloba, a su vez, distintas formas de diabetes, entre las que se encuentran la llamada diabetes «flatbush» o diabetes fulminante<sup>50</sup>, en la que se alternan episodios de cetoacidosis diabética por deficiencia grave de insulina endógena, con periodos de normalización espontánea de la glucemia, durante los que el paciente no requiere ningún tipo de tratamiento<sup>51,52</sup>.

### ***Diabetes mellitus tipo 2***

La DM2 es el tipo más común de diabetes en los adultos y se caracteriza por hiperglucemia y grados variables de deficiencia de insulina y resistencia. Es un trastorno frecuente cuya prevalencia se eleva notablemente con grados crecientes de la obesidad. La resistencia a la insulina y la deficiencia de insulina pueden surgir a través de las influencias genéticas o ambientales, por lo que es difícil determinar la causa exacta de un paciente individual. Además, la hiperglucemia en sí mismo puede afectar la función de las células beta pancreáticas y exacerbar la resistencia a la insulina<sup>1</sup>.

Los pacientes con DM1 tienen un requisito absoluto para la terapia de insulina. Sin embargo, muchos pacientes con DM2 pierden la función de las células beta en el tiempo y requieren insulina para el control de la glucosa<sup>53</sup>.

- Los pacientes con DM1 pueden tener coincidentemente elementos fisiopatológicos de la DM2. La terapia intensiva para controlar la diabetes tipo 1 se ha traducido en aproximadamente el 30% de los pacientes diabéticos tipo 1 con sobrepeso u obesidad. La resistencia a la insulina y otras características de la DM2 pueden ser encontrados en pacientes con sobrepeso con DM1, especialmente aquellos que también tienen una historia familiar de DM2<sup>54</sup>.

### ***Diabetes latente autoinmune en adultos (LADA)***

LADA describe a pacientes con un fenotipo de DM2, que asocian anticuerpos anti-isletos que conducen a un fracaso de las células beta lentamente progresivo. Representan alrededor del 10% en los casos de los DM2 mayores de 40 y un 25% de los menos de 35. La destrucción lenta pancreática, permite que los pacientes no sean insulino dependientes hasta meses después del diagnóstico<sup>55</sup>.

### ***Diabetes tipo MODY***

Diabetes tipo MODY es un trastorno clínicamente heterogéneo caracterizado por la diabetes no dependiente de la insulina diagnosticada a una edad temprana (<25 años) con transmisión autosómica dominante y ausencia de autoanticuerpos, es la forma más común de diabetes monogénica, que representa el 2-5% de la diabetes<sup>56</sup>. Los subtipos de MODY se definen por las descripciones específicas de los defectos genéticos conocidos. Los genes implicados controlar el desarrollo de las células beta del páncreas, función y regulación, y las mutaciones en estos genes causan deterioro de la sensibilidad a la glucosa y la secreción de insulina con un mínimo o ningún defecto en la acción de la insulina<sup>57</sup>. El diagnóstico de MODY se hace mediante la realización de pruebas genéticas de diagnóstico por secuenciación directa del gen.

Formas infrecuentes de DM:

**Los defectos genéticos en el ADN mitocondrial (MIDD)** - es un trastorno mitocondrial poco común causado por una mutación genética en la posición 3243 en la transferencia de ARN. Aunque la expresión fenotípica es variable, los sujetos presentan dependencia a la insulina, y la pérdida de audición neurosensorial progresivas<sup>58</sup>.

**Síndrome de Wolfram** - DIDMOAD o (diabetes insípida, DM, atrofia óptica y sordera), descrita originalmente por Wolfram en 1938. El gen responsable del trastorno es el WFS1, y la enfermedad se hereda como un rasgo autosómico recesivo con penetrancia incompleta. La proteína alterada llamada wolframina, se expresa en las células beta pancreáticas y las neuronas, lo que explica la clínica. La prevalencia estimada de síndrome de Wolfram es de 1 en 770.000 y se cree que se produce en 1 de 150 pacientes con DM<sup>59</sup>.

**Enfermedades del páncreas exocrino** - Cualquier enfermedad que daña el páncreas, o la extirpación de tejido pancreático, pueden dar lugar a la diabetes.

**Diabetes inducida por medicamentos** - Las dosis elevadas de dexametasona y los fármacos beta-adrenérgicos pueden causar una forma transitoria de diabetes, que puede tratarse con una infusión intravenosa de insulina. Numerosos fármacos antineoplásicos pueden producir hiperglucemia transitoria (L-asparaginasa, dosis altas de glucocorticoides) o diabetes permanente por destrucción de las células (tacrolimus, ciclosporina). Los antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona, quetiapina) inducen resistencia a la insulina y aumentan el riesgo de diabetes. Los inhibidores de la proteasa utilizados en el tratamiento de la infección por VIH inducen una lipodistrofia y síndrome metabólico que puede evolucionar a DM<sup>52</sup>.

**Diabetes Mellitus Gestacional** - La diabetes gestacional se produce cuando la función pancreática de una mujer no es suficiente para superar tanto la resistencia a la insulina creada por las hormonas anti-insulina secretadas por la placenta durante el embarazo (por ejemplo, el estrógeno, la prolactina, somatomatotropina coriónica humana, el cortisol y la progesterona) y el aumento del consumo de combustible necesario tomar medidas para la madre

y el feto en crecimiento. Se estima que aproximadamente el 2% de las mujeres embarazadas en los EEUU, serán diagnosticadas de diabetes gestacional.

**Síndrome de la persona rígida** - Es un trastorno autoinmune del sistema nervioso central, que se caracteriza por rigidez muscular progresiva, la rigidez y espasmos en los músculos axiales, con deterioro severo de la deambulación. Los pacientes generalmente tienen altos títulos de anticuerpos anti-GAD, y la diabetes se produce en aproximadamente un tercio de los casos.

**Diabetes neonatal**<sup>52</sup> - La DM rara vez se presenta antes de los 6 meses de vida, y cuando lo hace, no se acompaña habitualmente de autoinmunidad frente a las células ni conlleva asociado un mayor riesgo genético para desarrollar DM1<sup>60</sup>, por el contrario, debe ser considerada una enfermedad monogénica. Los pacientes asocian con frecuencia retraso de crecimiento intrauterino secundario a la deficiencia de insulina durante la vida fetal<sup>61</sup>. Existe una forma transitoria, que remite pocos meses después y tiende a reaparecer en la edad escolar o la adolescencia, y una forma permanente, que requiere tratamiento continuado desde el diagnóstico; Aproximadamente la mitad de los pacientes con diabetes neonatal permanente tiene una mutación en alguno de los dos genes que codifican el canal de potasio dependiente de ATP de las células pancreáticas (KCNJ11 y ABCC8) o en el gen de la insulina (INS)<sup>62</sup>. Aproximadamente, el 20% de los pacientes presentan manifestaciones neurológicas como consecuencia de la expresión del canal mutado en las neuronas del sistema nervioso central.

## 1.5 Presentación clínica

La DM1 en la infancia se puede presentar de varias formas diferentes <sup>15,63</sup>.

### Presentación clásica

La hiperglucemia sin acidosis es la forma más común de la infancia DM1 en la mayoría de poblaciones. Los pacientes suelen presentar los siguientes síntomas:

- poliuria: se produce cuando la concentración de glucosa sérica aumenta por encima de 180 mg/dl (10 mmol/l), sobrepasando el umbral renal de la glucosa, lo que conduce a un aumento de la excreción urinaria de glucosa, provoca diuresis osmótica (es decir, poliuria) e hipovolemia. Poliuria puede presentar como nicturia, incontinencia urinaria, incontinencia diurna o en un niño previamente continente.
- La polidipsia: debida al aumento de la osmolaridad sérica de la hiperglucemia y la hipovolemia.
- La pérdida de peso es el resultado de la hipovolemia y el aumento del catabolismo. El déficit de insulina deteriora la utilización de la glucosa en el músculo esquelético. Inicialmente, aparece polifagia, pero con el tiempo, la cetosis conduce a náuseas y anorexia, que contribuye a la pérdida de peso.

Poliuria y polidipsia están presentes en más del 90% de los pacientes, y la pérdida de peso en aproximadamente la mitad de los niños.

Otras presentaciones incluyen candidiasis perineal, relativamente común en niños pequeños y en las niñas. La historia o la presencia de infección por cándida prolongada o recurrente estaba presente al momento del diagnóstico en una proporción significativa de los niños menores de seis años con DM1, y especialmente en los menores de dos años de edad<sup>64</sup>.

Más infrecuentemente trastornos visuales debido a las alteraciones en el medio osmótico de la lente, y en menor medida los humores acuoso y vítreo que conduce a cambios en el índice de refracción<sup>65</sup>.

### **La cetoacidosis diabética (CAD)**

Hiperglucemia y cetoacidosis, aparecen el 30% de los casos. Además de los síntomas clásicos, pueden presentar un aliento con olor a fruta y alteraciones neurológicas incluyendo somnolencia y letargo. Los niños pequeños (<seis años de edad) o los de un nivel socioeconómico adverso son más propensos a tener la CAD como forma de debut. En lactantes y pacientes preescolares, la polidipsia y poliuria, son difíciles de detectar y son más vulnerables a la deshidratación, ya que son menos capaces de compensar los procesos patológicos, por lo que son más propensos a presentar con la CAD, y a descompensación metabólica más severa antes del diagnóstico <sup>64 66</sup>

### **Presentación silente**

Una concentración elevada de glucosa en sangre sin otros síntomas.

## 1.6 Diagnóstico

La diabetes se diagnostica en base a uno de los siguientes cuatro signos de metabolismo anormal de la glucosa: <sup>63</sup>

Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso) con el hallazgo en dos días diferentes de cualquiera de las siguientes alteraciones:

- Glucemia plasmática > 200 mg/dl.
- Glucemia en ayunas (8 horas sin ingesta calórica) > 126 mg/dl en más de una ocasión.
- Glucemia > 200 mg/dl a las 2 horas de prueba de tolerancia oral a la glucosa con 1,75 /kg de glucosa (dosis máxima de 75 gr).

Sobre la base de las directrices de la American Diabetes Association (ADA), estos criterios diagnósticos similares a los utilizados en los adultos con diabetes. A menos que la hiperglucemia sintomática inequívoca está presente, el diagnóstico debe ser confirmado por pruebas repetidas.

La hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 6.5\%$ , es un criterio útil para el diagnóstico de DM2 en los adultos, y debe ser confirmado por la hiperglucemia. La utilidad diagnóstica de la HbA1c para los niños no está bien establecida.

## 1.7 Seguimiento <sup>48 67 68</sup>

Para el seguimiento rutinario se aconsejan los siguientes controles:

### Seguimiento clínico:

#### 1. Examen físico

- *Valoración antropométrica*

El objetivo para el tratamiento en los niños con DM1 incluye el control glucémico, que impida la hiperglucemia crónica, sin riesgo de hipoglucemias severas, para permitir el crecimiento, desarrollo y maduración normales <sup>69</sup>.

El estudio antropométrico<sup>70</sup>, se realiza a través de los denominados métodos antropométricos, que son un conjunto de técnicas biométricas aplicadas al estudio y la valoración del crecimiento, y que, por esta razón, reciben el nombre de la antropometría auxológica.

Peso: es una medida que valora globalmente la masa corporal, que combinada con otros indicadores, se utiliza sobre todo para estimar el estado nutricional.

Talla: se utiliza en lugar de la longitud a partir de los dos años, y el instrumento más útil para su medición es el estadiómetro.

El peso es más sensible a los cambios en el estado nutricional y a la composición corporal que la talla, y su coeficiente de variación frente a ellos es varias veces superior. De todos los índices propuestos con esta finalidad, el más útil es el denominado índice de masa corporal (IMC), introducido por Quetelet en 1869. En el niño ha demostrado ser el índice que mejor se relaciona con la grasa corporal <sup>71</sup>.

Los valores obtenidos de peso, talla e IMC varían con las distintas fases del desarrollo adiposo, y es necesario utilizar los estándares obtenidos mediante estudios longitudinales en el medio.

La valoración correcta del patrón de crecimiento exige comparar los datos del sujeto con estándares obtenidos en una muestra representativa de la población a la que pertenece. Se recomienda la utilización de estándares de crecimiento

nacionales o locales, debido a la influencia sobre el crecimiento tienen la dotación genética y las circunstancias ambientales.

En cuanto a los límites de este índice, se acepta que el percentil 10 marca la frontera con la delgadez, el percentil 85 la del sobrepeso y el percentil 95 puede ser considerado como límite inferior de obesidad.

El uso de percentiles tiene la ventaja de que su interpretación es más fácil y, además pueden utilizarse en variables que no siguen distribución normal. Sin embargo, tienen dos inconvenientes: tienden a exagerar las diferencias de los valores próximos a la media, y minimizan las diferencias de los situados en los extremos. Por otra parte tampoco sirven para análisis estadísticos posteriores ni para controlar con precisión la evolución de un niño individualmente, ni para controlar con precisión la evolución del niño, ni para comparar grupos de pacientes de distintas edades afectados por un mismo proceso.

Para estos casos se utiliza el parámetro Z, que permite conocer el múltiplo o fracción de desviaciones estándar que un sujeto se separa de la media:

$$Z: X - \bar{X} / DE$$

En la q X es el valor que desea comprara,  $\bar{X}$  es la media del grupo utilizado como patrón y DE es la desviación estándar.

Deben considerarse patológicos los sujetos que se alejan más de 3 DE de la media o se sitúan más allá de los percentiles 1 o 99, mientras que los situados entre los percentiles 1 y 3 o 97 y 99 o entre +/- 2 y +/- 3 DE, son casos límite que es necesario seguir cuidadosamente.

En España actualmente, empleamos como herramienta las tablas de crecimiento publicadas en el estudio de crecimiento español de 2010 (Carrascosa et als), fruto de un estudio longitudinal de la población pediátrica en nuestro país <sup>72</sup>. (ANEXO 2)

- *Evaluación de la pubertad*

Identificar la etapa de la pubertad del paciente para anticiparse a los cambios en las necesidades de insulina, la resistencia a la insulina y los requerimientos de insulina aumentan en la pubertad precoz<sup>73</sup>.

Hay una variación muy amplia entre personas sanas de todo el mundo en el rango de inicio de la pubertad, que sigue un patrón familiar, étnico y de género. La escala de Tanner describe los cambios físicos que se observan en genitales, pecho y vello púbico, a lo largo de la pubertad en ambos sexos. Esta escala, que está aceptada internacionalmente, clasifica y divide el continuo de cambios puberales en 5 etapas sucesivas que van de niño (I) a adulto (V) (Imagen 1 y 2). El aumento en la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal de la época puberal se conoce como gonarquia. Telarquia es el comienzo del desarrollo del pecho, menarquia la primera regla y pubarquia el desarrollo de vello sexual (consecuencia de los andrógenos adrenales, ováricos o testiculares)<sup>73</sup>.

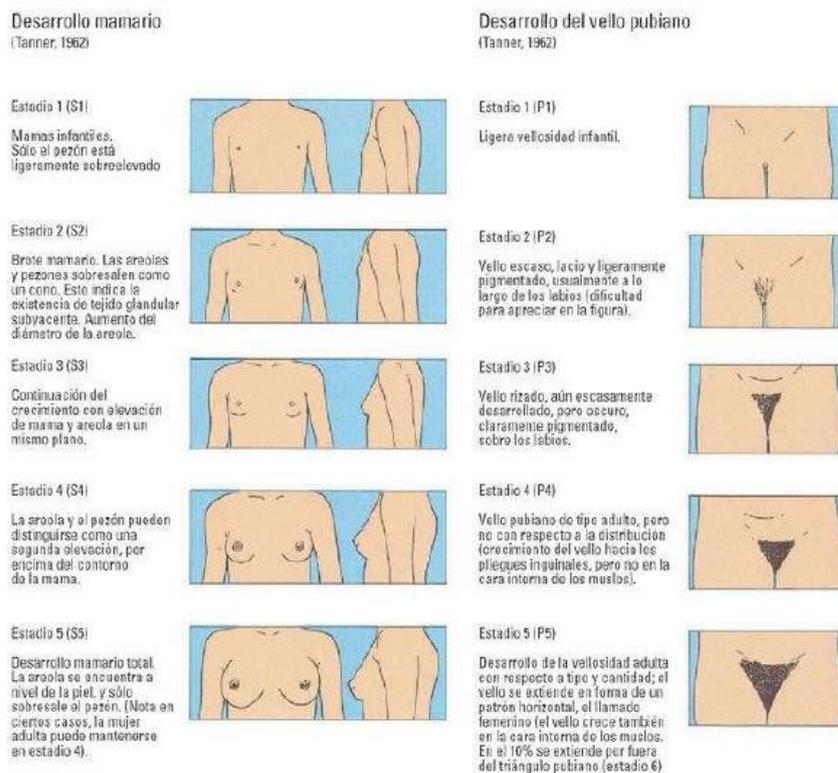


Imagen 1: Estadios de Tanner. Mujeres.<sup>74</sup>

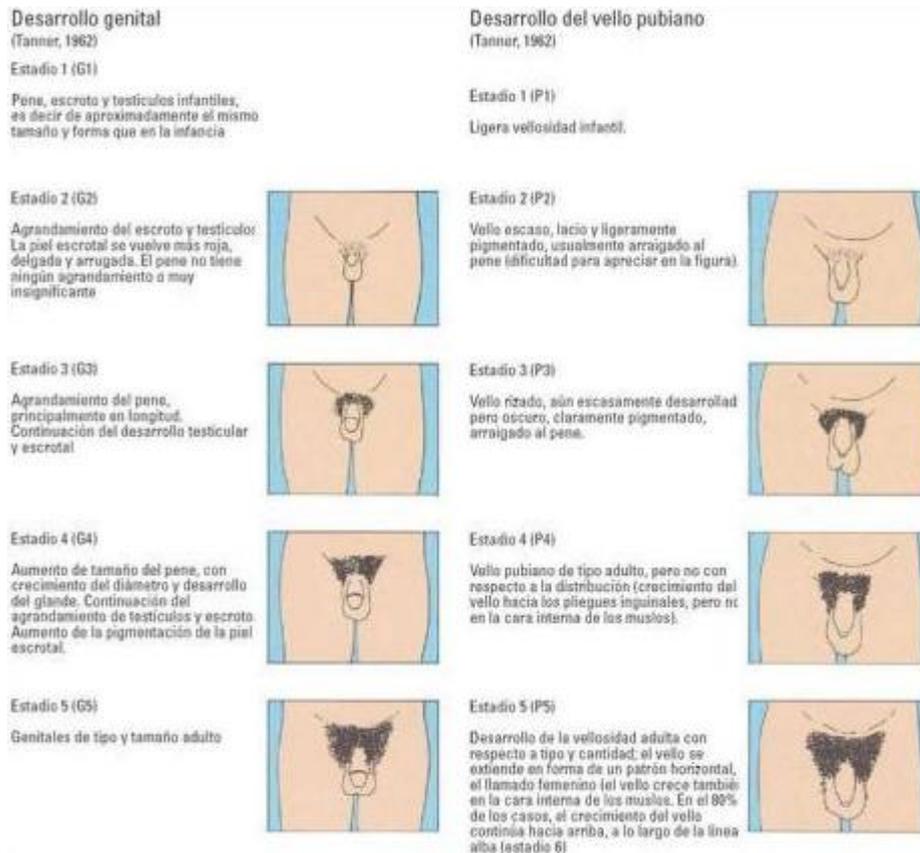


Imagen 2: Estadios de Tanner. Hombres. <sup>74</sup>

### • Medida de la presión arterial

La presión arterial debe medirse al menos cada tres meses, y más a menudo en pacientes con resultados anormales. La hipertensión se define como percentil  $\geq 95^{\text{th}}$  la presión arterial sistólica o diastólica por edad, sexo y altura (o  $\geq 130/80$  mm Hg, si percentil 95 es superior a este valor) en al menos tres ocasiones.

La medición de la PA en Pediatría debe estar estandarizada en cuanto a técnica y aparatos empleados, para reducir en la medida de lo posible la elevada variabilidad intra- e interindividuos e incluso interobservador. La PA debe medirse con el niño sentado con la espalda apoyada y piernas sin cruzar, con el brazo apoyado en el nivel del corazón y tras un reposo de al menos cinco minutos. En adolescentes deberá evitarse la ingesta de cafeína y tabaco en los 30 minutos previos a la medición. Si el paciente está hablando puede elevar el valor medido entre 8 y 15 mm Hg.

Para algunos pacientes, particularmente los ancianos y pacientes diabéticos, en decúbito supino, sentado y de pie presiones sanguíneas son útiles para detectar hipotensión ortostática<sup>75</sup>.

La presión arterial debe medirse inicialmente en ambos brazos. Si hay una gran disparidad debido a una lesión arterial unilateral (por lo general una estenosis subclavia), la cifra recogida será la más alta de las obtenidas.

Deben tomarse al menos tres mediciones en cada visita y obtener la media de las mismas.

La elección de un manguito adecuado es fundamental. La cámara hinchable del mismo debe tener una longitud tal que cubra el 80- 100% del perímetro del brazo a la altura del punto medio entre el olécranon y el acromion, y una anchura que equivalga al 40% de la circunferencia. Un manguito demasiado grande infraestimarán los valores de PA, mientras que uno demasiado pequeño los sobrestimarán.

El método auscultatorio es el de elección para medir la PA. Se basa en la auscultación, con el fonendoscopio situado en la flexura del codo sobre la arteria radial, de los ruidos de Korotkoff para determinar la TAS (primer ruido) y TAD (quinto ruido, para todas las edades). Si se usa un medidor oscilométrico, el monitor deberá haber sido validado, en caso de detectar cifras de PA sistólicas o diastólicas por encima del percentil 90 mediante estos dispositivos, deberán comprobarse mediante el método auscultatorio<sup>75,76</sup>.

Las lecturas con medidores oscilométricos automatizados, son generalmente mayores que las obtenidas mediante el método clásico del esfigmomanómetro manual. No obstante, existen monitores que validados por la Asociación para el Avance de la Instrumentación Médica (AAMI) o protocolos British Hypertension Society (BHS)<sup>77</sup>.

El registro domiciliario de la PA (diario tensional) muestra una mayor reproductibilidad que las mediciones realizadas en la consulta, hasta el 30% de los pacientes con hipertensión en el consultorio del médico están fuera de la oficina normotensos, este fenómeno se denomina "hipertensión de bata blanca"<sup>78</sup>.

La Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA): consiste en la realización de mediciones programadas de PA mediante un dispositivo oscilométrico portátil que el paciente lleva conectado durante un periodo de 24 horas. MAPA ha sido considerado como el estándar de referencia para el diagnóstico de la hipertensión y es un mejor predictor de futuros eventos cardiovasculares en comparación con las mediciones de PA basados en medidas convencionales. Sin embargo, la MAPA no está disponible con la misma accesibilidad que la medición ambulatoria de la PA que sigue siendo la principal técnica tanto para el diagnóstico y seguimiento de la hipertensión <sup>75,79</sup>.

En ausencia de lesión de órganos diana, no debe hacerse el diagnóstico de la hipertensión hasta se ha medido en visitas al menos 3 espaciados durante un período de una semana o más.

El brazo derecho es el sitio de elección para evitar lecturas falsamente bajas en casos de coartación de aorta. Según las circunstancias, existen sitios alternativos para la medición:

Pierna - Hay algunos pacientes en los que el PA debe medirse en las piernas. La presión sistólica de la pierna en sujetos normales es por lo general de 10 a 20% mayor que en la arteria braquial. Lecturas de PA en el tobillo obtenida con un dispositivo Doppler se han utilizado para obtener un índice tobillo-brazo (ITB) y ha demostrado ser un indicador preciso de la enfermedad vascular periférica. <sup>80</sup>

Muñeca - Aunque la experiencia es relativamente limitada, la medición de la PA en la muñeca puede ser más práctico en las personas obesas y en pacientes con cáncer de mama que han tenido una resección de los ganglios linfáticos axilares.

No se recomiendan dispositivos que miden la presión en el dedo, incluyendo, por vigilancia de la casa<sup>81</sup>.

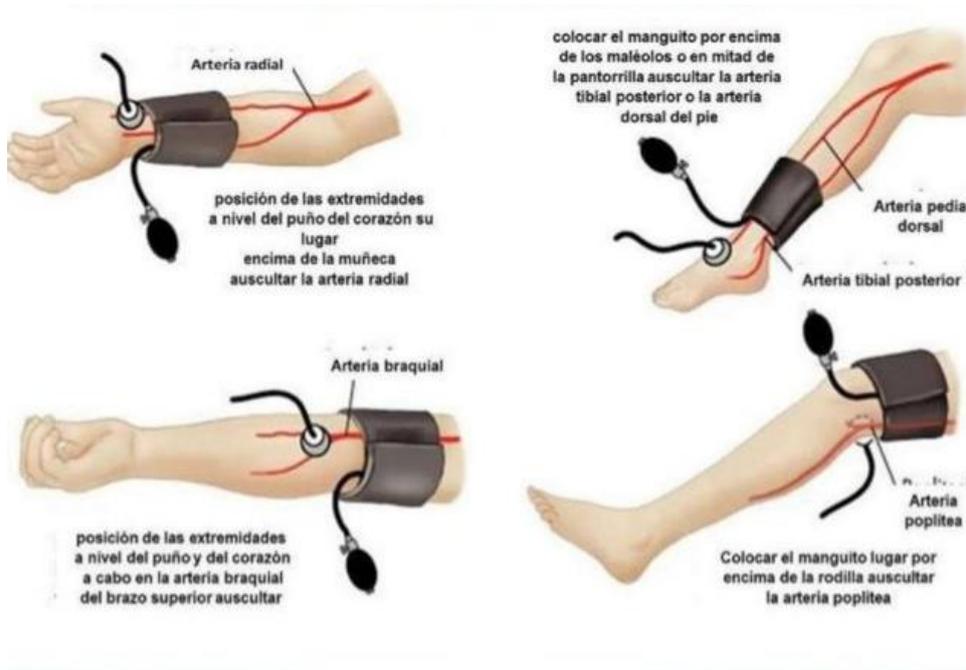


Imagen 3: Puntos anatómicos para la toma de la presión arterial.

- *Evaluación cutánea:* para descartar evidencias de lipohipertrofia en los sitios de inyección de la insulina habitual, que pueden alterar las tasas de absorción de insulina.
- *Examen oftalmológico:* Se debe realizar una evaluación oftalmológica para la retinopatía de los niños  $\geq 10$  años de edad (o al inicio de la pubertad, si es anterior), una vez que el joven ha tenido diabetes durante tres a cinco años. Este examen generalmente se debe repetir cada año; exámenes menos frecuentes pueden ser aceptables si se lo recomienda el oftalmólogo.
- *Extremidades:* Un examen de los pies se debe realizar anualmente en niños  $\geq 10$  años de edad. A medida que aumenta la duración de la enfermedad, el examen de las extremidades para la evidencia de la movilidad limitada articulación o neuropatía periférica.

## 2. Evaluación de laboratorio

La evaluación de laboratorio incluye la evaluación del control glucémico y la detección de las secuelas a largo plazo:

- *Monitorización de la glucosa*

Los niveles diarios de glucosa en sangre se utilizan para supervisar el control glucémico y ajustar el seguimiento. El control glucémico óptimo depende de la vigilancia de glucosa en sangre con frecuencia y el ajuste adecuado de la dosis de insulina. La monitorización frecuente ha demostrado mejorar el control glucémico en los niños, y disminuir la frecuencia de episodios de hipoglucemia grave. En general, la frecuencia de la automonitorización de la glucosa en la sangre (AGS) es mayor en los niños menores de seis años y disminuye con la edad<sup>82</sup>.

La glucosa en sangre debe verificarse al menos cuatro veces al día (en el estado de ayuno: antes de las comidas y antes de acostarse). La glucosa en sangre es habitualmente se controla usando un medidor de glucosa en sangre, que requiere una pequeña muestra de sangre (0,3 a 1 µlitro) obtenido por punción en el dedo<sup>67</sup>.

Los controles también pueden realizarse de distintas formas:

- monitorización continua de glucosa - sensores de glucosa subcutáneo que miden continuamente los niveles de glucosa en el líquido intersticial ya están disponibles y aprobados para su uso en niños.
- bomba de insulina-Sensor aumentada: la monitorización continua de glucosa se utiliza en conjunción con una bomba de insulina <sup>83</sup>.

Tanto la Sociedad Internacional para la Diabetes Pediátrica y Adolescente (ISPAD), como la American Diabetes Association (ADA), consideran como objetivo niveles de glucosa en sangre de aproximadamente 70 a 145 mg/dl en ayunas y antes de las comidas, 90 a 180 mg/dl después de las comidas y de 120 a 180 mg/dL a la hora de acostarse, adaptándose a cada paciente <sup>84</sup>.

- *Cuerpos cetónicos*

Los cuerpos cetónicos en sangre u orina deben medirse cuando aparezcan episodios de hiperglucemia >250 mg/dl, procesos intercurrentes o signos o síntomas de cetoacidosis<sup>67</sup>.

La determinación de beta-hidroxibutirato ( $\beta$ -OHB) en sangre, se ha demostrado ser más eficaz que las determinaciones de cetonas en la orina en la reducción de visitas a urgencias, las tasas de hospitalización, y el tiempo de recuperación de la cetoacidosis<sup>85</sup>, se recomienda especialmente si una muestra de orina es difícil de obtener, en un niño pequeño, en los usuarios de bombas de insulina y en pacientes con una historia de episodios previos de cetoacidosis<sup>86</sup>.

- Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

La glicohemoglobina, medida como la hemoglobina HbA1c, proporciona un medio útil para evaluar el control glucémico a largo plazo en individuos con diabetes mellitus y se correlacionan bien con el riesgo para el desarrollo de complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes. Se aconseja medir sus niveles cada 3 meses<sup>87, 88, 89</sup>.

En adultos sanos, la Hb se divide en un 97% de HbA, 2,5% HbA2, y 0,5% HbF. El fraccionamiento de la HbA por cromatografía identifica varios picos menores a los que se refiere como HbA1c, Hbs o rápido, que incluyen las formas glicosilada HbA1a, HbA1b, y HbA1c<sup>87</sup>. A1C mide el porcentaje de la hemoglobina A unida a la glucosa a través de la glicosilación no enzimática, e indica los niveles de azúcar en sangre promedio de 10 a 12 semanas antes de la hora de la medición.

Modificaciones en la hemoglobina, pueden imitar a la Hb glicosilada física y químicamente, lo que lleva a determinaciones inexactas, particularmente cuando los métodos de separación se van en diferencias de carga. Hay más de 700 variantes de Hb caracterizadas. Hemoglobinopatías, hemólisis, hemorragia, la anemia ferropénica y transfusiones, afectan a los valores de HbA1c, no reflejando con precisión sus valores promedio de azúcar en la

sangre. La introducción de nuevas técnicas para su medida está reduciendo la variabilidad determinada por estas variaciones<sup>87,90</sup>.

Tanto en niños como en adultos, el objetivo es mantener la glucosa en un rango normal que reduzca las complicaciones a largo plazo de la diabetes y la hipoglucemia. La American Diabetes Association (ADA) y la Sociedad Internacional para la Diabetes Pediátrica y Adolescente (ISPAD), aconsejan niveles de HbA1C menores del 7,5% (59 mmol/mol) para niños y adolescentes<sup>84</sup>.

Este objetivo no aumenta significativamente el riesgo de hipoglucemia severa y ayuda a descartar la hiperglucemia mantenida, que se asocia con complicaciones micro y macrovasculares, incluyendo en el sistema nervioso central de los niños prepúberes<sup>91,92</sup>.

Se calcula que más de dos tercios de los niños cumplen el objetivo de A1C <8%<sup>91</sup>. El estatus socioeconómico más bajo, mayor edad, la mayor duración de la diabetes, terapia múltiples dosis de insulina (en lugar de la terapia con bomba de insulina), y el sexo femenino se asocia con un peor control glucémico<sup>93</sup>.

- *Hormonas tiroideas*: detectar el hipotiroidismo autoinmune, una enfermedad que está asociada con la DM1.
- *Análisis de orina*: se aconseja realizar una analítica de orina para medir el índice creatinina albúmina, para descartar nefropatía. Se aconseja realizar anualmente, cuando el niño tiene 10 años de edad (o al inicio de la pubertad si es anterior), y tras una evolución de cinco o más años. Se consideran niveles normales albúmina / creatinina es <30 mg / g (<3,4 mg / mmol).
- *Perfil lipídico*: para la detección de dislipemia, se recomienda iniciar el cribado a la edad de 10 años (o inicio de la pubertad se inicia si es anterior). Iniciándolo anteriormente para los niños con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, incluyendo la obesidad o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz.
- *Detección enfermedad celíaca*: se aconseja descartar enfermedad celíaca al diagnóstico, y durante el seguimiento cada 3 años o si aparecen síntomas

compatibles. La mayoría de los casos de enfermedad celiaca se diagnostica en los primeros cinco años después de la diabetes se diagnostica<sup>94</sup>.

### 1.8 Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1

El tratamiento fundamental de la diabetes tipo 1 es la administración exógena de insulina simulando en lo posible su producción fisiológica, la terapia nutricional adecuada y el ejercicio físico realizado en condiciones óptimas son los otros dos pilares del tratamiento. Además de garantizar un crecimiento y desarrollo adecuados y obtener una buena calidad de vida, el objetivo final de este tratamiento es prevenir las complicaciones crónicas de la diabetes, a través un adecuado control metabólico<sup>95</sup>.

- **Insulina**<sup>95, 97</sup>

El objetivo de la terapia con insulina es reemplazar la hormona deficiente y para lograr la normoglicemia. Para ello, hay que aportar la insulina de manera que controle la glucemia de un modo semejante a lo que ocurre en un sujeto sin diabetes.

Hay diferentes preparaciones de insulina y sistemas de inyección disponibles. Debe elegirse el que mejor se adapte al estilo de vida del paciente y el que asegure su cumplimiento. Los tipos de insulina y regímenes empleados variarán entre los niños y pueden cambiar para un niño individual con el tiempo.

#### Tipos de insulina:

Las insulinas utilizadas en España son insulina humanas, menos inmunogénicas que la de origen animal, obtenidas por técnicas de ADN recombinante. El perfil y tiempo de acción de la mayoría de las insulinas es dosis dependiente; esto es, con dosis más pequeñas el pico es más precoz y la duración más corta. Hay evidencias de que estas variaciones son menos pronunciadas en los análogos de acción rápida.

- *De acción rápida y de acción corta:* Utilizadas para el control de las glucemias postingesta y corregir situaciones de descompensación con hiperglucemia.

- **De acción corta.** Insulina regular: se consigue tras un proceso de cristalización de la insulina en medio ácido. Se usa en la mayoría de las

pautas diarias junto a la insulina intermedia y es la única insulina soluble que posibilita su uso vía intravenosa. Sin embargo tiene un inicio de acción tardío y un pico y duración prolongados por lo que su curva no se asemeja del todo a la secreción fisiológica de insulina postingesta. Por este motivo se debe administrar una media hora antes de las comidas. Este problema desaparece con los nuevos análogos de acción rápida

- **De acción rápida:** tienen un perfil de absorción más rápido y su tiempo de acción más corto (AAR), mejorando las glucemias postprandiales. Se administran típicamente en forma de bolo antes de las comidas (típicamente 5 a 15 minutos antes de la comida de las insulinas de acción rápida, y 20 a 30 minutos antes de las comidas para el tipo de acción corta) basadas en el contenido de carbohidratos de los alimentos y el nivel de glucosa en sangre. Si es necesario se puede administrar después de la comida en los niños más pequeños en los que el consumo es impredecible.

- . **Insulina aspart:** idéntica estructuralmente a la regular, salvo por la sustitución de la prolina en la posición 28 de la cadena B por un ácido aspártico lo que reduce la tendencia a la agregación de los monómeros.

- . **Insulina lispro:** cambia la prolina de la posición 28 de la cadena B por la lisina de la posición 29.

- . **Insulina glulisina:** el aminoácido en posición 23 de la cadena B ha sido sustituido por una lisina, y la lisina en posición B29 ha sido reemplazada por ácido glutámico.

- . **De acción intermedia o NPH (Neutral Protamine Hagedorn).** Se obtiene tras la adición de protamina a la molécula de la insulina consiguiendo de este modo una curva de acción lenta. Se caracteriza por una gran variabilidad de absorción y acción y no es capaz de proveer una adecuada insulinemia basal debido a un pico de acción pronunciado, pudiendo provocar hipoglucemias tardías, sobre todo nocturnas. Además, por su corta duración, hace necesaria su administración en varias dosis al día. Por lo tanto, la insulina NPH es un pobre sustituto de la insulina basal.

. *De acción prolongada*. Se administran una o dos veces al día. Se emplean para el mantenimiento de la insulinemia basal y por lo tanto para el control de la glucemia prepandrial o en ayunas:

**.Insulina glargina** (Lantus®): Se trata de un análogo de acción retardada que se produce al añadir a la insulina humana, por técnicas de recombinación genética, dos argininas en la región C terminal de la cadena B, y sustituir la asparagina por glicina en la posición A21 de la cadena A<sup>98</sup>. Cuando se inyecta por vía subcutánea, forma un microprecipitado al pH fisiológico del tejido celular subcutáneo, esto retrasa la absorción y prolonga el efecto, proveyendo un aporte más constante de insulina que remeda mejor la secreción basal de la persona sin diabetes en el estado postabsortivo. El inicio de la actividad es hacia las dos horas y la duración de unas 22-24 horas, con una acción bastante constante. Aunque en la práctica, hay un mayor riesgo de hipoglucemia hacia las 6-8 horas tras su administración, por lo que se prefiere su administración por la mañana.

**.Insulina Detemir** (Levemir®): Análogo soluble de insulina retardada que se caracteriza por la unión de la insulina a un ácido graso, el ácido mirístico, y éste a su vez se une a los receptores de ácidos grasos presentes en la albúmina del paciente de forma reversible de manera que se lentifica su absorción y se prolonga su acción. Esta insulina se une a la albúmina en un 98% y sólo su fracción libre puede unirse a los receptores de insulina de las células diana. Es soluble a pH neutro por lo que tras su inyección subcutánea permanece líquida y por tanto con una menor variabilidad en su absorción. Tiene una vida media de unas 12 horas, aunque su duración aumenta al incrementar la dosis utilizada hasta unas 18-20 horas<sup>98</sup>. Tiene poco pico y menor variabilidad de absorción que la glargina. Al ser administrada cada 12 horas permite adaptarse mejor a las diferentes necesidades de insulina basal del día y de la noche.

**.Insulina degludec** (Tresiba®): insulina de reciente aparición en el mercado, que proporciona una duración de hasta 42 horas. Su mecanismo de acción se basa en la unión específica a los receptores de insulina humana, en las células musculares y adiposas, facilitando la absorción de la glucosa, al tiempo que inhibe la producción hepática de glucosa<sup>99</sup>.

Sus inconvenientes incluyen una falta de flexibilidad en cuanto al régimen de vida e ingesta, así como una falta de reproducción del patrón de secreción fisiológica en la vida real. Algunos estudios en adolescentes han demostrado un peor control metabólico con dichas preparaciones.

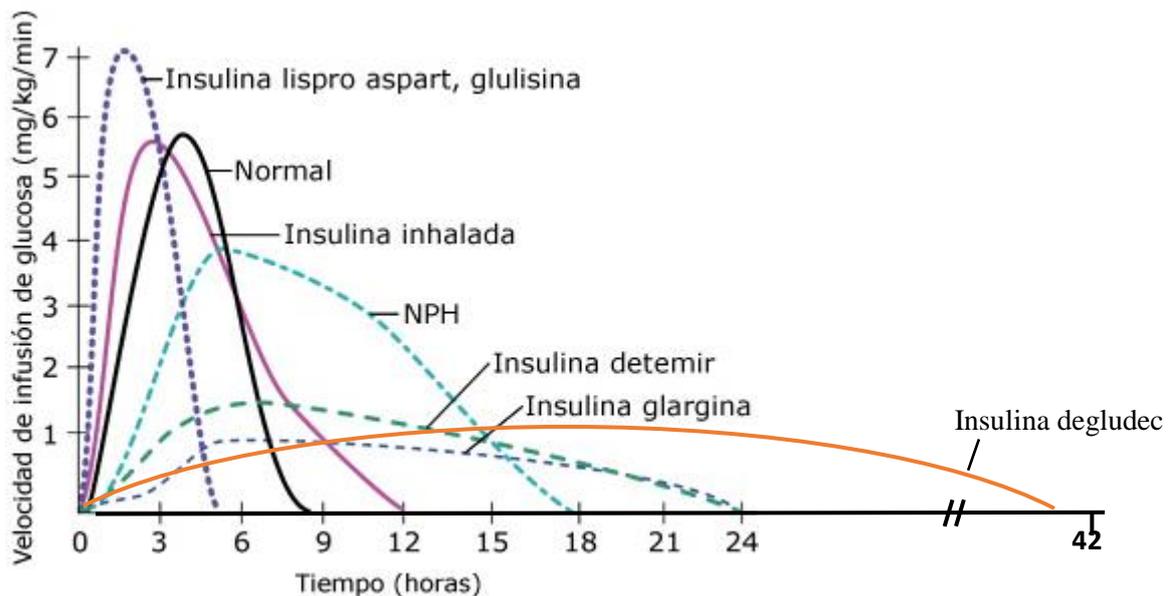


Imagen 4: Perfil de actividad de los distintos tipos de insulina

### Pautas de insulina

Ningún régimen reproduce satisfactoriamente la fisiología normal de la secreción de la insulina. La dosis diaria de insulina varía mucho entre individuos y cambia con el tiempo.

En general, se recomiendan regímenes intensivos, ya que asocian niveles de HbA1c próximos a los objetivos y tienen mejores resultados clínicos.

Regímenes:

- **Bolo-basal o múltiples dosis de insulina (MDI):** emplean una dosis de análogo de acción retardada antes de la cena o, en los niños más pequeños en el desayuno o comida, junto con el análogo de acción rápida antes de cada ingesta. Esta es la opción empleada en nuestros pacientes con pauta de múltiples inyecciones. Otra opción es la utilización como insulina basal de la insulina Levemir® en dos dosis en desayuno y cena. El adolescente con fenómeno del alba (tendencia a hiperglucemia a partir de las 05:00 horas), con frecuencia necesita análogo de acción rápida hacia las 05:00 horas para obtener unos niveles adecuados de glucemia al levantarse. Este fenómeno se debe a un incremento en la secreción de GH, a la mayor resistencia a la acción a la insulina en ese periodo y al incremento en la producción hepática de glucosa. Este mecanismo aunque puede existir en otras edades es más potente durante la pubertad. En general, la insulina basal supone el 50% de las necesidades diarias de insulina.

- **Bomba de insulina** (infusión subcutánea continua de insulina) <sup>93,100,101,102</sup>

La insulina se administra a través de un catéter insertado por vía subcutánea que es sustituido a dos a intervalos de tres días. Es la mejor manera de imitar el perfil fisiológico de la insulina. La insulina (en general análogos de acción rápida) se infunde por vía subcutánea con una basales preprogramadas y con bolus que se administran para cubrir la ingesta de hidratos de carbono o corregir las hiperglucemias accidentales. Los pacientes deben ajustarla de acuerdo a las glucemias capilares que deben monitorizar de manera frecuente. Existen bombas asociadas a un dispositivo de monitorización continua de la glucosa, esta fórmula se conoce como terapia de bomba de insulina sensor aumentada. Actualmente se encuentran en desarrollo sistemas de "circuito cerrado", en la que se determinan los valores de glucosa en sangre que la bomba de insulina utiliza para reprogramarse de forma automática.

El documento de consenso sobre el tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina en la DM1 en la infancia, del grupo de trabajo de Diabetes Pediátrica de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, y de acuerdo con los consejos internacionales, recomiendan la terapia con bomba de insulina

en los pacientes con una o más de las siguientes características <sup>103</sup>: (ANEXO 3)

- HbA1c >7% a pesar de buen cumplimiento con tratamiento intensivo con múltiples dosis de insulina. (Evidencia grado C).
- Hipoglucemias graves, recurrentes, nocturnas o desapercibidas. (Evidencia grado C).
- “Fenómeno del alba” importante. (Evidencia grado E).
- Amplia variabilidad glucémica, independiente de la HbAc1. (Evidencia grado C).
- Deseo de mejorar la calidad de vida en pacientes con buen control metabólico. (Evidencia grado E).
- Buen control metabólico con afectación de la calidad de vida. (Evidencia grado E).
- Complicaciones microvasculares y/o riesgo de complicaciones macrovasculares. (Evidencia grado A).
- Diabetes neonatal.
- Fobia a las agujas (Evidencia grado E).
- Atletas de competición. (Evidencia grado E).
- Embarazo en adolescentes, idealmente preconcepcional. (Evidencia grado A).
- Tendencia a la cetosis. (Evidencia grado C).

Otras situaciones en las que la bomba de insulina puede ser útil incluyen a los niños pequeños y lactantes (debido a las bajas dosis de insulina que precisan), y adolescentes con trastornos de la alimentación.

Con este tipo de insulina se ha evidenciado mayor estabilidad de la glucemia, HbA1c más baja y menor requerimiento de insulina sin incremento en la frecuencia de hipoglucemia.

Los datos de los estudios controlados en adultos demuestran la superioridad de la terapia intensiva en comparación con la terapia convencional para lograr el control glucémico y reducir la incidencia de secuelas a largo plazo. Además, un meta-análisis ha informado de que la infusión continua de insulina (terapia de

bomba) parece proporcionar un poco mejor control de la glucemia y la disminución de hipoglucemia que MDI. Ensayos controlados de la terapia con bomba de insulina en niños y adolescentes en general sugieren que es similar o un poco mejor que el MDI para lograr el control glucémico y evitar episodios de hipoglucemia.

La terapia con bomba de insulina es a menudo preferida por los niños y sus familias. Una bomba de insulina puede ser una opción atractiva para la terapia intensiva a cualquier edad y parece mejorar la calidad de vida.

Debido a que la insulina de acción rápida o de acción corta se usa solo en bombas de insulina y los pacientes tienen depósito subcutáneo de acción prolongada sin la insulina, fallo de la bomba puede dar lugar a un rápido inicio de la CAD. Esta es otra razón por la frecuente revisión de la glucemia es obligatoria en niños que reciben terapia con bomba de insulina.

Aunque varios estudios han demostrado una mejora del control de la diabetes con la bomba de insulina en comparación con MDI, una disminución de la adhesión al protocolo bomba puede ocurrir con el tiempo y se asocia con el deterioro de control.

### Dosis

Los ajustes de insulina son necesarios hasta conseguir tener las glucemias dentro de los objetivos individuales, sin grandes variabilidades glucémicas y con una adecuada HbA1c.

Tras el debut, los prepuberales (fuera de la fase de remisión parcial) requieren 0,7-1,0 UI/kg/día. Durante la pubertad los requerimientos aumentan y suelen ser >1 UI/kg/día y después de la pubertad las necesidades hasta 0,75 a 0,9 UI/kg /día. Este hecho debe tenerse en cuenta y disminuir la dosis de insulina para evitar la sobreinsulinización y el sobrepeso.

En general, el tratamiento insulínico requiere modificaciones frecuentes, ya que las necesidades de esta hormona varían, entre múltiples circunstancias, como el crecimiento, el ejercicio, la ingesta, las enfermedades, la actividad diaria, el ciclo menstrual y las emociones.

Las visitas de seguimiento al menos se requieren cada tres meses para adaptarse a la creciente necesidad de insulina con un crecimiento continuo del niño y el aumento de la deficiencia de insulina con la duración de la diabetes.

### Complicaciones

El mayor problema del tratamiento insulínico intensivo consiste en el aumento del riesgo de las hipoglucemias graves. Otro de los efectos secundarios del tratamiento intensivo es el aumento de peso, para evitarlo hay que controlar la ingesta, en especial en las adolescentes con diabetes.

- **Nutrición**

Las recomendaciones nutricionales para niños y adolescentes con DM1 se centran en mantener un adecuado nivel de glucosa en sangres, sin hipoglucemias, mantener un buen perfil lipídico, y una correcta tensión arterial<sup>104</sup>. En los niños pequeños, los comportamientos a la hora de la comida y los hábitos alimentarios pueden complicar la terapia de bolo de insulina debido a la falta de terminar por completo la alimentación y a los hábitos alimentarios caprichosos<sup>105</sup>.

Las recomendaciones nutricionales se basan en los hábitos saludables aconsejados para todos los niños y adolescentes sin diabetes. Deben consumir suficientes vitaminas esenciales y minerales, frutas y verduras. A este respecto, hay estudios que muestran que los niños con diabetes siguen una dieta más rica en fruta y verdura que los pacientes sanos. Sin embargo, los niveles de consumo de grasa saturada se encontraban por encima de las recomendaciones del National Cholesterol Education Program (NCEP)<sup>104,106</sup>.

Los planes de comidas deben ser individualizados según hábitos familiares, preferencias y diferencias culinarias, y según la actividad física que se vaya a realizar. Debe educarse al paciente y a la familia sobre los efectos de cada alimento en los niveles de glucosa en sangre, ya que es determinante en la dosis de insulina preprandrial. Muchos pacientes han experimentado la pérdida de peso cuando se diagnostica la diabetes. El peso perdido generalmente se recuperó durante las primeras semanas de tratamiento como consecuencia de la insulina, la hidratación y la ingesta de energía adecuada. Después de que se

corrija la pérdida de peso, la evaluación continua de crecimiento (por ejemplo, peso, talla, índice de masa corporal [IMC]) es necesario controlar la adecuación de la ingesta alimentaria y el control glucémico<sup>105,107</sup>.

- **Ejercicio**

El ejercicio regular tiene importantes beneficios sociales y de salud para los niños y adolescentes con DM1. Ha demostrado tener efectos beneficiosos en factores de riesgo de enfermedad macrovascular, específicamente la dislipoproteinemia, la hipertensión, la obesidad y la reducción del rendimiento cardiovascular. Además de estos aspectos físicos, la actividad deportiva mejora la calidad de vida, la autoestima y la sensación de bienestar en pacientes con DM1<sup>108</sup> y se ha relacionado con la reducción del tabaquismo y del consumo de alcohol, y la mejora del control del estrés. Sin embargo, también hay que considerar que varios estudios no han podido demostrar un efecto independiente de la práctica de ejercicio en mejorar el control glucémico mediante la HbA1c en pacientes con DM1<sup>109</sup>.

Las personas con DM1 que controlen su glucemia, pueden realizar cualquier nivel de ejercicio, incluyendo competiciones deportivas. Varios estudios concluyen, de hecho, que los niños y adolescentes con diabetes parecen pasar incluso más tiempo realizando actividades deportivas que pacientes sanos, fruto de la educación recibida sobre la diabetes, que los motiva a tener un estilo de vida físicamente activo, o consecuencia de una conducta social compensadora<sup>110,111</sup>.

La hipoglucemia, puede ocurrir durante, inmediatamente después, o muchas horas después del ejercicio, por lo que es necesaria la educación para ajustar la dosis de insulina y la ingesta adecuada durante el deporte. Esto requiere que el paciente tiene tanto un conocimiento adecuado de las respuestas metabólicas y hormonales al ejercicio. El creciente uso de la terapia intensiva de insulina ha proporcionado los pacientes con la flexibilidad para hacer ajustes de las dosis de insulina apropiadas para diversas actividades.

Las pautas generales se resumen en <sup>108</sup>:

#### 1. El control metabólico antes del ejercicio

- Evitar el ejercicio si los niveles de glucosa en ayunas son > 250 mg / dl y cetosis está presente o si los niveles de glucosa son > 300 mg / dl, con independencia de si está presente la cetosis.
- Ingesta de hidratos de carbono añadido si los niveles de glucosa son <100 mg / dl.

#### 2. monitorización de la glucosa en sangre antes y después del ejercicio

- Identificar cuándo son necesarios cambios en la insulina o la ingesta de alimentos
- Aprender la respuesta glucémica a diferentes condiciones de ejercicio.

#### 3. ingesta de Alimentos

- Consumir hidratos de carbono añadido, según sea necesario para evitar la hipoglucemia.
- Los alimentos a base de carbohidratos deben estar disponibles durante y después del ejercicio

El personal escolar y los entrenadores tienen que reconocer los síntomas de la hipoglucemia y saber cómo tratarla. La respuesta fisiológica al ejercicio también depende de la concentración de insulina en plasma en el momento de ejercicio. El ejercicio también puede desencadenar la hiperglucemia en determinadas circunstancias.

Al inicio de cada temporada se aconseja la monitorización frecuente de niveles de glucosa durante las 12 horas después de la actividad física, para ajustare la dosis de insulina si fuese necesario.

En el caso de los adolescentes, los cambios hormonales pueden contribuir a la dificultad de controlar los niveles de glucosa en sangre, a pesar de ello, el ejercicio puede ser una experiencia segura y gratificante para la gran mayoría de los niños y adolescentes con DM1.

Para optimizar el aspecto preventivo de la actividad física, es necesario fomentar y apoyar los rasgos conductuales que favorecen la actividad física lo antes posible en el transcurso de la vida, es decir, durante la infancia y la adolescencia.

## 1.9 Complicaciones

En adultos con DM1, causas importantes de mortalidad incluyen complicaciones vasculares (como las enfermedades cardiovasculares), así como la CAD y la hipoglucemia. En 2003-2006, después de ajustar por diferencias de edad, las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares fueron aproximadamente 1,7 veces mayores entre los adultos de 18 años o más con diagnóstico de diabetes que entre los adultos sin diabetes diagnosticada<sup>3</sup>.

### 1. Complicaciones agudas de la glucemia

- **Hipoglucemia**

La hipoglucemia es la complicación aguda más común de DM1 en la infancia. La hipoglucemia severa y recurrente puede conducir a complicaciones neurológicas agudas y permanentes.

En 2011, alrededor de 282.000 visitas en EEUU a la sala de emergencia para adultos mayores de 18 años tenían hipoglucemia como el que aparece en primer lugar el diagnóstico y la diabetes como otro diagnóstico<sup>3</sup>.

Según la edad del paciente, la presentación de complicaciones puede ser diferente<sup>63</sup>, los menores de un año de edad, tienen un mayor riesgo de hipoglucemia severa y además ésta es difícil de detectar. Pueden presentar convulsiones o coma, que pueden tener secuelas neurológicas permanentes. Las hiper e hipoglucemias prolongadas pueden tener efectos nocivos en el desarrollo del cerebro y el aprendizaje, especialmente en niños menores de cinco años de edad. En niños pequeños (de uno a tres años de edad) pueden manifestarse como trastornos del comportamiento. La adolescencia es un momento de asunción de riesgos, siendo otro momento crítico para el control de las complicaciones.

- **Hiperglucemia y cetoacidosis diabética**

En los niños con diabetes, la hiperglucemia se produce cuando los niveles de insulina son insuficientes para regular la utilización de glucosa postprandial normal y evitar la gluconeogénesis y glucogenolisis apropiado. Si la deficiencia de insulina es grave y no se trata adecuadamente con insulina adicional, se producen el aumento de la hiperglucemia y la descomposición de los lípidos, con la producción y acumulación de cetoácidos, lo que lleva a la CAD <sup>63</sup>.

La CAD es la primera causa de muerte en niños y adolescentes con DM1, y en dos tercios de los casos, sucedió en el momento del diagnóstico. El factor precipitante de la muerte fue en un 80% el edema cerebral. La mortalidad en niños y adolescentes con diabetes varía sustancialmente con la situación socioeconómica del paciente<sup>66</sup>.

## 2. Complicaciones crónicas

- **Crecimiento**

La mayoría de los niños con DM1 crecen normalmente. Sin embargo, un mal control glucémico puede resultar en un crecimiento lineal, poco aumento de peso, y/o retraso en el desarrollo esquelético y la pubertad. Por el contrario, el tratamiento con un exceso de insulina y / o la ingesta excesiva de calorías puede provocar aumento de peso excesivo. Si la obesidad se desarrolla, puede conducir a la resistencia a la insulina, lo que complica la gestión de la diabetes. Por ello, las medidas de peso y talla deben de evaluarse dos veces al año. El síndrome de Mauriac, muy infrecuente con los regímenes actuales de insulina, aparece como extremo de mal control, y se caracteriza por fallo del crecimiento, retraso de la pubertad, hepatomegalia con una acumulación anormal de glucógeno y la esteatosis y características cushingoides <sup>112,113</sup>.

- **Problemas psicosociales**

La morbilidad psicológica es entre el doble y el triple en niños y adolescentes con DM1, respecto a los niños sanos, al igual que en otros niños con enfermedades crónicas. El 30% de los niños desarrollan un trastorno adaptativo clínico durante los tres meses posteriores al diagnóstico<sup>114</sup>.

La depresión y la ansiedad son comunes en los niños mayores y adolescentes con diabetes y también en sus padres, La depresión a menudo es infradiagnosticada a esta edad, debido al solapamiento de síntomas como el cansancio, la pérdida de peso y el deterioro de la memoria, que son frecuentes tanto en el trastorno del estado de ánimo como en el control metabólico deficiente. Además, las fluctuaciones en los niveles de la glucemia, como los episodios de hipoglucemia y la hiperglucemia crónica, pueden contribuir directamente a alteraciones en la conducta y el estado de ánimo lo que, si bien es transitorio, puede causar malestar psicológico tanto al niño como a la familia<sup>115</sup>.

Se han documentado tasas altas de ansiedad (9-19%) y de trastornos disruptivos del comportamiento (12-20%) en muestras de pacientes con DM1. Los adolescentes presentan mayor riesgo de trastorno alimentario, especialmente las mujeres, hasta el 10% de los participantes en análisis transversales tienen trastornos en su máxima expresión (principalmente bulimia nerviosa y trastornos de la conducta alimentaria no especificados) y el 14% tienen trastornos de la conducta alimentaria subumbral pero que son clínicamente relevantes<sup>116,114,117</sup>.

La salud mental de los niños y los adolescentes con diabetes depende en cierto grado de las actitudes y de la salud mental de su entorno. Estos trastornos, influyen además en un mal control metabólica y el aumento de complicaciones relacionadas con la DM<sup>116</sup>. Los conflictos entre padres e hijos sobre la gestión diaria conduce a un peor control metabólico <sup>115</sup>.

Los factores asociados con una mejor salud de la calidad de vida en niños y adolescentes con diabetes incluyen la edad más tardía de inicio, un menor número de episodios de hiperglucemia, los niveles bajos de HbA1c, la edad avanzada y el sexo masculino. En contraste, algunos estudios han

documentado que la prevalencia de morbilidad psiquiátrica en adultos jóvenes con diabetes es similar a la de los controles o la población general<sup>118</sup>.

- **Complicaciones vasculares**

Un mal control en la DM1 se asocia con secuelas vasculares a largo plazo, incluyendo nefropatía, retinopatía, neuropatía y enfermedad cardiovascular. El riesgo de enfermedad vascular depende de la duración de la diabetes, el grado de control de la glucemia, la susceptibilidad genética, estado de pubertad, el sexo y otros factores de estilo de vida (por ejemplo, el tabaquismo, la dieta y ejercicio)<sup>119,120</sup>.

Aunque la clínica de estas complicaciones vasculares aparece en la edad adulta, su patogénesis comienza al inicio de la enfermedad, existiendo hallazgos subclínicos de la enfermedad vascular en un número significativo de niños y adolescentes con DM1.

Se han propuesto distintos mecanismos implicados en la patogénesis de la enfermedad vascular, que tienen como origen común la hiperglucemia, capaz de activar distintas vías metabólicas<sup>12</sup>:

- Provoca el aumento de productos finales de la glicosilación no enzimática (AGE), que se unen a proteínas mediante enlaces cruzados. Estos complejos aceleran la aterosclerosis, la disfunción glomerular, la disfunción endotelial, alteran la composición de la matriz celular y reducen la síntesis de óxido nítrico.
- Aumenta el metabolismo de la glucosa a través de la vía del sorbitol, capaz de generar especies reactivas de oxígeno y de aumentar la osmolaridad celular.
- Incrementa la formación de diacilglicerol, que a su vez activa la proteincinasa C, capaz de modificar la transcripción de genes de fibronectina, el colágeno de tipo IV y las proteínas de la matriz celular.
- Aumenta a través de la vía de la exosamina, la glucosa-6-fosfato, sustrato para la formación de proteogluano.

Estas vías conllevan además un aumento en la producción de factores de crecimiento, implicados en la mayoría de las complicaciones vasculares de la diabetes.

### **Complicaciones microvasculares**

#### **Nefropatía**

La nefropatía diabética (ND) es uno de los principales factores que aumentan la morbilidad y mortalidad de los niños con DM1<sup>121</sup>, apareciendo en el 30-50% de los pacientes después de 15-20 años de evolución.<sup>122</sup> En adultos, es hoy en día la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal y supone la primera causa de inclusión en programas de hemodiálisis en España. La hiperglucemia crónica es el hecho determinante en la etiopatogenia y fisiopatología de la nefropatía diabética. En las muestras estudiadas en España, la prevalencia de albuminuria es del 13% para la DM1 y del 23% para la DM2; la de macroproteinuria es del 4,6 al 5%, y la de insuficiencia renal del 4,8 al 8,4%<sup>123</sup>.

El curso evolutivo se desarrolla en cinco estadios marcados por la aparición de albuminuria (mal llamada microalbuminuria porque no se trata de una molécula de menor peso molecular) y proteinuria, según la cantidad de albúmina en orina. Factores como el tabaquismo y la hipertensión aumenta el riesgo y la gravedad de la nefropatía<sup>122,124</sup>.

La detección precoz de la albuminuria permite el tratamiento que permita revertir, retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad renal. La albuminuria, se define como la persistencia de excreción de albúmina entre 30 y 300 mg / día (20 a 200 microgramos/minuto). Si no se trata correctamente, el aumento de la albuminuria moderada puede progresar a proteinuria franca (anteriormente conocido como macroalbuminuria), definida como la excreción de albúmina persistente > 300 mg / día (> 200 microgramos / minuto).

Se debe realizar despistaje anual de albumina en orina en todos los niños con DM mayores de 10 años o de tres a cinco años después del diagnóstico y/o inicio de pubertad. La cuantificación del cociente albúmina:creatinina (Alb:Cr), evita errores derivados de una mala recogida de orina. Para un correcto diagnóstico la albuminuria, esta debe ser persistente (2-3 determinaciones positivas en un periodo de 3-6 meses) y deben descartarse factores

precipitantes como fiebre, ejercicio físico intenso, mal control metabólico o infecciones<sup>121</sup>.

### Tratamiento

El pronóstico de la nefropatía diabética ha mejorado espectacularmente con un mejor control de la glucemia, la terapia antihipertensiva más agresiva, y el uso de conversión de la angiotensina inhibidores de la enzima (ACE).

Si se confirma la albuminuria persistente, con una relación de albúmina / creatinina elevado en dos ocasiones, descartadas albuminuria ortostática u otras enfermedades renales, se debe iniciar tratamiento farmacológico con un inhibidor de la ECA, con o sin HTA. En niños, Enalapril y Lisinopril han demostrado un buen perfil de eficacia y seguridad. Se debe revisar el control glucémico y aplicar medidas de mejora, si hay una elevación de los lípidos séricos, tratar de mejorar el perfil lipídico y en caso de tabaquismo debe insistirse en su abandono<sup>125,126</sup>.

### Retinopatía

La retinopatía diabética afecta al 15-50% de los pacientes con DM2, presentando alrededor del 10% retinopatías proliferativas. Después de 20 años del diagnóstico de diabetes, prácticamente el 100% de los pacientes con DM1 y el 60% de los pacientes con DM2 presentan retinopatía diabética. El 20-30% de las cegueras registradas es consecuencia de la retinopatía diabética. Entre los afiliados a la Organización Nacional de Ciegos de España (ONCE), la DM es la tercera patología causante de deficiencia visual<sup>123</sup>.

El riesgo de retinopatía diabética está estrechamente asociado con una mayor duración de la diabetes y el control glucémico más pobre<sup>127</sup>. La duración media de la diabetes en el momento de la detección de cambios en la retina fue de 16,6 años. Otros factores de riesgo asociados a la retinopatía incluyen la hipertensión, la hiperlipidemia, el tabaquismo, y la susceptibilidad genética<sup>128</sup>. La presencia de albuminuria persistente es un factor de riesgo de deterioro de la visión del color, que puede preceder a la retinopatía<sup>123</sup>.

Los cambios en la retina empiezan con microaneurismas y fuga capilar, y progresa hacia retinopatía proliferativa con microinfartos y finalmente

isquemias. Si la retinopatía está presente en niños y adolescentes con DM1, por lo general es en el fondo o etapa preproliferativa.

Se recomienda un examen oftalmológico con dilatación para los niños  $\geq 10$  años de edad (o al inicio de la pubertad si es anterior), y el joven ha tenido diabetes durante tres a cinco años<sup>120,129</sup>.

El control estricto de la glucemia puede prevenir y retrasar la aparición de la retinopatía en fases incipientes. En las fases más avanzadas pueden ser susceptibles de tratamiento con láser para prevenir la progresión de la enfermedad y la pérdida de la visión.

### **Neuropatía**

Es la complicación más frecuente de la DM2, y se estima que alrededor del 40% de los diabéticos presentan algún tipo de alteración neuropática en el momento del diagnóstico. Su prevalencia aumenta con el tiempo de evolución de la diabetes y con la edad del paciente<sup>130,131</sup>.

Aunque la neuropatía diabética sintomática es poco frecuente en niños y adolescentes con DM1, deterioro subclínico de la función neurológica se ha descrito hasta en un 68% de los pacientes pediátricos. En los niños, ambos sistemas neurológicos periféricos y autonómicos pueden verse afectados<sup>123,130</sup>.

La neuropatía diabética incluye polineuropatía periférica, deterioro de las funciones de los nervios periféricos incluyen la conducción nerviosa y la percepción sensorial. La evidencia más temprana de la neuropatía periférica es la pérdida sensorial distal (distal polineuropatía sensitivo-motora simétrica y la neuropatía autonómica, con el deterioro del ritmo cardíaco y el control de la presión arterial postural, la adaptación pupilar a la oscuridad, y el umbral vibratorio. La pubertad es un momento crítico para el desarrollo de la disfunción autonómica cardíaca diabética<sup>131,132</sup>.

Al igual que en otras complicaciones microvasculares, el riesgo de neuropatía diabética aumenta con mal control glucémico y mayor duración de la enfermedad, el control glucémico mejorado mejora la función de los nervios en pacientes diabéticos<sup>133</sup>.

Para el cribado, se recomienda pruebas de vibración (usando un tenedor de sintonía 128 Hz) y sensación de presión (utilizando un 10 g de monofilamento) al menos anualmente en los niños, a partir de cinco años después del diagnóstico de la diabetes, además, en la anamnesis deben descartarse de síntomas de la neuropatía diabética autonómica, que incluyen taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio o estreñimiento<sup>48</sup>.

## Hipertensión

La hipertensión es un problema común en los pacientes con DM1 y DM2, pero la evolución en el tiempo en relación con la duración de la diabetes es diferente. Entre las personas con DM1, la incidencia de hipertensión se eleva desde 5% a los 10 años, al 33% a los 20 años, y 70% en 40 años<sup>134</sup>.

3 factores fundamentalmente, contribuyen a la HTA en la DM1:

- Existe una estrecha relación entre la prevalencia de la hipertensión y el aumento de la albuminuria. La presión arterial normalmente comienza a elevarse dentro del rango normal a lo largo de pocos años después de la aparición de un aumento moderado de albuminuria y aumenta progresivamente a medida que la enfermedad renal progresa<sup>134</sup>.
- La expansión de volumen y la retención de sodio inducidos por la insulina y la hiperglucemia. El exceso de glucosa filtrada se reabsorbe (siempre y cuando sólo hay hiperglucemia moderada) en el túbulo proximal a través de un cotransportador de sodio-glucosa, lo que resulta en un aumento paralelo en la reabsorción de sodio<sup>135</sup>.
- El aumento de la rigidez arterial, consecuencia del aumento de la glicación de proteínas y, en una etapa posterior, la enfermedad ateromatosa, puede contribuir al aumento de la presión sistólica y se asocia con el riesgo de mortalidad<sup>136</sup>.

Según los percentiles de PA correspondientes a la edad, el sexo y la talla, se distinguen las siguientes categorías diagnósticas<sup>75</sup>:

- PA normal: PAS y PAD <P90.
- PA normal-alta: PAS y/o PAD  $\geq$ P90 pero <P95 (en adolescentes también  $\geq$ 120/80 mmHg, aunque estos valores estén por debajo del P90).
- Hipertensión estadio 1: PAS y/o PAD  $\geq$ P95 y <P99 + 5 mmHg.
- Hipertensión estadio 2: PAS y/o PAD >P99 + 5 mmHg.

Los percentiles de tensión arterial se pueden determinar a partir de tablas establecidas según la edad, la talla y el sexo. (ANEXO 4) Si se detecta la hipertensión, el paciente debe someterse a una evaluación clínica básica para confirmar que se trata de la hipertensión primaria, más que debido a la enfermedad renal u otra causa secundaria.

### Tratamiento

El tratamiento precoz de la hipertensión es particularmente importante en pacientes diabéticos, tanto para prevenir la enfermedad cardiovascular como para reducir al mínimo la progresión de la enfermedad renal y la retinopatía diabética<sup>137</sup>.

Las intervenciones para prevenir la hipertensión incluyen métodos no farmacológicos, como la reducción de peso, aumento del consumo de frutas frescas, verduras y productos lácteos bajos en grasa, ejercicio, restricción de sal, y la evitación del consumo de tabaco y el exceso de ingesta de alcohol<sup>119</sup>. Los agentes farmacológicos deben iniciarse en pacientes que desarrollan HTA. La terapia debe estar dirigida a disminuir los valores de presión arterial por debajo del percentil 90 para la edad, sexo y altura (o <130/80, si el percentil 90 es superior a este valor)<sup>138</sup>.

Entre los fármacos hipertensivos, en los pacientes con nefropatía diabética, inhibidores de la angiotensina (enzima [IECA] convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina [ARA-II]), han demostrado retardar la progresión de la enfermedad renal más eficaz que otros fármacos antihipertensivos. Algunos estudios sugieren que los inhibidores de la ECA son superiores a los ARA en la prevención de la mortalidad y los eventos

cardiovasculares en pacientes con diabetes.<sup>139</sup> Lisinopril y Enalapril son inhibidores de la ECA que han demostrado ser eficaz y segura en niños, y se ha demostrado para proteger contra el desarrollo de la nefropatía progresiva.<sup>126</sup>

Rohani et als <sup>140</sup>, concluyeron en un estudio, que incluía pacientes con DM1 de 6 a 20 años, que los valores de prehipertensión arterial, son más precoces en pacientes con DM1, en aquellos con mayor estadio puberal y los que tenían menor grado de filtración glomerular, aunque no encontraron asociación entre las cifras de TA y los niveles de HbAc1 ni albuminuria. Rodrigues TC<sup>141</sup>, publicaron que los pacientes con DM1, presentan mayor frecuencia de prehipertensión arterial que los pacientes sanos, siendo ésta, predominantemente nocturna, por lo que sólo serán identificados por MAPA. Rikeko Okada<sup>142</sup> demostró que la prevalencia de la hiperfiltración glomerular aumentó con el aumento etapas de la prediabetes y prehipertensión, por lo que el tratamiento temprano de la hiperglucemia y PA alta puede es necesario para prevenir el daño renal. En un estudio publicado por Sulakova concluyeron que, los niños con DMT1 e HTA, tenían niveles significativamente más altos de presión de pulso medida mediante MAPA, lo que sugiere que pueden tener un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares en la edad adulta. Lena M.<sup>143</sup>, en un trabajo multicéntrico, que incluía pacientes con DM1 de todas las edades, concluye que el síndrome metabólico es un hallazgo frecuente en estos pacientes, apareciendo en la mitad de los que tenían un mal control glucémico o insuficiencia renal. De los determinantes del síndrome metabólico, la HTA fue el hallazgo más prevalente entre los pacientes con DM1.

### Índice tobillo-brazo

Al margen de la medición rutinaria de la PA en el brazo derecho, el índice tobillo-brazo (ITB), que relacional a tensión arterial sistólica (TAS) medida en el tobillo entre la medida tomada en la arteria braquial, ha demostrado ser un indicador de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, incluso en fase presintomática. Existen múltiples variaciones en la técnica. Existe controversia acerca de qué umbral ITB se debe utilizar para diagnosticar TAD. El umbral ITB más comúnmente utilizada es 0.90<sup>144</sup>.

La TAS es superior en los tobillos que en los brazos, porque la forma de onda de la presión arterial amplifica a medida que viaja distalmente desde el corazón, lo que resulta en un aumento progresivo de la TAS y una disminución de la presión arterial diastólica<sup>145</sup>.

Las condiciones fisiológicas que afectan a la ITB son la edad, la raza, y el orden en que se miden, siendo menor en mujeres, y en pacientes de raza negra. El ITB aumenta con envejecimiento como consecuencia del aumento de la rigidez arterial, es mayor en la primera extremidad medida, y menor en mujeres y en individuos de raza negra<sup>144</sup>.

Tras el ejercicio hay un aumento de la presión sistólica en la circulación central, por un aumento en la presión sistólica del ventrículo izquierdo, sin embargo, en el tobillo se produce una vasodilatación que conduce a una disminución leve en el ITB en pacientes sanos cuando se mide inmediatamente después del ejercicio. La presión en el tobillo luego aumenta rápidamente y alcanza los valores pre ejercicio dentro de 1 a 2 minutos. En el caso de incluso moderada TAD oclusiva (típicamente en los vasos proximales), el tiempo de recuperación también se ve afectado<sup>146</sup>.

Un ITB bajo se asocia con muchos factores de riesgo cardiovascular, como HTA, DM, dislipemia, historia de tabaquismo, y varios nuevos factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo, proteína C reactiva, interleucina-6, la homocisteína y la enfermedad renal crónica)<sup>80</sup>. La mayoría de los estudios utilizan un ITB de 0,90 como umbral para definir TAD y el uso de Doppler para la medición de ITB. Por lo tanto, no se sabe si la fuerza de las asociaciones entre los factores de riesgo bajo ITB y cardiovasculares difiere con los métodos de medición alternativos y los umbrales de ITB<sup>147</sup>.

Condiciones para la medición del ITB los pacientes deben estar tumbados, con la cabeza y los talones totalmente apoyados. El período de descanso previo 5 a 10 minutos, la anchura del manguito debe ser de al menos 40% de la circunferencia de la extremidad<sup>144</sup>.

## **Complicaciones Cardiovasculares**

La enfermedad cardiovascular (ECV), que incluye cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, constituye la principal causa de mortalidad en individuos con diabetes. El 80% de todas las muertes relacionadas con la DM es atribuible a las manifestaciones macrovasculares de la enfermedad<sup>148</sup>.

El aumento de la incidencia y prevalencia de cardiopatía coronaria se debe en parte a la asociación con hipertensión arterial, dislipemia y obesidad. Además, en el paciente diabético se produce un trastorno del sistema de la coagulación con aumento del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y del fibrinógeno, alteraciones de la función plaquetaria, disfunción endotelial, inflamación crónica, albuminuria y trastorno de la reactividad vascular mediada por el óxido nítrico. Muchas de estas alteraciones son compartidas con la afectación cardiovascular<sup>148,149</sup>.

Más allá de estos factores, la hiperglucemia en sí misma implica un aumento de 2-4 veces el riesgo de cardiopatía coronaria y de mortalidad de origen cardiológico. Un incremento de 1 unidad (%) de la hemoglobina glicosilada aumentó la mortalidad por ECV en un 52,5% en pacientes con DM1<sup>150,151</sup>.

La enfermedad vascular aterosclerótica en los pacientes diabéticos afecta fundamentalmente a los vasos coronarios, cerebrales y de las extremidades inferiores. La lesión anatomopatológica es similar a la aterosclerosis en los enfermos no diabéticos, aunque la afectación es más difusa, puede extenderse más distalmente y afecta con más frecuencia a múltiples vasos, en la diabetes.<sup>152 120</sup> El riesgo de muerte súbita cardíaca está elevado en la DM, y de forma más acusada en el sexo femenino.

### **Afectación coronaria**

El tiempo de evolución de la diabetes es el factor pronóstico más importante de cardiopatía coronaria prematura. En los pacientes con DM1 suele iniciarse en etapas precoces de la vida, por lo que la cardiopatía coronaria puede aparecer ya en la tercera y cuarta décadas de la vida. Los pacientes con diabetes de larga evolución con síntomas de neuropatía diabética muestran un

mayor riesgo de muerte súbita e insuficiencia cardíaca congestiva mortal. Además tienen mayor riesgo de sufrir infarto agudo de miocardio (IAM), de presentación atípica e indolora debido a la neuropatía diabético<sup>148</sup>.

Los eventos coronarios asocian además mayor mortalidad intrahospitalaria, por la mayor asociación con insuficiencia cardíaca, la localización frecuente en la cara anterior, la extensión más extensa de la aterosclerosis, las alteraciones de la hemostasia y la fibrinólisis que dificultan la reperfusión. La miocardiopatía diabética, el déficit absoluto o relativo de insulina ante la presencia de hormonas contrainsulares (cortisol y catecolaminas) que estimulan la lipólisis aumentando los ácidos grasos no esterificados y reduciendo la contractilidad, incrementan el consumo de oxígeno y desencadenan la lesión isquémica<sup>149,152</sup>.

Las enfermedades tromboembólicas, que también parecen ser más frecuentes en pacientes diabéticos, no contribuyen de manera significativa al aumento de la mortalidad asociada a episodios coronarios agudos en estos pacientes.

Es fundamental el diagnóstico precoz de la enfermedad coronaria en fase asintomática e instaurar tratamiento precoz y en la identificación precoz de los pacientes que precisan revascularización. Deben de realizarse pruebas complementarias en caso de síntomas cardiológicos típicos o atípicos, ECG sugestivo de isquemia, enfermedad arterial oclusiva periférica o en la arteria carótida, estilo de vida sedentario, edad 35 años o más e intención de iniciar un programa de ejercicio físico intenso, dos o más de los factores de riesgo citados a continuación, además de la diabetes<sup>148,153</sup>:

- Nivel de colesterol total  $\geq$  240 mg/dl, colesterol LDL  $\geq$  160 mg/dl, o bien colesterol HDL  $<$  35 mg/dl.
- Presión arterial  $>$  140/90 mm Hg.
- Tabaquismo.
- Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz.
- Albuminuria positiva.

### **Infarto tromboembólico**

El riesgo de infarto tromboembólico, está aumentado en pacientes con DM incluso tras ajustar por otros factores asociados con éste, con mayor mortalidad y peor pronóstico a largo plazo y de recurrencia. Tras un accidente cerebrovascular, puede manifestarse una hiperglucemia de estrés, relacionado con un mayor volumen de lesión cerebral y con elevación más acusada de las concentraciones de cortisol sérico. La auscultación de soplos carotídeos puede indicar una enfermedad cerebrovascular, en cuyo caso deben realizarse pruebas de ecografía Doppler para confirmar el diagnóstico.

### **Enfermedad oclusiva vascular**

La enfermedad oclusiva vascular, se caracteriza en los pacientes diabéticos por una predilección por las arterias tibiales y peroneales, sobre todo limitada a la región entre la rodilla y el tobillo, respetando los vasos del pie, lo que permite una reconstrucción arterial adecuada. No es inusual encontrar aterosclerosis en la región aortoiliaca manifestada como disminución de los pulsos femorales. El lugar de oclusión más frecuente tras la afectación tibial es la femoral superficial. Las arterias pedias están menos afectadas. La presentación clínica está condicionada por la frecuente presencia de neuropatía periférica.

Para identificar la enfermedad arterial oclusiva en extremidades inferiores, la palpación de un pulso tibial posterior disminuido o ausente o auscultar ruido femoral tiene una sensibilidad relativamente elevada. También puede confirmarse midiendo la presión arterial mediante el ITB, y posteriormente con pruebas de arteriografía<sup>80,144</sup>.

Se ha demostrado la asociación entre aterosclerosis periférica y la cardiopatía coronaria, siendo la enfermedad coronaria la primera causa de muerte en pacientes diabéticos con enfermedad arterial oclusiva de extremidades inferiores.

## Miocardiopatía diabética

La prevalencia de insuficiencia cardíaca y de la disfunción cardíaca izquierda está aumentada en los pacientes diabéticos debido a miocardiopatía diabética específica. Estas alteraciones, aparecen en pacientes asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular<sup>154</sup>.

Existe controversia en cuanto al diagnóstico de la miocardiopatía diabética, ya que la IC en los pacientes diabéticos se asocia con frecuencia a HTA y enfermedad coronaria, siendo difícil desligar el daño miocárdico ocasionado por estas dos patologías del producido por la diabetes en sí misma. Sin embargo, en estos pacientes, la IC asociada a HTA y/o a isquemia miocárdica, avanza de forma mucho más rápida que en pacientes no diabéticos. Las enfermedades ligadas a la evolución de la diabetes que de alguna forma pueden afectar la función ventricular son: enfermedad coronaria, HTA, nefropatía, enfermedad metabólica, disfunción nerviosa autónoma, enfermedad intersticial y enfermedad de los pequeños vasos<sup>150,154</sup>.

Distintos factores influyen en el desarrollo de esta miocardiopatía: enfermedad metabólica, fibrosis intersticial e hipertrofia miocelular, enfermedad microvascular y disfunción autonómica<sup>150</sup>.

- Factores metabólicos: la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la resistencia a la insulina en la DM2, y déficit de insulina, desencadenan estímulos de mala adaptación, que provocan fibrosis miocárdica y la miocardiopatía hipertrófica por formación de colágeno. Estos procesos conducen a la relajación miocárdica alterada y disfunción diastólica. La disfunción sistólica es una manifestación más tardía, por lo general se producen después de la disfunción diastólica se desarrolla. La asociación más fuerte entre la diabetes y la miocardiopatía se observa en pacientes con complicaciones microvasculares<sup>155</sup>.

Los sujetos con diabetes también presentan deterioro de la función cardíaca mitocondrial, así como el manejo del calcio. Especies reactivas de oxígeno juegan un papel en todas las etapas del desarrollo de la insuficiencia cardíaca, de la hipertrofia cardíaca a fibrosis, la disfunción contráctil y la insuficiencia ventricular izquierda<sup>154,156</sup>.

- Enfermedad microvascular: múltiples estudios realizados en los pacientes diabéticos han demostrado cambios a nivel microvascular, también a nivel cardíaco: inflamación endotelial con depósito de material PAS + y / o degeneración y engrosamiento de la membrana basal de los capilares <sup>157</sup>. Existe además infiltración grasa de las miofibrillas y el engrosamiento de la membrana basal de los capilares en los sujetos con diabetes, podría conducir a la obstrucción completa de la luz. La microangiopatía puede también actuar en los diabéticos con angina y arterias coronarias epicárdicas normales<sup>158</sup>.

- Fibrosis intersticial e hipertrofia miocelular: La estructura cardíaca se puede dividir en dos grandes compartimentos: <sup>159,150,160</sup>

. miocardiocítico: formado por células musculares estriadas (incluidas las del sistema de conducción) capaces de sintetizar proteínas y, por tanto, de aumentar su tamaño. Aunque representa la cuarta parte la población celular, ocupa el 75% del volumen total.

. no miocardiocítico: compuesto básicamente por las células del tejido conjuntivo, matriz extracelular y vasos sanguíneos. Representa las tres cuartas partes de la población celular cardíaca y el volumen que ocupa es del 25% El crecimiento desproporcionado de este compartimento da lugar a la fibrosis hallada en los pacientes diabéticos, que presentan fibrosis perivascular y/o intersticial y la hipertrofia miocelular, siendo el incremento de la matriz extracelular del intersticio de la pared ventricular a costa del colágeno tipo VI, acúmulo de glucoproteínas material PAS-positivo e incremento de las concentraciones miocárdicas de triglicéridos y colesterol.

-Disfunción autonómica. La NAC y la disfunción ventricular, sistólica o diastólica, parecen estar relacionados con niveles medios plasmáticos de catecolaminas y el deterioro de la inervación cardíaca adrenérgica, especialmente durante el ejercicio<sup>161</sup>.

A través de estudios realizados con MIBG-SPECT, se han observado lesiones simpáticas subclínicas en un gran número de pacientes diabéticos, que progresan finalmente a NAC franca. La denervación adrenérgica, seguía un patrón característico en la región inferior y posterior del ventrículo izquierdo <sup>162</sup>,

<sup>163</sup>. La NAC diabética conlleva una tasa de mortalidad a los cinco años entre el 16-53%, correspondiendo la mayor tasa a los casos de denervación simpática sintomática avanzada e hipotensión ortostática. En los diabéticos con NAC severa, el desequilibrio de la inervación simpática miocárdica regional puede contribuir, en asociación con la denervación parasimpática, al exceso de muertes<sup>164</sup>.

La hiperreactividad adrenérgica en los pacientes diabéticos es la responsable de que los betabloqueantes ejerzan en estos pacientes mayor cardioprotección que los no diabéticos, con una reducción más significativa de la mortalidad en el período postinfarto, a pesar de tener un perfil de riesgo más alto<sup>154</sup>.

Clínicamente la miocardiopatía diabética se caracteriza por la presencia de la disfunción miocárdica en ausencia de CAD e HTA<sup>155</sup>. Inicialmente se produce un deterioro de la relajación un llenado pasivo del ventrículo izquierdo, provocando disfunción diastólica. En la miocardiopatía con reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el depósito de colágeno miocárdico son los procesos patológicos principales responsables de la reducción de la elasticidad del miocardio en pacientes con diabetes, mientras que el aumento de la tensión en reposo de los cardiomiocitos puede ser la causa predominante en los pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda preservada <sup>156</sup>.

## DISFUNCIÓN VENTRICULAR

Como en las demás miocardiopatías, la manifestación clínica de la MD es la disfunción ventricular que puede ser diastólica, sistólica o mixta. Se considera que la disfunción diastólica es la causa de la elevada frecuencia de fallo cardiaco congestivo en pacientes diabéticos que sufren un IM. La disfunción ventricular izquierda, al igual que en los pacientes no diabéticos, es el factor más estrechamente relacionado con el pronóstico a largo plazo<sup>150,165</sup>.

Devereux et al demostraron incremento de la masa y grosor de la pared del ventrículo izquierdo y reducción de su cavidad y función sistólica, además de un incremento de la rigidez arterial, en comparación con los pacientes no diabéticos. Estos hallazgos son particularmente notables, dado que el mayor grosor absoluto y relativo de la pared ventricular conlleva un aumento de la

contractilidad ventricular si la función miocárdica es normal, manteniéndose la contractilidad cuando dicha función está ligeramente deprimida<sup>165</sup>.

- **Disfunción diastólica:**

En la MD, la disfunción diastólica aparecería en primer lugar en el curso de la enfermedad. Diversos estudios no invasivos en diabéticos jóvenes asintomáticos han mostrado la presencia de disfunción diastólica.

Sandersen valoró, mediante ecocardiografía en modo M, la función diastólica en pacientes jóvenes con DM1, muchos de los cuales presentaban retinopatía, hallando que únicamente un 25% de ellos mostraban tiempo y patrón de apertura mitral normal en relación con los cambios de dimensiones de la pared del ventrículo izquierdo<sup>166</sup>. Airaksinen empleando la misma técnica, encontró función diastólica anormal en el 53% de los pacientes, manifestada por una prolongación del llenado rápido precoz<sup>167</sup>.

Zarich utilizó los patrones de flujo mitral del Doppler, observó que el 29% presentaban disfunción diastólica, con función sistólica conservada, valorada por la presencia de, al menos, dos variables anormales de la velocidad de flujo mitral<sup>168</sup>. Kahn, utilizando ventriculografía isotópica, encontró patrón de llenado diastólico anormal en el 21% de 28 pacientes con función sistólica normal<sup>162</sup>.

Gürkan Altun, et als, encontraron igualmente disfunción diastólica del VI en los pacientes con DM1 respecto a pacientes sanos, reflejado por un aumento de la onda de velocidad, disminución de la relación E / A, y el aumento del tiempo de llenado de desaceleración temprana fi (medida por speckle tracking) en los pacientes con diabetes<sup>169</sup>.

### - **Disfunción sistólica**

La presencia de disfunción sistólica preclínica en pacientes diabéticos se conoce desde hace, aproximadamente, 25 años, aunque se encuentra muy relacionada con el tiempo de evolución.

Ahmed y cols. hallaron disfunción sistólica subclínica del ventrículo izquierdo en diabéticos sin signos de insuficiencia cardíaca. Encontraron en estos pacientes un periodo de pre-eyección prolongado y un tiempo de eyección del ventrículo izquierdo acortado, parámetros que se correlacionan con una FE basal reducida <sup>170</sup>. Friedman, realizó estudios ecográficos en diabéticos jóvenes asintomáticos han evidenciado la presencia de disfunción sistólica subclínica. En niños y adolescentes con DM1, encontraron aumento de las dimensiones telesistólicas, deterioro de la FE y de la fracción de acortamiento<sup>171</sup>.

Lababidi, encontró un aumento tanto de las dimensiones telesistólicas como telediastólicas del ventrículo izquierdo con reducción del movimiento septal.<sup>172</sup>.

Silmara et als concluyeron que los adolescentes con diabetes tipo 1 tienen reducida su capacidad de ejercicio en comparación con los sujetos control no diabéticos, asociados con el volumen de eyección reducida durante el ejercicio<sup>173</sup>.

- **Otras complicaciones** <sup>174,175,176 177</sup>

- **Gastroparesia**: la hipomotilidad antral postprandial y el retraso del vaciamiento gástrico se produce en el 30 al 50% de las personas con DM1.

- **Necrobiosis lipoidea** : consiste en una reacción inflamatoria de la piel, que puede manifestarse como placas endurecidas con atrofia central e hiperpigmentación amarilla. Se observa en el 1-2% de los niños con diabetes y es más común en aquellos con un control glucémico más pobre.

- **Movilidad articular** : La movilidad de las articulaciones, de manos y pies, se asocia igualmente a mal control glucémico y la duración de la enfermedad.

- **Osteoporosis**: Pacientes con diabetes que tienen albuminuria persistente tienen niveles más bajos de vitamina D 25 hidroxilada, 1,25 dihidroxilada vitamina D, y la osteocalcina lo que conlleva a largo plazo mayor riesgo de osteoporosis y fracturas óseas.

- **Irregularidades menstruales** - En las mujeres post-menárquicas, el 19% tendrán irregularidades menstruales, que aumentan en frecuencia con un control deficiente y son más frecuentes cuando la HbA1c es superior al 10%. Los ciclos menstruales se vuelven más regulares con un mejor control de la glucemia.

- **Paroniquia** - Los adolescentes con DM1 tienen una alta prevalencia de paroniquia, en comparación con los adolescentes no diabéticos. El riesgo de paroniquia incrementa con la duración de la diabetes y se asocia con una alteración de la sensación vibratoria. Se asocia con otras complicaciones asociadas con un mal control de la glucemia.

## 2.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular en España es la primera causa de mortalidad global. Aunque la enfermedad se manifiesta principalmente con la edad, el desarrollo de la arterioesclerosis comienza en la edad pediátrica. Ciertas enfermedades y factores de riesgo van a acelerar este proceso, encontrándose distintos grados de aterosclerosis en series de autopsias de jóvenes y niños fallecidos por otras causas. En aquellos que eran diabéticos, se observaron cambios ateroscleróticos más pronunciados<sup>178,179,138</sup>.

Las enfermedades predisponentes de desarrollar ECV se dividen en enfermedades de alto riesgo si desarrollan la ECV antes de los 30 años, y de riesgo moderado, si aceleran la arterioesclerosis a partir de esta edad. La DM, junto con la IRC, la enfermedad de Kawasaki con persistencia de aneurismas y el trasplante cardíaco, se encuentran en el grupo de alto riesgo. A nivel global, en niños con enfermedades de riesgo, estudio no invasivos encontraron cambios en la rigidez arterial de estos pacientes y un aumento en el engrosamiento de la capa íntima de la carótida<sup>138,180</sup>.

Los factores que influyen para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en la diabetes son la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y el hiperinsulinismo, junto con la asociación a HTA y la insuficiencia renal.

Además de los efectos propios de la enfermedad, los diabéticos, pueden asociar, los mismos factores de riesgo que la población general:

- **Historia familiar**

Antecedentes de ECV precoz a edades tempranas (< 65 años en mujeres y < 55 años en hombres) aumenta el riesgo por 2 de sufrir ECV<sup>178</sup>.

- **Dislipemia**

Las dislipemias se han identificado como un factor de riesgo para desarrollar lesiones arterioescleróticas en la edad pediátrica. La alteración del perfil lipídico infantil se continúa en la vida adulta en más de un 50%.

Las dislipemias pueden deberse a aumento de colesterol total, aumento de lipoproteínas de baja densidad del colesterol LDL-C o de triglicéridos, o a

descenso de lipoproteínas de alta densidad del colesterol HDL-C. Sus valores cambian notablemente con la pubertad. El colesterol no HDL, se muestra como mejor predictor de arterioesclerosis<sup>181</sup>.

Los puntos de corte sugeridos por la Asociación Americana de Pediatría, y la AHA: alto LDL-C, 130 mg/dl; C-HDL bajo, 35 mg/dl; Tg elevados: 150 mg/dl. La AHA considera que niveles de triglicéridos de >150 mg / dl y HDL-C < de 35 mg / dl se consideran anormales para los niños y adolescentes, si bien, estos fueron establecidos en 1981 previamente al aumento de la prevalencia de la obesidad<sup>180,182</sup>.

Los lípidos séricos y las lipoproteínas aumentan durante los primeros 2 años de vida por ello la Cholesterol Education Panel Nacional NHLBI (NCEP) recomienda el cribado selectivo para niños de alto riesgo a partir de esa edad. El otro punto de inflexión en los niveles lipídicos es la pubertad, con patrones de cambio distintos según el sexo y la raza<sup>183</sup>.

Las lesiones tempranas ateroscleróticas (estrías grasas) y las lesiones avanzadas (placas fibrosas) se relacionaron significativamente con elevaciones de CT, LDL-C, y no HDL-C y niveles bajos de HDL-C, así como a la presencia e intensidad de otros factores de riesgo potencialmente modificables, como la obesidad, la hipertensión y el tabaquismo<sup>184</sup>.

Los datos de la NHANES indican que la prevalencia de niveles anormales de lípidos entre todos los jóvenes de 12 a 19 años de edad fue de 20,3%, según su IMC. Se encontró un valor anormal en 14,2% de los pacientes con peso normal, el 22,3% con sobrepeso, y el 42,9% de los jóvenes obesos<sup>182</sup>.

La AAP recomienda actualmente las intervenciones farmacológicas a tener en cuenta en los niños mayores de 8 años de edad, si los niveles de LDL-C persisten en > 190 mg / dl (sin otros factores de riesgo presentes) y para los niños con niveles que persisten en >160 mg / dl y que tienen otros factores de riesgo como la obesidad, la hipertensión, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, y / o el consumo de cigarrillos. Para los niños con DM, la AAP recomienda la intervención farmacológica para los niños cuyos niveles de LDL-C son >130 mg / dl (aproximadamente el percentil 95)<sup>180</sup>. Los

medicamentos como las estatinas, resinas de unión a ácidos biliares, y los inhibidores de la absorción de colesterol actualmente se encuentran disponibles para el tratamiento de la dislipemia en niños y adolescentes<sup>185</sup>.

- **Hipertensión arterial:**

La HTA arterial constituye la causa principal del 54% de las isquemias coronarias y del 47% de los accidentes isquémicos. La HTA y los estados prehipertensivos en edad infantil, se correlacionan con su desarrollo mantenido en edad adulta, aquí se incluyen grupos de pacientes con TA por encima del percentil 90. Otros factores que aumentan esta probabilidad son el exceso de ganancia de peso con el tiempo y el inicio del tabaquismo, y en menor medida el bajo nivel de actividad física y la dieta elevada en sodio continuada. El uso de anticonceptivos orales en las adolescentes y mujeres jóvenes también puede contribuir.<sup>186 187</sup> Desafortunadamente, la prevalencia de la hipertensión arterial ha ido en aumento en los niños y adolescentes. El diagnóstico precoz y el control de la misma de la TA supone un mecanismo muy eficaz de evitar la progresión de la ECV.

Cuando se identifica prehipertensión, el enfoque clínico recomendado es la intervención del estilo de vida a través del descenso del IMC, descenso del sodio en la dieta, y el aumento del nivel de actividad física. Cuando los niveles de TA se encuentran en grado de hipertensión grado I o II, hay que descartar causa secundaria, evaluar si la hipertrofia ventricular izquierda está presente, y valorar además del tratamiento previo, el farmacológico<sup>75</sup>.

La elevación de la presión arterial en niños y adolescentes se ha demostrado que se asocia con la aterosclerosis temprana en varios estudios realizados en autopsias y se ha demostrado estar relacionado con el aumento de la masa ventricular izquierda<sup>184</sup>.

- **Sobrepeso:**

La obesidad infantil ha alcanzado proporciones epidémicas en los Estados Unidos, se estima que el 17% de los niños y adolescentes que son obesos en EEUU. La obesidad en niños y adolescentes se determina a partir del IMC, definiéndose sobrepeso los IMC comprendidos entre los percentiles 85 y 95, y obesidad los IMC por encima del percentil 95. La circunferencia de la cintura abdominal se ha definido como el mejor marcador de riesgo cardiometabólico, ya que se asocia a HTA, aumento de LDL-C, triglicéridos y descenso de HDL<sup>188,180</sup>.

La obesidad en la infancia y la adolescencia se asocia con factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico, la apnea del sueño, la hipertrofia ventricular izquierda<sup>189,190</sup>, y dislipemias. Además aumenta hasta 4 veces el riesgo de obesidad en el adulto. La obesidad en la infancia se ha asociado con un aumento de la rigidez arterial y la CIMT y mayor riesgo de enfermedad coronaria en adultos<sup>9</sup>.

El control del sobrepeso reporta efectos beneficiosos directos, y en el resto de factores de riesgo CV, como la HTA, control de la glucemia basal y el perfil lipídico. El tratamiento fundamental es dietético, con una disminución del 30% de la ingesta calórica, una dieta saludable, ingesta abundante de agua y la realización de ejercicio físico regular (mínimo 30 minutos al día)<sup>178,188</sup>. El gasto calórico debe ser superior a la ingesta para lograr la pérdida de peso, por ello la energía que debe de consumir un niño o adolescente depende de la edad, el sexo, la etapa de crecimiento, el peso corporal y el tamaño, y el nivel de actividad<sup>107</sup>.

En un estudio realizado a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en edad pediátrica, Golmayo et als, encontraron que tras 9 años de evolución de la DM1, más del 50% de los pacientes tenían una HbA1C por encima de 7,5 %, el 13,3 % padecía HTA, el 6,7% de los pacientes presentaban obesidad, el 13,3 %, y la hipercolesterolemia LDL estaba presente en el 40% de los sujetos estudiados<sup>191</sup>.

- **Tratamiento con quimioterapia:**

Los pacientes sobrevivientes al cáncer tienen un riesgo CV aumentado, debido a los efectos secundarios a nivel cardiovascular de los fármacos y la radioterapia recibidos. La dislipemia y la DM tipo 2 tiene una mayor incidencia en los supervivientes de determinados tipos de cáncer, como la leucemia aguda, y en los que han recibido trasplante de médula ósea<sup>178,192</sup>.

### 3.- PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

El cambio de estilo de vida es la principal herramienta para la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular. Los tres pilares fundamentales son el control dietético, la realización de actividad física y el abandono de hábitos tóxicos<sup>180</sup>.

En los pacientes con DM1, para la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, hay que añadir a estos objetivos, incluyen el control de la glucosa, de la HTA y de la dislipemia.

- **Dieta**

Las recomendaciones dietéticas de la AHA actualizados para niños mayores de 2 años y jóvenes enfatizar una ingesta calórica equilibrada con suficiente actividad física (60 min / d) para lograr un peso normal y el aumento del consumo de frutas, verduras, granos enteros, pescado y baja en grasa láctea. Además, una reducción de la ingesta diaria de ácidos grasos trans, que se sabe que aumentan los niveles de LDL-C, a < 1% de la ingesta total<sup>193</sup>.

La distribución diaria calórica debe de ser un 50% de hidratos de carbono (fundamentalmente cereales), un 15-30% de proteínas, y un 30% de grasas, de las cuales sólo el 10% serán saturadas. La ingesta máxima de colesterol diaria de 300 mg, o de 100 mg /1000 kcal. La ingesta calórica se debe ajustar en cada individuo, según la actividad física diaria <sup>107</sup>.

El aumento de consumo de fibra (calculado como la edad del niño más 5 g / día hasta una dosis de 20 g / d en los 15 años de edad) se asocia a reducción de LDL-C. Determinadas margarinas, zumo de naranja y barras de cereales, han demostrado ser útiles para reducir las concentraciones de colesterol<sup>185</sup>.

Los azúcares de absorción rápida, dulces, bebidas azucaradas etc., deben estar restringidos en la DM

La lactancia materna, según la OMS, se recomienda de forma exclusiva hasta los 6 meses y su continuación por lo menos hasta los 12 meses, junto con el suplemento con vitamina D 400 UI/día durante la infancia, se asocia a menor tasa de dislipemia y de obesidad en edades posteriores<sup>178</sup>.

- **Actividad física**

El ejercicio resulta implica un cambio en el consumo de combustible por el músculo de trabajo. El glucógeno muscular es la principal fuente de energía durante las primeras etapas del ejercicio vigoroso, mientras que con el aumento de la duración del ejercicio la contribución de la glucosa circulante y en particular ácidos grasos NEFA, se vuelven más importantes, conforme el glucógeno muscular se agota gradualmente. El origen de la glucosa en circulación también se desplaza de la glucogenolisis hepática a la gluconeogénesis<sup>194</sup>.

La regulación de la movilización de combustible durante el ejercicio aeróbico se controla por el sistema neuroendocrino. Si se sostiene el ejercicio, disminuye la secreción de insulina y aumenta la de glucagón, catecolaminas, la secreción de cortisol y otras hormonas. Además de los factores neuroendocrinos, otros parámetros tales como los cambios de flujo sanguíneo y los cambios sutiles en la glucemia o estado metabólico juegan un papel en el control del metabolismo de combustible durante el ejercicio<sup>195</sup>.

El ejercicio moderado aumenta hasta 10 veces la oxidación de grasas. Esto es debido al mayor gasto de energía, junto con una mayor disponibilidad de ácidos grasos debido a las acciones de la insulina y las catecolaminas. El metabolismo de las grasas durante el ejercicio es cuantitativamente diferente en sujetos DM2 obesos en relación con sujetos sanos<sup>196</sup>.

Las adaptaciones al ejercicio crónico dependen de los parámetros de ejercicio (intensidad, duración, frecuencia y modo) y las características del individuo (presencia de la enfermedad, condición física, y los determinantes genéticos).

Las adaptaciones al ejercicio de resistencia permiten al músculo para utilizar O<sub>2</sub> y combustibles transportados por la sangre, de especial interés para las personas con diabetes son aquellas adaptaciones que afectan directamente el metabolismo de la glucosa<sup>194</sup>.

La actividad física además de ser un factor protector para la enfermedad cardiovascular, ha demostrado inducir el aumento de la masa ósea, mejora el bienestar psicológico, y menor riesgo de obesidad e HTA. Además, los niños

físicamente activos y los jóvenes son además, más propensos a involucrarse en otras conductas saludables.

El ejercicio aeróbico regular ha demostrado ser un factor protector del número de episodios de cardiopatía coronaria en sujetos que realizan ejercicio aeróbico regular, con una relación dosis, respuesta. El ejercicio vigoroso, sin embargo, en comparación con la actividad sedentaria, puede aumentar el riesgo de muerte súbita cardíaca tanto durante como después de la actividad, sobre todo en los pacientes crónicamente sedentarios<sup>197,198</sup>.

Los riesgos del ejercicio para la mayoría de los pacientes se ven compensados por los beneficios potenciales, y debe ser estimulado en todos los pacientes excepto en aquellos con insuficiencia cardíaca descompensada, estenosis aórtica severa, arritmia no controlada, y los síndromes coronarios agudos<sup>197</sup>.

Las recomendaciones de actividad física actuales en la infancia se basan en la reducción de las actividades sedentarias, evitando el uso de la televisión en menores de 1 año. En menores de 5 años se debe promocionar el tiempo juego activo el mayor tiempo posible, a partir de los 5 años se debe recomendar realizar 60 minutos diarios de ejercicio físico intenso 3 veces por semana. El uso de videojuegos de alta intensidad física, durante más de 15 minutos al día, pueden ser una alternativa atractiva para mejorar la salud cardiovascular<sup>180,199</sup>.

Según la clasificación de *Mitchell*, los deportes se clasifican en tres grados diferentes -alto, moderado o bajo- en función del consumo de oxígeno que se desarrolla durante la actividad física (componente dinámico), y la contracción de fuerza realizada durante la actividad (componente estático), que es distinto para cada actividad<sup>199</sup>.

Deporte	Estático	Dinámico	Varones	Mujeres	Total
Atletismo, fondo	I	C	14	7	21
Atletismo, marcha	I	C	3	4	7
Bádminton	I	C	1	2	3
Deportes de orientación	I	C	7	0	7
Fútbol sala	I	C	3	0	3
Hockey hierba	I	C	7	9	16
Montañismo	I	C	4	0	4
Esgrima	I	B	19	3	22
Gimnasia rítmica	I	B	0	11	11
Golf	I	A	1	1	2
Goal ball	I	A	3	0	3
Tiro olímpico	I	A	3	1	4
Atletismo, medio-fondo	II	C	18	11	29
Natación	II	C	10	6	16
Waterpolo	II	C	2	0	2
Atletismo, saltos	II	B	12	0	12
Atletismo, vallas	II	B	4	1	5
Atletismo, velocidad	II	B	7	5	12
Patinaje	II	B	0	1	1
Tiro con arco	II	A	4	0	4
Atletismo, pruebas combinadas	III	C	4	3	7
Boxeo	III	C	7	0	7
Ciclismo	III	C	1	3	4
Piragüismo	III	C	7	4	11
Triatlón	III	C	9	10	19
Lucha	III	B	4	2	6
Atletismo, lanzamientos	III	A	2	1	3
Gimnasia artística	III	A	9	3	12
Halterofilia	III	A	2	0	2
Judo	III	A	17	13	30
Kárate	III	A	8	5	13
Taekwondo	III	A	1	0	1
Total			193	106	299

Clasificación de Mitchell<sup>19</sup>, A: bajo componente dinámico; B: moderado componente dinámico; C: alto componente dinámico; I: bajo componente estático; II: moderado componente estático; III: alto componente estático.

Imagen 5: Clasificación de Mitchell de las modalidades deportivas según los componentes estático y dinámico. <sup>199</sup>

Un método utilizado para describir este esfuerzo físico es el Equivalente Metabólico (MET). El MET es la expresión de energía que mejor simula la cantidad de energía que expende un cuerpo al realizar una determinada actividad física y su valor numérico o energético es de 3.5 ml O<sub>2</sub> / kg de peso corporal/minuto o 1Kcal/Kg de peso corporal/ hora. 1 MET también se define como 58,2 W/m<sup>2</sup> (18.4 Btu/h-ft<sup>2</sup>), que equivale a la energía producida por unidad de área superficial de una persona promedio sentada en reposo<sup>200</sup>.

La intensidad leve se define como <3 MET, la moderada como 3,0 a 6,0 MET, y la vigorosa >6,0 MET. Los datos del Estudio de la Atención al desarrollo infantil y juvenil, que examinan los patrones, indican que los niveles de menor actividad física eran los 15 años de edad. Los varones fueron más activos que las niñas, y el gasto fue mayor en días laborables.

Actividad	Intensidad	Intensidad (MET)
Pasear	Leve	2,5
Andar a 4-6 km/h	Leve	3,3
Golf	Moderada	4,3
Bádminton	Moderada	4,5
Tenis (dobles)	Moderada	5,0
Pasear en bicicleta	Moderada	6,0
Aerobic y similares	Vigorosa	6,5
Ciclismo 19-22 km/h	Vigorosa	8,0
Deportes de equipo	Vigorosa	8,0
Natación	Vigorosa	8,0
Tenis (individual)	Vigorosa	8,0
Correr 9-10 km/h	Vigorosa	10,0
Correr 12-14 km/h	Vigorosa	13,5

Imagen 6: Consumo METS deportes más comunes.

### • Tabaquismo

El 80% de los fumadores adultos establecidos empiezan a fumar antes de los 18 años de edad. La exposición al humo de tabaco ambiental en la infancia se ha relacionado con enfermedades agudas y crónicas respiratorias, efusiones del oído medio, factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y procesos (es decir, la dislipemia, la alteración de la función endotelial, y el aumento del riesgo de cánceres seleccionados en adultos. En el 2006 declaración de la AHA en el manejo de pacientes pediátricos de alto riesgo, Kavey et al recomienda la obtención de una historia familiar de fumar en cada visita y una historia de tabaquismo del paciente a partir de 10 años de edad 84,201, 202.

#### 4.- ELECTROCARDIOGRAFÍA<sup>203, 204,205</sup>

El electrocardiograma (ECG) es un registro gráfico de los fenómenos eléctricos del corazón. El ECG es una prueba complementaria importante para la evaluación inicial de pacientes con sospecha de cardiopatía, la evaluación de la evolución de pacientes cardiopatas, e imprescindible para la evaluación de las arritmias, conocidas o sospechadas.

El ECG en pediatría presenta unas características propias condicionadas por la edad del paciente. En el feto predomina el ventrículo derecho y, tras el nacimiento, con el cambio de resistencias vasculares (aumento de las resistencias vasculares sistémicas y descenso de las resistencias vasculares pulmonares), se produce un predominio gradual del ventrículo izquierdo que condiciona el trazado del ECG (eje del complejo QRS). La frecuencia cardíaca disminuye con la edad, mientras que la duración de la onda P, del complejo QRS y el intervalo PR aumentan.<sup>206</sup>

El ECG en la adolescencia puede tener unas características propias, posible transición del patrón ECG infantil al ECG del adulto (normalmente esto ocurre a los 12 años, pero puede retrasarse), puede mostrar ECG patológicos que realmente no lo son, como el bloqueo incompleto de rama derecha, el patrón de repolarización precoz y, en especial, el ECG del deportista<sup>205, 207</sup>.

- **Derivaciones ECG**

El ECG se basa en el registro gráfico del impulso eléctrico (vector) que genera una onda, la cual puede ser positiva (+) si se acercan al polo positivo de la derivación, y una onda negativa (-) si se aleja del mismo.

El ECG de superficie habitual consta de 12 derivaciones:

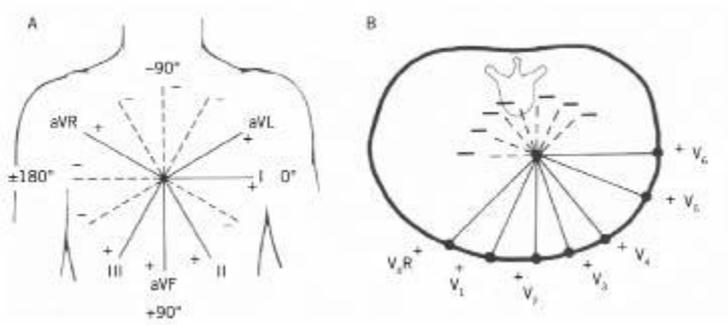


Imagen 7: Derivaciones del ECG<sup>205</sup>.

Sistemas de referencia hexaxial (A) y horizontal (B).

- Plano frontal (6 derivaciones): derivaciones I, II, III, aVR, aVL, aVF.
- Plano horizontal (6 derivaciones precordiales): V1, V2, V3, V4, V5 y V6.

Con ambos planos se definen unos sistemas de referencia y su combinación permite una “visión tridimensional” de la actividad cardíaca:

- Sistema de referencia hexaxial (plano frontal): informa de la relación izquierda-derecha y superior-inferior.
- Sistema de referencia horizontal: informa de la relación izquierda-derecha y anterior-posterior.

Durante la realización del ECG debe verificarse la correcta posición de los electrodos para cada derivación, ya que una localización errónea pueda alterar el trazado, y dar lugar a interpretaciones erróneas:

- **Ciclo cardíaco**

El ciclo cardíaco está condicionado por el sistema de conducción del corazón. La secuencia de un ciclo normal es la siguiente:

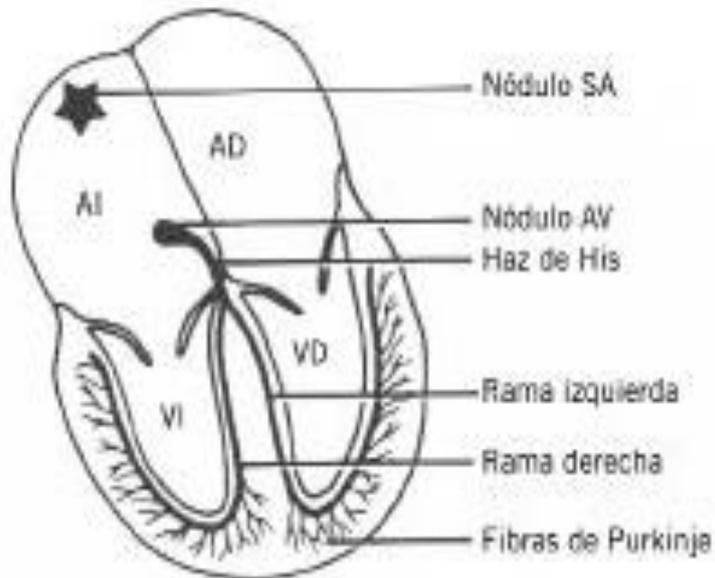


Imagen 8: Sistema de conducción del corazón. <sup>205</sup>

En un latido normal, el impulso eléctrico es generado por el Nodo Sinusal, localizado habitualmente en el techo de la aurícula derecha, desde donde se propaga despolarizando ambas aurículas, primero la derecha y luego la izquierda, produciendo la onda P en el EKG de superficie.

Mediante vías preferenciales auriculares el impulso llega al Nodo AV que, tras retrasar el impulso (intervalo PR), lo trasmite al Haz de His y éste, a través de sus dos ramas, lo propaga a todo el miocardio por las fibras de Purkinje generando el complejo QRS.

La repolarización ventricular produce la onda T, mientras que la repolarización auricular no suele ser visible en el ECG.

Un ciclo cardíaco está representado en el trazado del ECG por una serie de ondas (onda P, complejo QRS y onda T), con dos importantes intervalos (PR y QT) y tres segmentos (PQ, ST y TP):

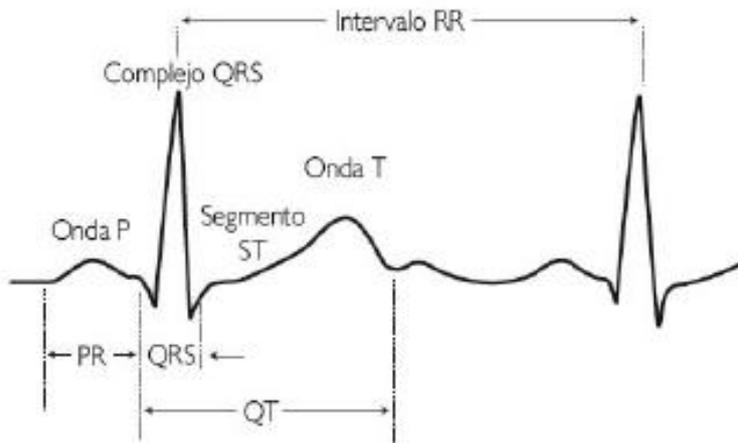


Imagen 9: Ondas, intervalos y segmentos en el ECG. <sup>208</sup>

- **Onda P:**

Despolarización auricular (dos componentes: AD y AI).

- Ondas P altas ( $>2,5$  mm) y picudas ( $<0,10$  seg) en DII (“onda p-pulmonar”), orientan a un crecimiento aurícula derecha.
- Ondas P anchas ( $<2,5$ mm) y bifásicas ( $>0,10$  seg) en V1 (“onda p-mitral”) sugieren crecimiento aurícula izquierda.
- Ondas P altas ( $>2,5$  mm) y anchas ( $>0,10$  seg), son signo de crecimiento biauricular.

- **Intervalo PR:**

Desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS. Habitualmente se mide en la derivación II. Igualmente varía con la edad y con la frecuencia cardíaca:

	Límite inferior	Límite superior
< 3 años	0,08 seg	0,15 seg
3-16 años	0,10 seg	0,18 seg
Adultos	0,12 seg	0,20 seg

Las alteraciones del intervalo PR pueden ser:

1. PR corto: preexcitación (síndrome de WPW, síndrome de Lown-Ganong-Levine).
2. PR largo (bloqueo auriculoventricular de 1er grado): miocarditis, intoxicación digital, hiperpotasemia, isquemia, niño sano (predominio vagal).
3. PR variable: marcapaso auricular migratorio, bloqueo AV de 2º grado con fenómeno Wenckebach (tipo Mobitz I).

El ritmo normal del corazón es el ritmo sinusal (se produce en el nódulo sinusal en la aurícula derecha y se conduce de forma normal), para ello el trazado debe cumplir que:

1. Exista una, y sólo una onda P delante de cada QRS.
2. El intervalo PR tenga una duración normal y constante.
3. La onda P sea positiva en la derivación II.

**• Complejo QRS:**

Representa la despolarización ventricular, y consta de tres componentes.

- Onda Q: 1ª onda negativa no precedida de onda R.
- Onda R: 1ª onda positiva (la 2ª es R', la 3ª es R''...).
- Onda S: 1ª onda negativa tras la onda R (las siguientes son S', S''...).

Con la edad la amplitud de la onda R disminuye en precordiales derechas (V1-V2) y aumenta en precordiales izquierdas (V5-V6), al contrario que la amplitud de la onda S aumenta en precordiales derechas (V1-V2) y disminuye en precordiales izquierdas (V5-V6).

Complejos QRS de muy alto voltaje con ondas Q muy profundas y estrechas en cara inferolateral (DII, DIII, aVF, V5, V6), y un eje cardíaco muy izquierdo con importantes alteraciones de la repolarización que no se corrigen con un breve esfuerzo son signos de miocardiopatía hipertrófica.

***Eje QRS.***

La forma más conveniente para determinar el eje del QRS es usando el sistema de referencia hexaxial (plano frontal con las derivaciones de los miembros), para valorar su eje.

El eje normal del QRS varía con la edad. El eje del QRS cambia de dirección derecha y anterior (dominancia VD) en el lactante (eje QRS  $+10^\circ$  y  $+125^\circ$ ) a izquierda y posterior (dominancia VI) en el adulto (eje QRS  $+60^\circ$ ):

	Normal	Límite inferior	Límite superior
Neonato	+125°	+30°	+180°
1-3 meses	+90°	+10°	125°
3 meses-3 años	+60°	+20°	+120°
>3 años	+60°	+20°	+120°
Adultos	+50°	-30°	+105°

El eje normal de un adolescente se encuentra entre 0 y +90°. Un eje mayor de -30° es signo de crecimiento auricular izquierdo, mientras que un eje mayor de +105° lo es de crecimiento ventricular derecho. Las personas delgadas tiene un eje vertical, hacia la derecha, mientras que una persona obesa lo tiene horizontal, hacia la izquierda.

### ***Duración del QRS:***

Varía con la edad, aumentando con la misma. La duración del QRS está aumentada (globalmente >0,10 seg) en distintas patologías: bloqueo de rama derecha del haz de His, bloqueo de rama izquierda del haz de His, bloqueo intraventricular: preexcitación (síndrome de Wolf-Parkinson-White), arritmias de origen ventricular (extrasístole ventricular).

La duración media de QRS según la edad es la siguiente:

Recién nacido pretérmino	0,04 seg
Recién nacido a término	0,05 seg
1-3 años	0,06 seg
>3 años	0,07 seg
Adulto	0,08 seg

Un patrón electrocardiográfico con imagen de bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST (sin alargamiento) en V1 a V3 (RSR', con el segmento ST como una "aleta de tiburón" con convexidad superior), define el síndrome de Brugada, una enfermedad de origen genético, en la que se afectan los canales del Na y que asocia muerte súbita en corazones estructuralmente normales.

El complejo QRS no está alargado, pero presenta alteración de su morfología en: el bloqueo incompleto de rama derecha: que aparece con frecuencia en niños sin que sea patológico, en el hemibloqueo anterior izquierdo: en el hemibloqueo posterior izquierdo.

**El Índice de Sokolow** está determinado por la suma de la amplitud de la onda S en V1 + la de la onda R en V6. Un resultado mayor de 35 mm es sugestivo de miocardiopatía hipertrófica.<sup>209</sup> Teniendo en cuenta que en las medidas estándar, la amplitud o voltaje: **10 mm/mV**, es decir: 1 milímetro = 0,1 milivoltios. Giunti et als, mostraron que los pacientes diabéticos, presentaban con mayor frecuencia signos de hipertrofia ventricular izquierda, que pacientes sanos.<sup>210</sup>

- **Intervalo QT :**

Desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. El intervalo QT no varía con la edad, pero sí con la frecuencia cardíaca y por lo tanto se debe ajustar calculando el intervalo QT "corregido" (QTc), mediante la fórmula de Bazett:

$$QTc = QT/\sqrt{\text{intervalo RR (raíz cuadrada del RR)}}.$$

El valor normal de QTc no debe superar los 0,44 seg, excepto en los lactantes que puede ser normal hasta 0,49 seg en los primeros 6 meses de vida.

El QT largo (>0,44 seg) puede ser causa de muerte súbita debido a arritmias ventriculares. El QT largo puede ser congénito (síndrome de Jerwell y Lange-Nielsen y síndrome de Romano-Ward) o adquirido (miocarditis, hipocalcemia, lesiones cerebrales, medicamentos...). Un QT corto (<0,33 seg) puede verse

en la hipercalcemia, en el efecto digitálico, o de forma congénita, asociada a un riesgo elevado de muerte súbita.

Distintos autores han encontrado una prolongación del intervalo QTc en los pacientes con DM1, respecto a pacientes sanos<sup>211</sup>. Prolongación que se acentúa durante las hipoglucemias, sobretodo nocturnas, y con el grado de neuropatía diabética.<sup>161,212</sup>

#### • **Segmento ST:**

Desde el final QRS, hasta el inicio onda T. El segmento ST y la onda T reflejan la repolarización ventricular

El segmento ST se mide desde el final del complejo QRS (punto J), hasta el inicio de la onda T. El segmento ST normal es horizontal e isoeléctrico (al mismo nivel que el segmento TP), sin embargo, desniveles de 1 mm son normales en los niños.

La elevación del segmento ST puede deberse a isquemia miocárdica, pericarditis aguda, hipertrofia del ventrículo izquierdo, hiperpotasemia, hipotermia y patrón de repolarización precoz (personas sanas). El descenso del segmento ST aparece en el efecto digitálico, hipopotasemia, isquemia miocárdica subendocárdica, hipertrofia ventricular con sobrecarga. Distintas alteraciones en este segmento, pueden estar presentes en pacientes con miocardiopatía diabética<sup>212, 213</sup>.

Un patrón de repolarización precoz: elevación > 1mm del segmento ST, de forma cóncava, afectación difusa de precordiales y cara inferior, ondas T altas y picudas, empastamiento del final del complejo QRS (muesca en el punto J), es normal en pacientes en edad pediátrica deportistas habituales.

- **Onda T:**

La onda T tiene un eje entre  $0^\circ$  y  $+90^\circ$ , por lo tanto, el eje es anormal cuando está fuera de ese cuadrante y la onda T es negativa en DI o en aVF. La polaridad de la onda T en V1 varía con la edad, es positiva en los primeros 5-7 días de vida, luego pasa a ser negativa hasta los 10 años-adolescencia, donde vuelve a ser positiva como en el adulto.

En la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, podemos observar ondas T negativas en precordiales derechas (V1-V3) junto a extrasístoles ventriculares frecuentes con imagen de bloqueo de rama izquierda, y dispersión de los intervalos QT de los diferentes latidos de una tira de ritmo que no supera los 80 milisegundos.

- **Ángulo QRS-T:** <sup>214 204</sup>

El ángulo QRS-T es la diferencia en grados entre los ejes del complejo QRS y de la onda T. Se considera normal una diferencia de  $60^\circ$ , siendo límite entre  $60-90^\circ$ . Es anormal cuando supera los  $90^\circ$ , pudiendo indicar hipertrofia ventricular grave, alteraciones en la conducción ventricular o disfunción miocárdica.

- **Onda U:**

Sigue inmediatamente a la onda T, tiene la misma polaridad, y puede aparecer en precordiales derechas y transicionales, en pacientes deportistas.

- **Segmento TP**

Desde el final onda T, hasta el inicio de la siguiente onda P (nuevo ciclo), es la línea isoeletrica del corazón (sin actividad eléctrica), sirve como referencia para valorar desniveles del segmento ST (punto J).

- **Frecuencia cardíaca.**

La velocidad habitual de registro del papel del ECG es de 25 mm/seg, por lo tanto 1 mm (división pequeña) supone 0,04 seg y 5 mm (división grande) supone 0,20 seg.

La frecuencia cardíaca varía con la edad del paciente, cuanto menor edad, mayor frecuencia cardíaca (neonato: 110-150 lpm; 2 años: 85-125 lpm; 4 años: 75-115 lpm; 6 años: 65-100 lpm; más de 6 años 60-100 lpm), también depende de la situación del paciente (despierto, dormido, llorando) y de otros factores (fiebre, hipovolemia, medicamentos...).

Una frecuencia más rápida de lo normal se denomina taquicardia, cuando la frecuencia es más lenta se denomina bradicardia.

## 5. ECOCARDIOGRAFÍA

### 5.1 Principios

La ecografía es una técnica de diagnóstico por imagen basada en la utilización de ultrasonidos. Debido a su accesibilidad, a su carácter no invasivo y a la gran información que proporciona, es una herramienta fundamental en el estudio de los tejidos blandos <sup>215</sup>.

Las medidas de las dimensiones cardíacas que realizamos en la ecocardiografía son esenciales para asegurar la normalidad. Además de los valores absolutos, hay que referenciar estas medidas según la edad, el sexo, el peso y la talla, o superficie corporal. Hay que tener en cuenta que los valores de referencia están basados en valores obtenidos de individuos normales sin historia de enfermedad cardíaca, obteniendo tanto el valor medio como la desviación estándar. Los z-score cuantifican cuántas desviaciones estándar por encima o por debajo de la media está un valor determinado <sup>216,217</sup>.

La información recogida por los equipos de ecografía puede representarse en cuatro modos distintos: modo A (amplitud), modo B (brillo), modo M (movimiento) y visualización en tiempo real <sup>218,219</sup>.

**Modo A** (modulación de amplitud), en la actualidad tiene escasas aplicaciones clínicas. La señal del ultrasonido reflejado en el objeto se muestra como una espícula vertical (amplitud proporcional al voltaje), la cual contiene información relativa a su ubicación y profundidad.

**Modo B** (modulación del brillo) , las espículas son reemplazadas por puntos que brillan con una intensidad proporcional a la del eco. El modo B compuesto (modo 2D o bidimensional) incorpora el almacenamiento de los puntos B mientras se mueve el transductor, lo que da lugar a una imagen constituida por muchas líneas individuales en modo B simple (imagen bidimensional estática).

**Modo M** (*time motion mode*): es una variante del modo B compuesto en la que se utiliza un solo haz de ultrasonido para obtener imágenes unidimensionales en movimiento. A lo largo de la línea que representa el haz se representan los ecos como puntos de brillo de distinta intensidad, a una distancia también proporcional al tiempo que tardan en ser recibidos. Se presenta en un trazado

continuo sobre dos ejes: en el eje vertical se dispone la línea de puntos; y en el horizontal, el tiempo. Es de gran utilidad en cardiología dado que es posible la sincronización con el ECG y modificar la velocidad de barrido. Permite medir con precisión los diámetros de las cavidades y los grosores de las paredes en cada momento del ciclo cardíaco e identificar movimientos anormales (válvulas, paredes ventriculares).

**ECOGRAFÍA 2-D:** el análisis se realiza no con un solo cristal, sino con sondas que utilizan numerosos cristales alineados que permiten obtener grandes sectores de corte del corazón, con lo que se consigue una integración espacial de las estructuras cardíacas. Para Valorar el corazón, se habitualmente se utilizan sondas con frecuencias que varían de 2 a 7 Mhz, de forma trapezoidal.

TÉCNICA DOPPLER. <sup>220,221</sup>

Johann Christian Doppler enunció el efecto que lleva su nombre para describir el cambio de frecuencia que se produce en la recepción de las ondas, emitidas por una fuente generadora de sonido, cuando el objeto productor de dichas ondas y el receptor de las mismas se mueven uno con respecto al otro. Por tanto, cuando emitimos el ultrasonido sobre el torrente sanguíneo, la frecuencia de ultrasonido reflejado se ve alterada por un objeto en movimiento, tales como las células rojas de la sangre.

Las variaciones encontradas en la frecuencia con la que emitió el transductor (F), con respecto a la frecuencia con que el hematíe reflejó el sonido (Fd), vienen relacionadas por la ecuación Doppler.

$$f_D = \frac{2v f \cos \phi}{c}$$

en donde V es la velocidad de los hematíes en un instante determinado en cm/seg; F es la frecuencia de emisión del transductor de ultrasonidos, habitualmente entre 2 y 5 MHz; FR es la frecuencia de recepción del sonido en hertzios; c es la velocidad del ultrasonido en la sangre ( $1.54 \times 10^5$  cm/seg); y  $\cos \phi$  es el coseno del ángulo formado por el haz de sonido y la dirección del flujo.

El parámetro de velocidad sanguínea se va a ver alterado fundamentalmente en las obstrucciones valvulares y es la base del desarrollo teórico del Doppler cuantitativo. Holen y Hatle utilizaron el teorema de Bernouille simplificado:

$$P1 - P2 = 4V^2$$

mediante el cual con el único conocimiento de la velocidad del flujo a través de una obstrucción (V) podemos conocer el gradiente transvalvular (P1 - P2).

De la ecuación Doppler podemos deducir además un parámetro elemental, como es la dirección de la velocidad que en un momento determinado lleva el hematíe.

Si la frecuencia de emisión del sonido (FE) y la frecuencia del sonido reflejado (FR), son iguales, podemos deducir que el hematíe está en reposo. Si la frecuencia de emisión del sonido es superior a la recepción, deducimos que el hematíe se aleja del transductor y por convención este cambio de frecuencia lo expresaremos, en el análisis del espectro de frecuencias Doppler, como una deflexión negativa. Si, por el contrario la frecuencia de emisión es inferior a la de recepción, será porque el hematíe se acerca al transductor y por convención al cambio de frecuencia Doppler, o lo que es igual, de velocidad, lo indicaremos como una deflexión positiva.

Como el  $\cos 0 = 1$ , las velocidades instantáneas en cualquier punto del corazón, obtendrán unas óptimas condiciones de registro cuando la incidencia del ultrasonido sea paralela a la dirección del flujo sanguíneo. Las pequeñas (<20 grados) desviaciones en ángulo producen errores leves (<10%) en las medidas de la velocidad, estos errores pueden ser aceptables para los flujos de baja velocidad, pero cuando se utiliza para valorar gradientes de presión, un pequeño error en la medición de la velocidad puede conducir a una subestimación significativa de la pendiente, debido a la relación cuadrática entre la velocidad y el gradiente de presión

Básicamente existen tres modalidades de estudio Doppler de los flujos intracardíacos<sup>219,222</sup>:

- **Doppler pulsado.** El análisis del Doppler pulsado permite estudiar las características del flujo sanguíneo selectivamente para registrar las velocidades de flujo dentro de las regiones discretas del corazón y los grandes vasos. El principal inconveniente es que no pueden registrarse altas velocidades sanguíneas, por lo que no es útil para valorar altos gradientes de presión como los que suelen encontrarse en las estenosis valvulares.

El llenado ventricular es un evento complejo en el que intervienen varios factores: la relajación, la rigidez de la cámara, la distensibilidad, las propiedades elásticas, las condiciones de carga del ventrículo, el estado contráctil y la contención pericárdica, por ello, el flujo medido en distintas posiciones, tiene patrones de llenados diferentes:

- *Flujo mitral.* Existe un pico inicial de llenado rápido pasivo (onda E de llenado rápido), seguido de otro segundo más pequeño (onda A de contracción auricular), telediastólico, y que es consecuencia directa de la contracción auricular, siendo especialmente prominente en los casos en que está disminuida la distensibilidad del ventrículo izquierdo. En caso de taquicardia o bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado puede producirse una fusión de las ondas E y A, siendo la valoración difícil. En nuestro medio empleamos los valores normales publicados por Kampam en la población europea<sup>223</sup>.

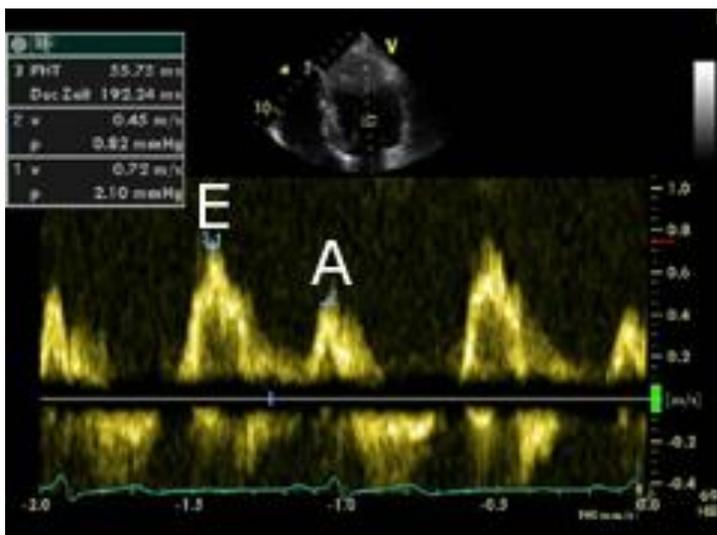


Imagen 10: Flujo doppler pulsado en la válvula mitral. Plano apical 4 cámaras. Ondas E y A.

- *Flujo tricuspídeo*: son similares a las del flujo mitral, con un primer pico que corresponde al llenado rápido y otro segundo, de menor velocidad, producido por la contracción de la aurícula. Las velocidades registradas, en condiciones normales, serán menores que las obtenidas en el flujo de la válvula mitral, debido al régimen de presiones inferior con el que trabajan las cavidades derechas.
  - *Flujo de aorta*. El flujo aórtico se caracteriza, por presentar una deflexión negativa de rápido descenso, correspondiente al flujo que se aleja del transductor. En la parte ascendente de la curva, correspondiente a la deceleración, existe un ensanchamiento del espectro provocado por una mayor dispersión de velocidades.
  - *Flujo de las venas pulmonares*: se observan una onda mayor sistólica, una onda diastólica y una onda telediastólica negativa (AR), la contracción auricular. El patrón normal refleja una onda sistólica (s) ligeramente mayor que la onda diastólica (d).
- **Doppler continuo**. se emite hacia el corazón un haz de ultrasonidos que registra las velocidades de todas las células rojas de la sangre en movimiento a lo largo de la trayectoria del haz de sonido, irá recogiendo la suma de las velocidades que encuentre a su paso. No es, por lo tanto, selectivo en un punto pero permite analizar el registro de altas velocidades, al contrario que con

Doppler pulsado. Es el método ideal para analizar altas velocidades que indican la presencia de altos gradientes de presión.

. **Doppler color.** Con Doppler color se analizan simultáneamente cientos de muestras del flujo de las cámaras cardíacas, lo que ayuda a efectuar una reconstrucción bidimensional instantánea de la distribución, la relación y las velocidades del flujo en todas las cámaras cardíacas.

. **Doppler Tisular,** permite la medición directa de las velocidades miocárdicas. Es un técnica en la que se registra la señal Doppler de las paredes del corazón en lugar del flujo sanguíneo analizando las velocidades de contracción y relajación –mediante la detección de señales de baja frecuencia y elevada amplitud– de las paredes cardíacas tanto en Doppler color como en Doppler pulsado. Mediante selección de filtros de pared y ajuste de ganancia, se eliminan las señales de flujo sanguíneo intracavitario, lo que posibilita la valoración global y regional de la función sistólica ventricular así como la identificación de patrones diastólicos de relajación y complacencia miocárdica

El **Doppler color tisular** se puede emplear en bidimensional o en modo M y así obtener información del movimiento de las paredes en las diferentes fases del ciclo cardíaco a la vez que se puede analizar la diferente velocidad de desplazamiento entre segmentos según la intensidad del color.

El **Doppler pulsado tisular** <sup>224</sup> permite calcular la velocidad de contracción y relajación instantáneas de los diferentes segmentos de las paredes ventriculares en valores absolutos y la representación gráfica de los mismos en una curva, que en el individuo sano presenta una morfología característica similar a la del flujo de llenado del VI.

Tanto el doppler pulsado tisular, como el doppler color presentan como limitación una marcada dependencia angular con el haz de ultrasonidos.

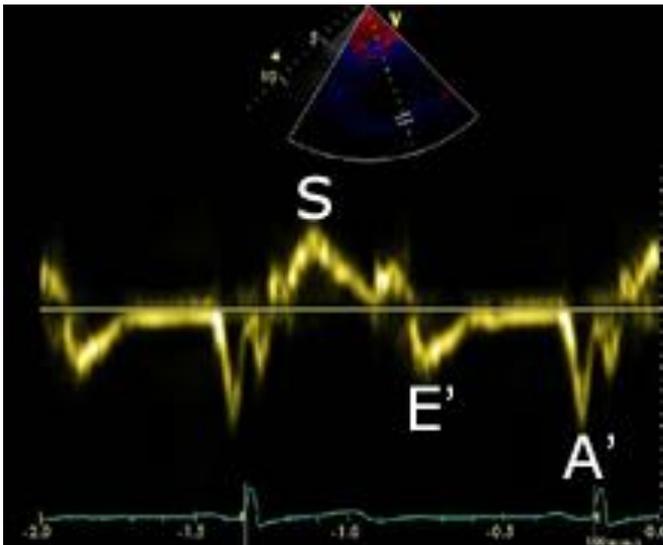


Imagen 11: Flujo doppler pulsado tisular en la válvula mitral en plano apical 4 cámaras. Ondas S', E' y A'.

El anillo mitral es la región del VI más fiable y reproducible para ser evaluada mediante esta técnica. El patrón espectral normal está constituido por una onda sistólica que se inscribe en forma positiva denominada "onda S", una onda que se encuentra en la diástole precoz, de inscripción negativa, que es la "onda E" y otra onda también de tipo negativa y que corresponde a la contracción auricular en la telediástole denominada "onda A". A su vez se detecta entre el final de la onda a y el inicio de la onda S el tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV), donde se pueden observar dos ondas de menor amplitud, la primera denominada IVCa con una dirección que depende de la localización de la muestra Doppler, que correspondería temporalmente con el cierre de la válvula mitral, y la segunda IVCb de dirección opuesta a la anterior correspondiente con el cierre tricuspídeo. Entre el final de la onda S y el comienzo de la onda E se encuentra el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), con la identificación de una primera deflexión habitualmente positiva denominada IVRa que correlaciona con el cierre de la válvula aórtica y otra deflexión opuesta IVRb con la apertura de la tricúspide. Eco-Doppler. Para su valoración, se han empleado los valores tabulados de Lothar Schmitz et al <sup>225</sup>.

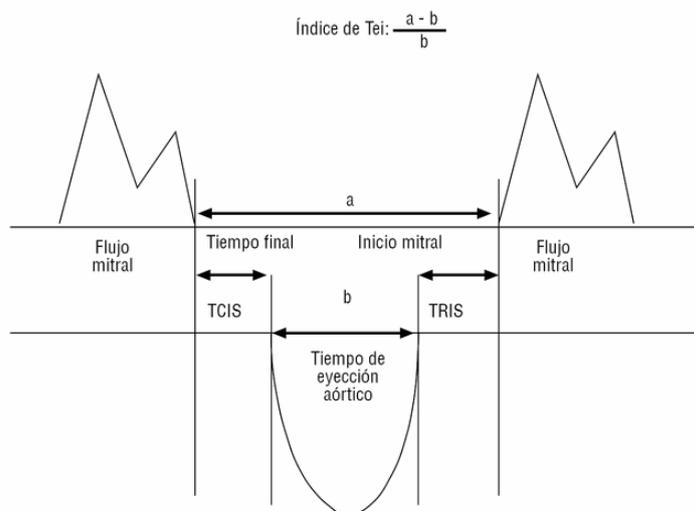


Imagen 12: Representación del tiempos de contracción isovolumétrica, tiempo de eyección y tiempo de relajación isovolumétrica en el doppler mitral tisular. Cálculo de índice de Tei.

## 5.2- Valoración de la función cardíaca.

La evolución de la ecocardiografía, ha permitido conocer parámetros cardíacos que previamente sólo podrían obtenerse en la sala de hemodinámica. Por un lado, la ecocardiografía permite obtener parámetros de función ventricular, y por otro, mediante el Doppler, valorar las características de los flujos cardíacos.

### FUNCIÓN SISTÓLICA

La función ventricular izquierda se describe y evalúa generalmente como sistólica o diastólica, global o regional. La función miocárdica a lo largo de todo el ciclo cardiaco es en cambio más compleja, a causa de su arquitectura intrínseca<sup>69</sup>.

### Fracción de eyección y fracción de acortamiento

El cálculo de la FE , a partir de los diámetros ventriculares, se denomina Método Teichholz. Existen métodos más precisos empleando la estimación volumétrica a partir de la medición de áreas en la ecografía 2-D, denominado Método Simpson. Aunque existen valores tabulados por edad para estos hallazgos, dadas las características anatómicas del ventrículo izquierdo en la edad pediátrica, donde encontramos una cavidad irregular, es de elección el cálculo de la FA para la valoración sistólica.

La fracción de acortamiento (FA), expresa la relación porcentual entre el diámetro diastólico y el sistólico, medidas en Modo M, <sup>223</sup> normalizado para el diámetro diastólico y se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$FA (\%) = \frac{DDVI - DSVI}{DDVI} \times 100$$

Valores de normalidad de la FA:

FA normal	28-41 %
FA moderadamente comprometida	20-25%
FA severamente comprometida	<20%

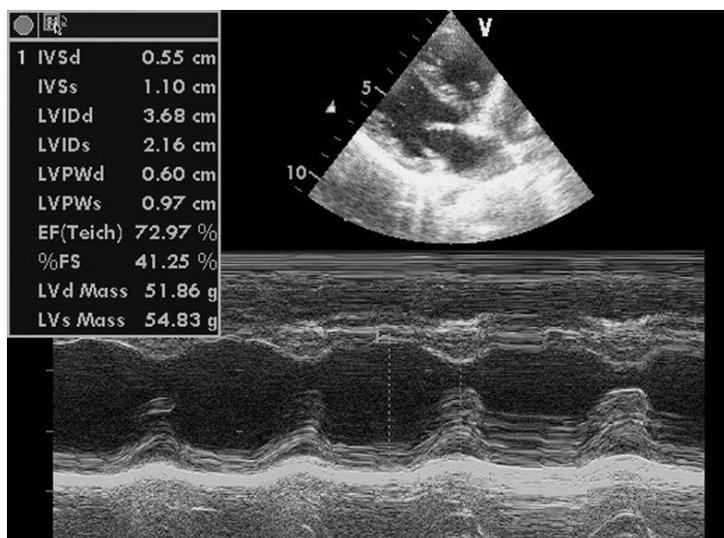


Imagen 13: Cálculo de la fracción de acortamiento del VI, por el método Teichholz. Modo M en plano paraesternal eje largo.

### MAPSE

El MAPSE <sup>226, 227</sup> es la excursión del anillo mitral en sístole, que valora la función del ventrículo izquierdo. Se obtiene colocando el cursor del modo M a través del anillo mitral y midiendo la cantidad de movimiento longitudinal del anillo en el pico de la sístole. Es una carga índice sensible, reproducible y con relación independiente de la función longitudinal del ventrículo izquierdo. Köstenberger et al, publicaron puntuaciones z-scores indicativos de la edad, el peso y la altura, de 558 pacientes sanos entre 1 y 18 años.

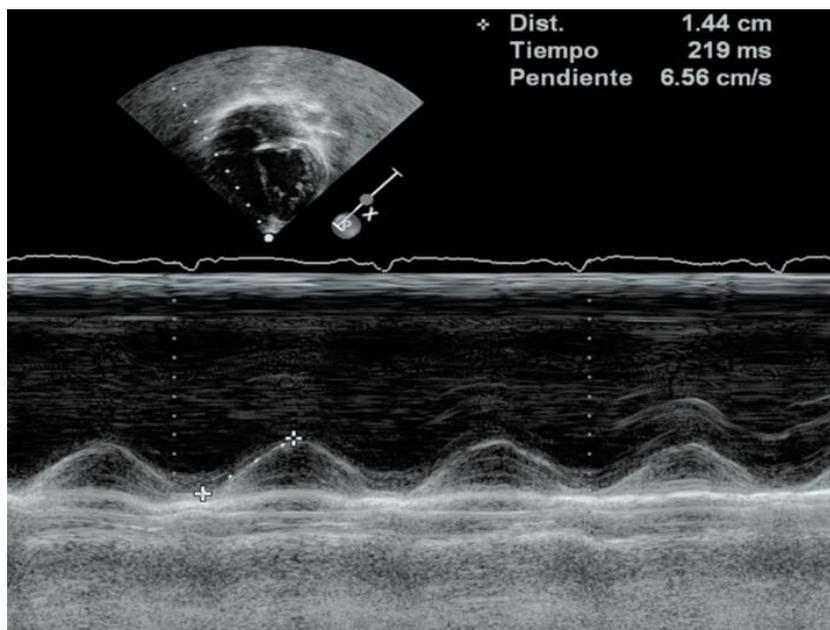


Imagen 14: Cálculo de TAPSE. Modo M en plano apical 4 cámaras.

### ONDA S' (*Slat*)

Empleando el doppler tisular, podemos medir la onda S',<sup>199 228</sup> que corresponde al pico sistólico en el anillo mitral anillo mitral se presenta como un método de análisis global de la función izquierda, y existen estudios que describen una excelente correlación de la medida de este pico tanto con la fracción de eyección del VI como con la dp/dt en pacientes con miocardiopatías de la velocidad miocárdica.

Valores de normalidad de la onda S' mitral:

<1 año	>5 cm/sg
>1 año	>6cm/sg

La onda *Slat* del Doppler tisular, refleja una afectación más temprana de las fibras longitudinales cuando se las compara con las fibras transversales, en el deterioro de la función sistólica que se produce tanto en pacientes con riesgo cardiovascular como en la hipertrofia del VI.

### ONDAS E' y A'

El doppler tisular permite diferenciar el patrón pseudonormal (en los que las ondas E y A son prácticamente iguales) del normal, ya que presenta una onda E' < 8,5 cm/s y una ratio E'/A' menor de 1. La onda E' se considera un índice de relajación ventricular <sup>229</sup>.

Valores de normalidad E' mitral:

< 1 año	9-10 cm/s
1-5 años	14-15 cm/s
6-9 años	16-18 cm/s
10-14 años	18-20 cm/s

### FUNCIÓN DIASTÓLICA

#### TAPSE <sup>226</sup>

El TAPSE, es la excursión del anillo tricúspide en sístole. Es considerado parámetro ecográfico mejor reproducible, para la evaluación del ventrículo derecho. El TAPSE o MAT es un método para medir la distancia de la excursión sistólica del segmento anular del VD a lo largo de su plano longitudinal. Se ha inferido que entre mayor sea el descenso de la base en sístole, la función sistólica del VD es mejor. Al igual que con otros métodos regionales, se asume que el desplazamiento de los segmentos basales y adyacentes, algo que no es válido en muchos estados patológicos, o cuando hay anomalías de la motilidad regional del VD. El TAPSE es usualmente obtenido colocando el cursor del modo M a través del anillo tricuspídeo, y midiendo la cantidad de movimiento longitudinal del anillo en el pico de la sístole. Ha demostrado tener una baja variabilidad interobservador, además de ser fácilmente reproducible. En general, un valor de corte de TAPSE de menos de 17 mm obtuvo una alta especificidad, a pesar de una baja sensibilidad para distinguir sujetos anormales de los normales.

Köstenberger y col.<sup>230</sup> publicaron los valores normales según, edad, peso y talla, obtenidos en el estudio de 640 niños sanos entre 1 y 18 años. I. Nuñez et cols.<sup>231</sup> publicaron así mismo una serie de 405 niños españoles.

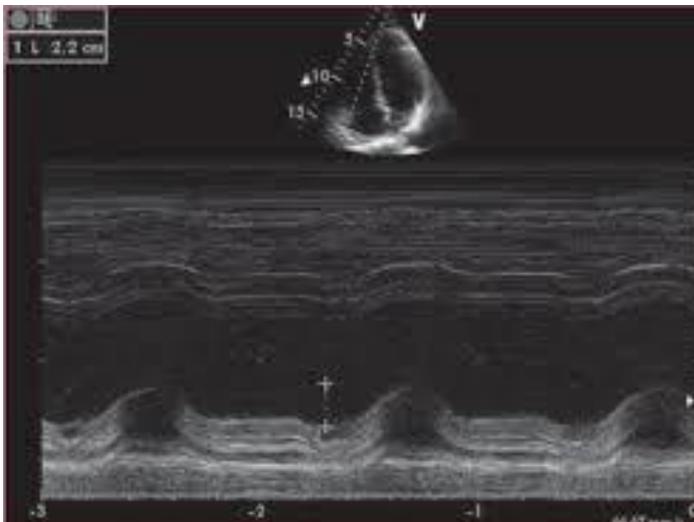


Imagen 15: Medida del TAPSE. Modo M en plano apical 4 cámaras.

El parámetro más fiable es la medición de la presión capilar pulmonar, pero es un procedimiento invasivo, mediante parámetros indirectos ecográficos podemos calcularlos:

**Cociente E/A:** <sup>227, 230</sup>

El análisis del flujo transmitral, con doppler pulsado, refleja patrones de velocidades de flujo intracavitario que permiten el análisis de las distintas fases diastólica, pero altamente dependiente de otras condiciones distintas de las propiedades diastólicas intrínsecas del ventrículo izquierdo, tales como precarga, frecuencia cardíaca, rigidez auricular izquierda y presión arterial, entre otros.

El patrón normal de función diastólica, en los pacientes en ritmo sinusal, se caracteriza por una onda E mayor que la onda A, con una relación E/A de entre 0,75 y 1,5, con un tiempo de desaceleración de 160-240 ms. una relación inversa representa un patrón restrictivo, como en la miocardiopatía hipertrófica, debido a una pérdida de fuerzas de succión en la diástole y, por tanto, aumenta la importancia del llenado auricular.

**Cociente  $E'/A'$ :** 232

El cociente  $E'/A'$  se normaliza a medida que la precarga aumenta. Esto se debe a que la onda  $A'$  se reduce significativamente sin cambio significativo en la onda  $E'$ , lo que convierte al cociente  $E'/A'$  en un valor claramente dependiente de la precarga, sobre todo por variaciones en  $A'$ .

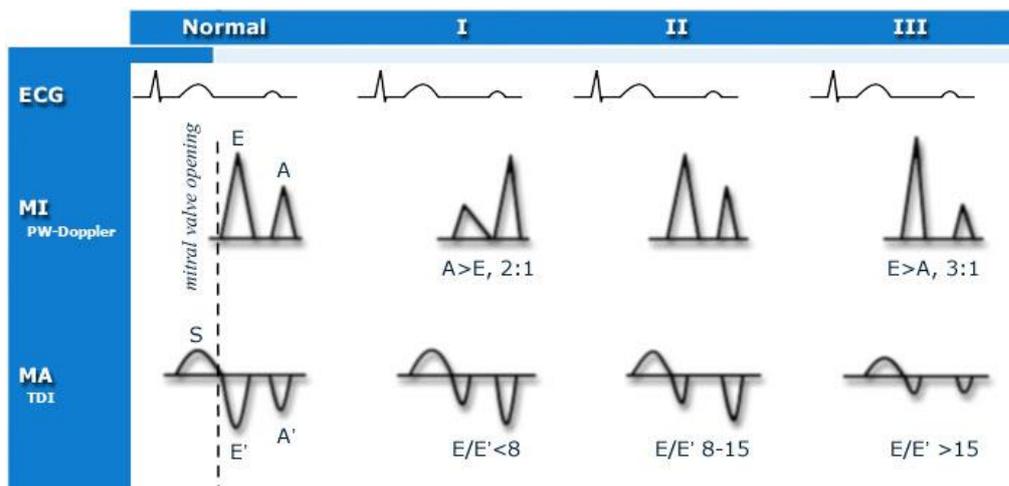


Imagen 16: patrones de las onda E y A en el doppler pulsado mitral y de  $E'$  y  $A'$  en doppler mitral tisular, según el grado de disfunción diastólica.

**Cociente  $E/E'$ :** 219,229

Es un parámetro muy útil para definir disfunción diastólica, y tiene buena correlación con la Presión Capilar Pulmonar (Valor normal  $E/E'$ : 8-10). Un método no invasivo para el estudio del llenado del VI, la ratio del pico de velocidad protodiastólico u onda E en relación con el pico protodiastólico por tisular u onda  $E'$ . Esta ratio se correlaciona bien con métodos invasivos de estimación de la presión capilar pulmonar (PCP), cuando esta ratio es superior a valores de 10 medidos en la pared lateral mitral o superiores a 15 en el septo interventricular, se deduce una PCP superior a 15 mmHg, con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 78%. Valores de este índice menores de 8 excluyen la enfermedad diastólica. La ratio  $E/E'$  proporciona una información diagnóstica y pronóstica muy valiosa en el diagnóstico de fallo cardíaco con fracción de eyección normal<sup>224</sup>.

Un cociente  $E/E'$  elevado o un tamaño auricular izquierdo elevado en pacientes con un cociente  $E/A \geq 1$  en el Doppler pulsado transmitral pudiera identificar a

pacientes con seudonormalización, lo que sugiere elevada precarga ventricular izquierda

## FUNCIÓN SISTÓLICA Y DIASTÓLICA

Huwa Tei describió un índice derivado del doppler que evalúa la función sistólica y diastólica de forma combinada, siendo el primero en valorar la función cardíaca globalmente. Actualmente, el índice de Tei es un método de evaluación de la función miocárdica global y es independiente de la frecuencia cardíaca y útil para estimar la severidad y pronóstico de la afectación miocárdica. Diversos estudios lo han correlacionado con la severidad clínica de la IC en distintas enfermedades con afectación cardiovascular. El índice de Tei es un número puro y se calcula a partir de la relación entre los intervalos de tiempo (a-b / b) derivados con la ayuda de la ecocardiografía Doppler pulsado a nivel de la válvula mitral, en la vista apical de 4 cámaras, permite la medición de una, que es el intervalo de tiempo entre el final y el inicio del flujo transmitral. El intervalo de una incluye el isovolumétrica tiempo de contracción (IVCT), el tiempo de eyección (ET) y el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), y el índice de Tei también se pueden expresar por la fórmula  $IVCT + TRIV / ET$  <sup>233, 234</sup>.

Las principales ventajas de este índice son que no es dependiente de la edad o FC y que no precisa asunciones de la geometría ventricular necesaria en otros métodos como el de Simpson, geometría muchas veces distorsionada en los pacientes con CC. Sin embargo, el intervalo entre el cierre y la apertura mitral y el tiempo de eyección son distintos en los distintos ciclos cardíacos, y en caso de obtener un valor anormal, no permite especificar si la disfunción es sistólica, diastólica o una combinación de ambas. Se han descrito valores normales de este índice por Doppler en niños en el VI los comprendidos entre  $0,36 \pm 0,07$ <sup>219</sup>.

### 5.3- Valoración de la distensibilidad aórtica

La aorta ascendente es la primera porción del arco aórtico, sube desde la válvula aórtica, donde se encuentra conectada al corazón, y termina en la bifurcación del tronco braqueocefálico, completando una longitud de unos 70 mm con un diámetro exterior medio de 25 mm y un espesor medio de 2 mm para una persona adulta y sana <sup>235</sup>.

La aorta se encuentra sometida a varios tipos de acciones mecánicas, siendo las más importantes la presión sanguínea, el flujo de la sangre y el movimiento de la raíz aórtica acoplada al ventrículo izquierdo del corazón <sup>235</sup>.

Las propiedades elásticas de la aorta incorporan tanto la propiedad de dilatación al aumentar de la presión durante la sístole y como la de retroceso a su forma inicial cuando la presión arterial cae en la diástole, la facilidad de la expansión de la aorta se denomina complianza, y es la inversa de la rigidez. Estas propiedades elásticas, le permiten actuar como un depósito elástico de sangre, ya que el 50% del volumen sanguíneo que eyecta el ventrículo izquierdo durante la sístole, se almacena en la aorta. Durante la diástole, cuando la válvula aórtica se cierra, la presión aórtica cae, la aorta retrocede lentamente, y el volumen almacenado se presiona en la circulación periférica, proporcionando un flujo de sangre periférico casi continuo, también durante la diástole. Esta interacción aórtica entre rigidez y complianza, entre sístole y diástole es lo que se conoce como función de Windkessel<sup>236</sup>.

El efecto se vuelve Windkessel disminuye de forma fisiológica con la edad debido a la pérdida de elasticidad arterial secundaria a la fragmentación y pérdida de elastina. Esto conlleva el aumento de la presión del pulso y la presión sistólica. La rigidez aórtica también aumenta cuando la presión intraluminal es alta o cuando las arterias se endurecen debido a condiciones fisiopatológicas tales aterosclerosis, diabetes, hipertensión, insuficiencia renal, y enfermedades del tejido conectivo <sup>235,237,238</sup>.

Para evaluar la rigidez aórtica, 2 variables importantes deben tenerse en cuenta: el cambio de volumen debido a la inyección de sangre en la aorta, y el cambio de presión causado por este volumen cambio, es decir necesitamos conocer la presión arterial sistólica (TAS) y la presión arterial diastólica (TAD), y

los cambios en los diámetros aórticos diámetro sistólico (SD) y el diámetro diastólico (DD), que podemos medir de forma no invasiva con ecocardiografía, tomografía computarizada y la resonancia magnética <sup>239</sup>.

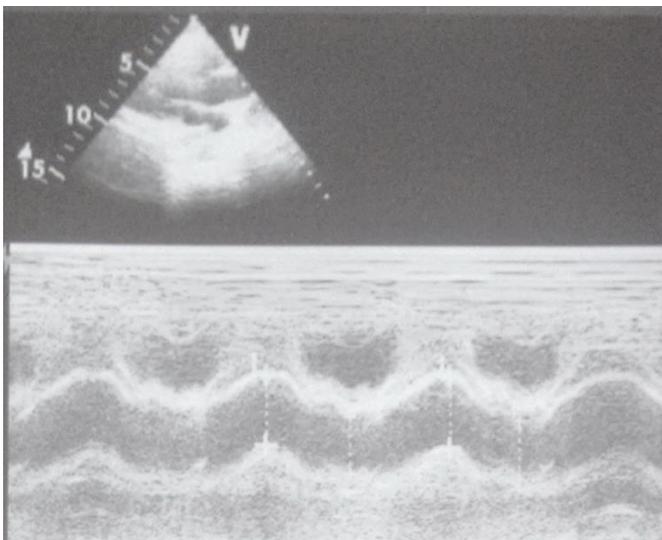


Imagen 17: medida de los diámetros aórticos sistólico y diastólico, a través el Modo M en el plano paraesternal eje largo.

Durante la ecocardiografía transtorácica (ETT), SD y DD se puede calcular, empleando el modo M a un nivel de 3-4 cm por encima de la válvula aórtica vista desde un eje paraesternal eje largo, en el momento de máximo movimiento anterior de la aorta y en el pico del complejo QRS, respectivamente. Con la ecocardiografía transesofágica, los diámetros, pueden ser medidos a distintos niveles de la aorta descendente.

Conociendo los diámetros de la aorta y los valores de la presión arterial podemos calcular distintos índices <sup>239</sup>:

- cambio de diámetro aórtico (mm) = DS-DD;
- tensión aórtica = (DS-DD) / DD;
- Módulo de elasticidad  $E(p) = (TAS-TAD) / \text{tensión}$ ;
- Rigidez aórtica  $\text{index}\beta = \ln(PAS / PAD) / \text{tensión}$ , donde 'ln' significa logaritmo natural;
- Distensibilidad aórtica =  $(2 \times \text{tensión}) / (TAS-TAD)$ .

Stefanadis et al. demostraron que la rigidez aórtica no invasiva evaluado  $\text{index}\beta$  es comparable con los métodos invasivos <sup>240</sup>. Una desventaja de esta evaluación de la rigidez aórtica es la regionalidad de la rigidez, demostrada por Drozd et al <sup>241</sup>, algo que puede solventarse en parte, con la reconstrucción tras ecografía 3D, y otras técnicas no invasivas como la RMN o el TC<sup>242</sup>.

Otra manera de valorar la rigidez aórtica es mediante la medición de la velocidad de la onda de pulso no invasiva VOP, para ello hay que registrar de forma simultánea la onda de pulso arterial en la carótida común y en la femoral, empleando dos sondas diferentes. La VOP se puede calcular como la distancia de recorrido entre los 2 transductores, medida en la superficie del cuerpo, dividido por el tiempo de tránsito, y se determinó manualmente por el método de la velocidad-pie con pie.

En un estudio publicado por Pietrzak I. et als, adolescentes con diabetes mellitus tipo 1, sin evidencia de hipertensión arterial observaron una mayor rigidez arterial correlacionada con la edad y el IMC de los pacientes<sup>243</sup> Aythal et als. demostraron que la inflamación medida a través del ratio neutrófilos-linfocitos, está directamente implicada en la rigidez aórtica en los pacientes con DM1, y postulan este ratio como marcador de la afectación cardiovascular<sup>244</sup>.

Diferentes estudios han demostrado que la rigidez aórtica en los pacientes diabéticos, se relacionan con la disfunción diastólica, y un mayor riesgo de enfermedad cerebro-vascular de pequeños vasos <sup>245, 246,247</sup>.

## **RESULTADOS**

### **Índice de resultados:**

1. Cálculo de la potencia del estudio.
2. Descriptivos de la muestra.
3. Antecedentes de autoinmunidad
4. Valores antropométricos.
5. Práctica de deporte.
6. Tablas de contingencia y estimación de riesgos.
7. Tensión arterial.
8. Electrocardiograma
9. Función Cardíaca
10. Rigidez aórtica
11. Análisis de las variables relacionadas.
12. Correlaciones
13. Regresiones

### **1. Cálculo de la potencia del estudio.**

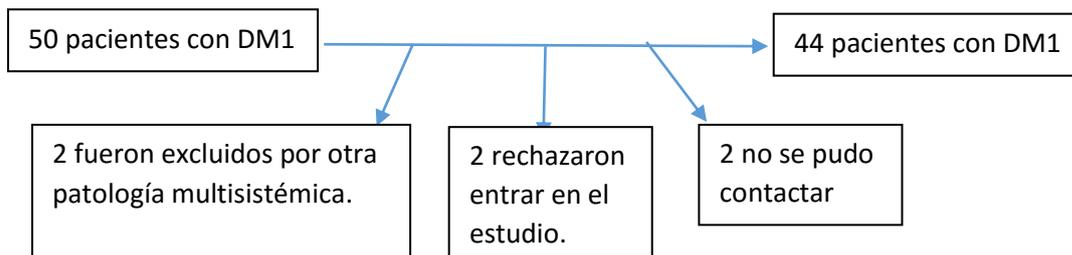
Puesto que se disponía de un número de sujetos determinado, se calculó la potencia del estudio antes de llevarlo a cabo.

Conociendo una  $n=44$  y aceptando un riesgo alfa de 0,05, para detectar una diferencia mínima en la medición del índice de rigidez aórtica de 0,2, entre los dos grupos, y una desviación estándar de 0,36, se estimó una potencia  $(1 - \beta)$  del 82 %.

### **2. Descriptivos de la muestra**

#### **Número de pacientes estudiados:**

El tamaño de la muestra fue de 44 pacientes con DM1. De los 50 pacientes con DM1 que acudían a seguimiento a las consultas del hospital Río Hortega, menores de 18 años, 2 fueron excluidos por padecer otra enfermedad con repercusión cardiovascular, 2 rechazaron entrar en el estudio, y 2 no respondieron a las llamadas. Los 44 pacientes que iniciaron el estudio, lo siguieron hasta el final.



El número de controles fue de 52 pacientes sanos, menores de 18 años, 2 de los cuales abandonaron el estudio antes de terminar.

### Variables de edad y sexo:

Los pacientes con DM1 se distribuían en 43,2 % de hombres, y 56,8 % de mujeres, frente a un 62 % de hombres y un 37 % de mujeres en el grupo control, no siendo la diferencia significativa entre ambos grupos ( $p= 0,06$ ) (Tabla 1).

Tampoco fue significativa ( $p= 0,627$ ) la diferencia de edad entre ambos grupos, con una media de  $10,7 \pm 3,48$  en los pacientes con DM1 y de  $9,24 \pm 3,62$  en el grupo control (Gráfico 1).

		SEXO		Total
		hombre	Mujer	
Diabéticos	sí	19	25	44
		20%	25%	45%
Total	no	33	20	53
		34%	21%	55%
		52	45	97
		54%	46%	100%

Tabla 1: distribución de la muestra por sexos. Casos y controles.

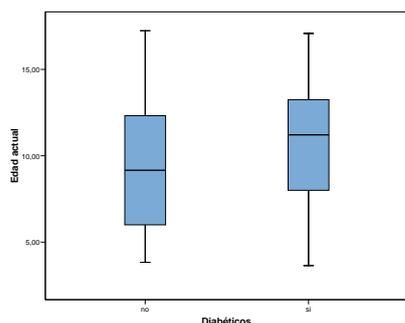


Gráfico 1: prueba de muestras independientes. Edad. Casos y controles.

## Estadio puberal

Frente a un 71,7 % de los controles que eran prepuberales, lo fueron el 40,9 % de los diabéticos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,009$ ). La distancia se recorta el momento 2 ( $p= 0,033$ ), cuando el 52,8 % de los controles eran prepuberales, frente al 38,6% de los diabéticos(Gráfico 2).

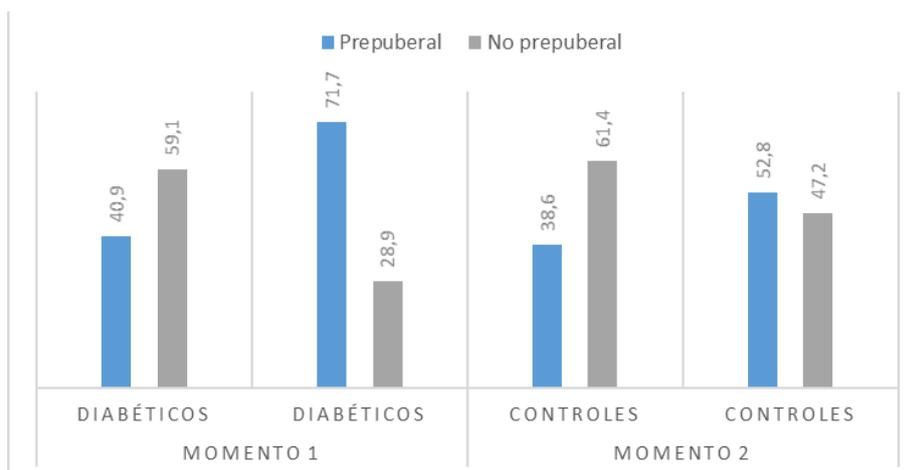


Gráfico 2: distribución de la muestra según el estadio puberal. Casos y controles. Momentos 1 y 2.

## 3. Antecedentes de autoinmunidad

Ninguno de los controles padecía ninguna enfermedad autoinmune, ni al inicio, ni al finalizar el estudio. Por el contrario, en el grupo de los DM1, estaban presentes otras enfermedades autoinmunes en el 15,9 % de los sujetos, ( $p= 0,003$ ), aumentando al 19,1 % (14,3 % de tiroiditis, 4,8 % de celíacos) ( $p= 0,003$ ), al final del estudio.

En el grupo de los diabéticos, se encontraron antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes en el 68,2 % de los pacientes (4,5 % de DM en la rama materna, 18,2 % en la rama paterna, 6,8 % DM en hermanos, 15,9 % en

ambas ramas, otros autoinmunes en rama paterna en el 13,6 % y en la rama materna 9,1 %), frente al 9,5 % en el grupo control (1,9% DM en rama materna, 5,7 % en rama paterna, otras autoinmunes en rama materna 1 % y en la rama paterna 1 %), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ) (Gráfico 3).

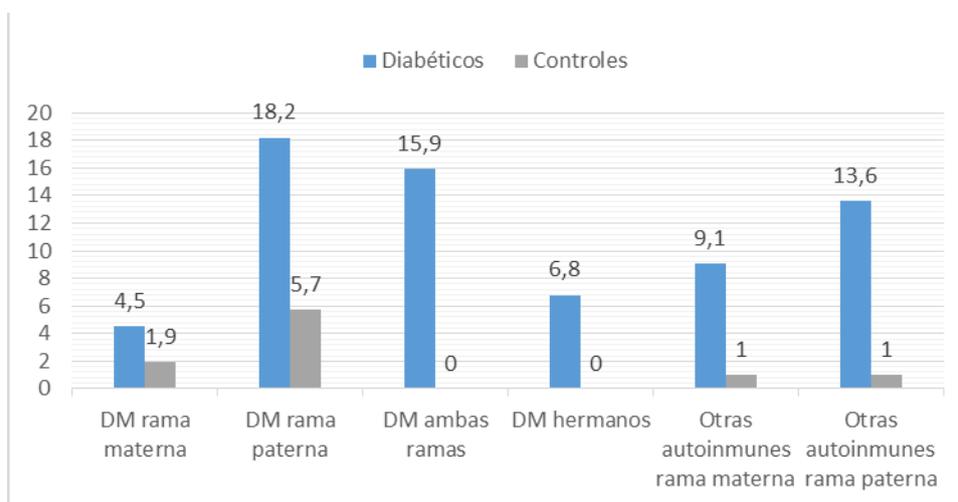


Gráfico 3: Porcentaje de sujetos con antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes.

#### 4. Valores antropométricos

No hubo diferencias en ninguno de los momentos, entre los casos y los controles, en cuanto a los z-score de peso ( $p= 0,074$ ), de talla ( $p=0,706$ ), ni de IMC ( $p= 0,332$ ) en el momento 1 (Tabla 2, gráficos 4, 5 y 6), ni z-score de peso de peso ( $p= 0,703$ ), de talla ( $p=0,176$ ) y de IMC ( $p=0,356$ ), en el momento 2 (Tabla 3, gráficos 7, 8 y 9). El IMC se mantuvo menor en los pacientes diabéticos, mientras que el peso y la talla fueron mayores, que en los controles.

Momento 1

	Diabéticos	N	Media	Desviación tip.	Error típ. de la media	p
Z score Peso 1	no	53	-,1889	1,05112	,14438	0,074
	si	44	-,0086	,66412	,10012	
Z scoreTalla 1	no	53	-,2826	,97764	,13429	0,706
	si	44	,1311	1,03381	,15585	
Z score IMC1	no	48	,1748	,98420	,14206	0,332
	si	44	-,2330	,73894	,11140	

Tabla 2: prueba t para muestras independientes para z- score de peso, talla e IMC. Casos y controles. Momento 1.

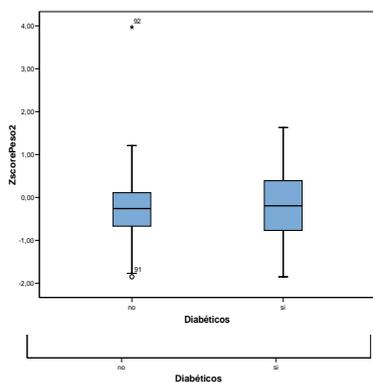


Gráfico 4: prueba de muestras independientes. Z-score de peso en casos y controles.

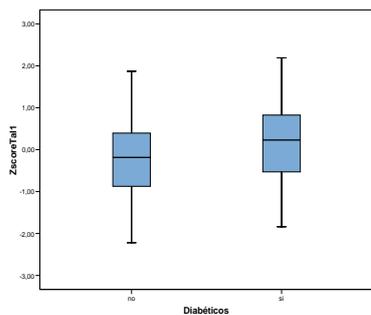


Gráfico 5: prueba de muestras independientes. Z-score de talla en casos y controles, en el momento 1.

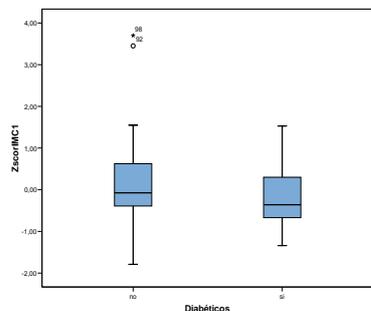


Gráfico 6: prueba de muestras independientes. Z-score de IMC en casos y controles, en el momento 1.

Momento 2

	Diabéticos	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Z score Peso2	no	49	-,1757	,90586	,12941	0,703
	si	44	-,1691	,72353	,10908	
Z score Talla2	no	49	-,1904	1,07543	,15363	0,176
	si	44	,1395	,88378	,13324	
Z score IMC2	no	49	-,0771	,87436	,12491	0,332
	si	42	-,2593	,74202	,11450	

Tabla 3: prueba t para muestras independientes para z- score de peso, talla e IMC. Casos y controles. Momento 2.

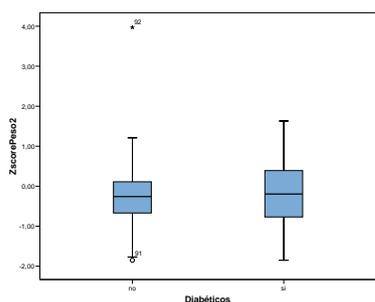


Gráfico 7: prueba de muestras independientes. Z-score de peso en casos y controles. Momento 2.

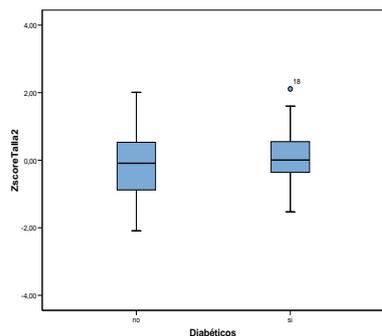


Gráfico 8: prueba de muestras independientes. Z-score de talla en casos y controles, en el momento 2.

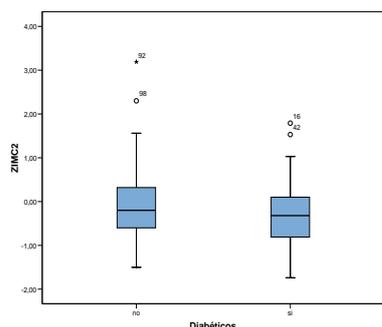


Gráfico 9: prueba de muestras independientes. Z-score de IMC en casos y controles, en el momento 2.

## 5. Práctica de deporte

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,82$ ) en la realización de deporte extraescolar, entre los diabéticos y el grupo control (gráfico 10). Tampoco se hallaron diferencias cuando se enfrentaron los datos de los METS semanales calculados en cada grupo (Tablas 4 y 5, Gráficos 11 y 12), ni en el número de días que lo practican los controles  $2\pm 2$ , frente a los diabéticos  $3\pm 2$ . Aunque no es estadísticamente significativo, destaca que de media los pacientes diabéticos hacen deporte, un día más a la semana que los controles. También hay que destacar que todos los participantes aumentaron la frecuencia de la actividad física durante la realización del estudio.

Analizando los datos globalmente, encontramos mayor porcentaje de controles que de diabéticos que practican deporte, sin embargo, si los desglosamos según el estadio puberal, observamos que tras la pubertad, los pacientes con DM1 fueron más constantes, incluso, incrementaron la actividad del 72% al 77%, frente a los controles, que en este rango de edad disminuyeron de un 66% a un 62%.

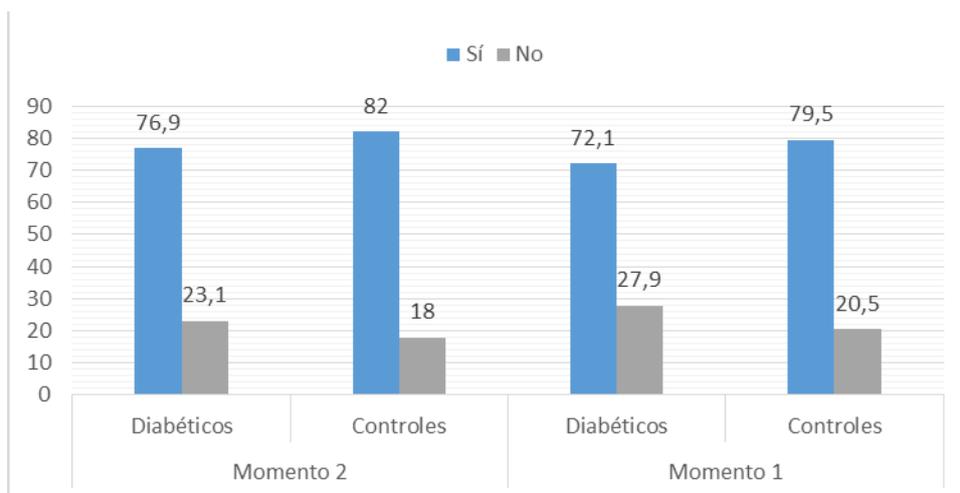


Gráfico 10: Distribución de la muestra según la práctica de deporte. Casos y controles. Momentos 1 y 2.

		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
METs semanales	Diabéticos no	49	11,22	10,284	1,469	0,670
	Diabéticos si	41	10,68	11,154	1,742	

Tabla 4: prueba t de muestras independientes. METs semanales en casos y controles. Momento 1.

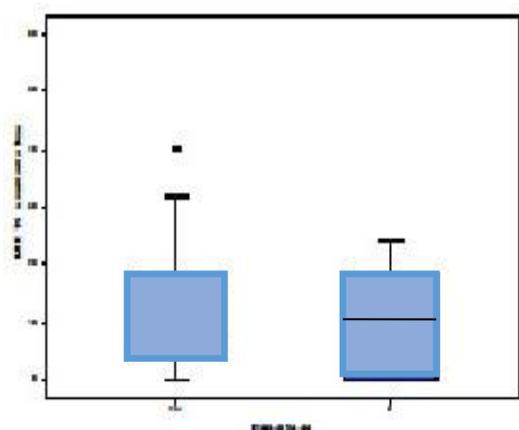


Gráfico 11: prueba de muestras independientes. METs semanales en casos y controles. Momento 1.

		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
METs 2 semanales	Diabéticos no	49	15,61	11,478	1,640	0,802
	Diabéticos si	44	16,59	13,541	2,041	

Tabla 5: prueba t de muestras independientes. METs semanales en casos y controles. Momento 2.

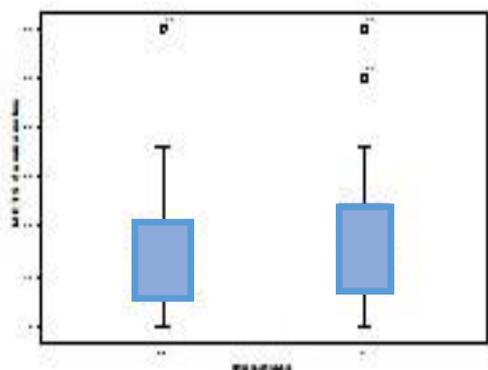


Gráfico 12: prueba de muestras independientes. METs semanales en casos y controles. Momento 2.

### 6.- Tablas de contingencia y estimación de riesgos.

El riesgo de padecer cifras de TA por encima del percentil 90, es 1,92 veces más probable entre los pacientes con DM1 que entre los controles, con una asociación estadísticamente significativa (IC: 0,775-4,798).

		Diabéticos		Total
		si	No	
Tener o no TA >90	Si	15	11	26
	No	29	41	70
Total		44	52	96

Odds diabéticos: 0,51

Odds controles: 0,26

**OR: 1,92, Sig: 0,155, IC 95%( 0,775-4,798)**

Tabla 6: Tabla de contingencia y estimación de riesgo. TAS por encima del percentil 90 y ser o no diabético. Casos y controles.

El riesgo de padecer cifras de tensión arterial por encima del percentil 90, es un 0,825 veces menos probable entre los pacientes que practican deporte que entre los que no lo hacen, con independencia de ser o no diabéticos, con una asociación estadísticamente significativa (IC: 0,295-2,310).

		Deporte1		Total
		Si	No	
Tener o no TA >90	Si	18	7	25
	No	53	17	70
Total		71	24	95

Odds deporte: 0,33

Odds no deporte: 0,41

**O.R.: 0,825, Sig: 0,714, (IC 0,294-2,310)**

Tabla 7: Tabla de contingencia y estimación del riesgo. TAS por encima del percentil 90 y practicar o no deporte. Casos y controles.

Presentar niveles de HbAc1 por encima de 7,5% es 0,33 veces menos probable entre los diabéticos que practican deporte que entre los que no realizaban actividad física, de manera estadísticamente significativa (IC: 0,082-1,359).

		Deporte1		Total
		Si	No	
HbAC>7,5 %	Si	12	8	20
	No	18	4	22
Total		30	12	42

Odds deporte: 0,67

Odds no deporte: 2

OR: 0,33, Sig 0,118 (I.C.:0,082-1,359)

Tabla 8: Tabla de contingencia y estimación de riesgo. Tener cifras de Hb Ac >7,5 % y practicar deporte. Diabéticos.

El riesgo de padecer cifras de TA por encima del percentil 90, es 0,6 veces menos probable entre los pacientes prepuberales, que entre los que no los son, con una asociación estadísticamente significativa (IC: 0,157-2,289).

		Prepuberal		Total
		Sí	No	
TA >P90	Sí	6	6	12
	No	12	20	32
Total		18	26	44

Odds prepuberal: 0,5

Odds no prepuberal: 0,3

OR: 0,60, Sig 0,564 (I.C.:0,157-2,289)

Tabla 9: Tabla de contingencia y estimación de riesgo. Tener cifras de TA por encima del percentil 90 y ser o no prepuberal. Diabéticos.

Los pacientes con un tiempo de evolución de la enfermedad menor a 3 años, asocian cifras de TA por encima del percentil 90, 0,40 veces menos que los pacientes con menos tiempo de evolución (IC: 0,104-1,613).

		Evolucion3		Total
		>3años	<3años	
TA >P90	Si	6	6	12
	No	22	9	31
Total		28	15	43

Odds < 3 años de evolución: 0,66

Odds > 3 años de evolución: 0,27

OR: 0,41, Sig 0,196 (I.C.:0,104-1,613)

Tabla 10: Tabla de contingencia y estimación de riesgo. Tener cifras de TA por encima del percentil 90 y evolución mayor de 3 años. Diabéticos.

## 7. Presión arterial

No hubo diferencias significativas entre las medidas de FC, TA calculada en z-score, ni ITB, entre los grupos, a lo largo del estudio (Tabla 11). Tampoco se encontraron estas diferencias entre los pacientes prepuberales de ambos grupos (Tabla 12).

Una vez iniciada la pubertad, encontramos una FC menor en los controles respecto a los casos, estadísticamente significativa ( $p=0,047$  y  $p=0,048$ ) (Tabla 13).

Cuando analizamos la repercusión del deporte sobre estas variables, encontramos una FC menor, estadísticamente significativa, en aquellos que practican actividad física, tanto en el grupo de casos ( $p=0,049$ ,  $p=0,048$ ) (Tabla 14), como en el de controles ( $p=0,046$ ,  $p=0,043$ ) (Tabla 10).

En cuanto a las diferencias entre las medidas de TA, sólo se encuentra una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,042$  y  $p=0,008$ ) (Tabla 14), al enfrentar la media de los z-scores de la TAD, entre los sujetos diabéticos, que practicaban deporte y los que no, siendo menor en aquellos que realizaban actividad física. Esta diferencia, no se encontró entre los controles (Tabla 15).

		Diabéticos	N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	FC	No	52	79	11	0,625
		si	44	78	13	
	ZsTAS	no	51	,2569	,97002	0,096
		si	44	,6764	1,21899	
	ZsTAD	no	52	,0221	,63202	0,377
		si	44	,2936	1,65538	
ITB	no	52	1,0571	,09991	0,771	
	si	44	1,0648	,09423		
MOMENTO 2	FC	No	49	76	10	0,780
		si	43	75	10	
	ZsTAS	No	49	,3606	1,00052	0,267
		Si	43	,4656	1,18704	
	ZsTAD	No	49	-,1947	,69166	0,627
		Si	43	-,2923	,70650	
ITB	No	49	1,0904	,08176	0,402	
	Si	43	1,0726	,08227		

Tabla 11: prueba de muestras independientes. Fc, z-score de TAS y TAD, ITB en casos y controles. Momentos 1 y 2.

		Diabéticos	N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	Fc	no	37	81,92	10,922	0,862
		si	16	81,31	13,139	
	Zs TAS	no	36	,0231	,84229	0,927
		si	16	-,0019	1,03144	
	Zs TAD	no	37	,1222	,57664	0,474
		si	16	,5313	2,59632	
ITB	no	37	1,0618	,11059	0,963	
	si	16	1,0632	,09746		
MOMENTO 2	FC	No	35	77,71	9,395	0,721
		Si	14	78,79	9,569	
	Zs TAS	No	35	,1886	1,01698	0,320
		Si	16	,5081	1,13499	
	Zs TAD	no	35	-,0543	,66728	0,692
		si	16	,0200	,59135	
ITB	no	35	1,1036	,08709	0,090	
	si	16	1,0336	,07903		

Tabla 12: prueba de muestras independientes. Fc, z-score de TAS y TAD, ITB. Casos y controles puberales. Momentos 1 y 2.

		Diabéticos	N	Media	Desviación típ.	P
MOMENTO 1	Fc	no	15	70,07	7,887	0,047
		si	26	77,00	11,631	
	Zc TAS	no	15	,8180	1,05306	0,551
		si	26	1,0381	1,16769	
	Zs TAD	no	15	-,2247	,71303	0,102
		si	26	,1527	,68484	
	ITB	no	15	1,0456	,06863	0,501
		si	26	1,0649	,09695	
MOMENTO 2	FC	no	14	70,07	8,444	0,048
		si	25	75,24	9,636	
	ZsTAS	No	14	,7907	,84398	0,341
		Si	25	,4304	1,24192	
	ZsTAD	no	14	-,5457	,64504	0,658
		si	25	-,4444	,69941	
	ITB	no	14	1,0574	,05655	0,167
		si	25	1,0906	,07712	

Tabla 13: prueba de muestras independientes. Fc, z-score de TAS y TAD, ITB. Casos y controles, no prepuberales. Momentos 1 y 2.

		Deporte	N	Media	Desviación típ.	P
MOMENTO 1	FC	No	12	77,56	11,791	0,049
		Sí	31	76,01	12,912	
	Zc TAS	No	12	,5275	1,47830	0,655
		Sí	31	,7174	1,14417	
	Zs TAD	No	12	1,1158	2,84535	0,042
		Sí	31	-,0329	,75922	
	ITB	No	12	1,0907	,10213	0,287
		Sí	31	1,0559	,09228	
MOMENTO 2	FC	No	9	77,38	9,650	0,048
		Sí	34	74,76	10,006	
	Zs TAS	No	9	,8211	,91761	0,245
		Sí	34	,3715	1,24323	
	Zs TAD	No	9	,2022	,51589	0,008
		Sí	34	-,4232	,69742	
	ITB	No	9	1,0541	,10588	0,453
		Sí	34	1,0776	,07601	

Tabla 14: prueba de muestras independientes. Fc, z-score de TAS y TAD, ITB. Pacientes diabéticos, agrupados según practicasen o no deporte. Momentos 1 y 2.

		Deporte1	N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	Fc	No	12	83,42	9,510	0,046
		Si	40	77,03	11,650	
	Zc TAS	No	12	,2975	1,20736	0,870
		si	39	,2444	,90301	
	Zs TAD	no	12	-,1725	,54371	0,192
		si	40	,0805	,65102	
ITB	no	12	1,0673	,11053	0,692	
	si	40	1,0540	,09780		
MOMENTO 2	FC	no	12	79,50	11,000	0,046
		si	37	74,24	9,023	
	Zs TAS	no	12	,5667	,90447	0,391
		si	37	,2938	1,03248	
	Zs TAD	no	12	,0158	,92742	0,229
		si	37	-,2630	,59623	
	ITB	no	12	1,0905	,07214	0,996
		si	37	1,0904	,08557	

Tabla 15: prueba de muestras independientes. Fc, z-score de TAS y TAD, ITB. Controles, agrupados según practicasen o no deporte. Momentos 1 y 2.

## 8. Electrocardiograma

En cuanto a los intervalos electrocardiográficos, sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,029$ ) entre los casos y los controles en el intervalo ST (Tabla 16), siendo menor en los diabéticos.

Los ejes de QRS y onda P fueron comparables en los dos grupos, eje QRS ( $p=0,645$ ) y eje P ( $p=0,526$ ). El eje de la onda T, sí que mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,029$ ), siendo menor en los pacientes con DM1, encontrándose en todos los sujetos entre los 0 y 90°. El cálculo del eje QRS-T tampoco mostro diferencias significativas ( $p=0,697$ ) entre casos y controles.

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,044$ ) en la medida del índice de Sokolow, entre ambos grupos. Encontrándose sólo un paciente en rango patológico entre los diabéticos y ninguno entre los controles.

Diabéticos		N	Media	Desviación típ.	P
Intervalo PR	no	53	,13921	,017085	0,139
	si	44	,13259	,024092	
QT corregido	no	53	,39191	,021552	0,645
	si	44	,39280	,019232	
Intervalo ST	no	53	,3085	,03388	0,029
	si	43	,2788	,06663	
Eje QRS	no	53	69,45	29,342	0,645
	si	44	70,27	29,457	
Eje onda P	no	52	36,65	18,595	0,526
	si	40	38,00	24,110	
Eje onda T	no	53	41,53	17,190	0,029
	si	42	48,31	12,594	
EjeQrsT	no	53	27,9245	29,37480	0,405
	si	42	21,7381	32,82775	
Sokolow	no	53	20,4792	6,24482	0,044
	si	43	22,2023	16,42771	

Tabla 16: prueba de muestras independientes. Valores electrocardiográficos. Casos y controles.

Las diferencias electrocardiográficas observadas, se mantienen entre los sujetos no prepuberales (Tabla 18), pero sin embargo no aparecen en los pacientes que no han iniciado la pubertad (Tabla 17).

Diabéticos		N	Media	Desviación típ.	P
Intervalo PR	no	38	,13474	,013632	0,055
	si	16	,13250	,022304	
QT corregido	no	38	,39424	,020841	0,614
	si	16	,39750	,023324	
Intervalo ST	no	38	,3047	,03532	0,148
	si	16	,2894	,03454	
Eje QRS	no	38	77,50	26,280	0,441
	si	16	71,44	25,964	
Eje onda P	no	37	35,73	19,620	0,368
	si	14	41,14	17,173	
Eje onda T	no	38	45,11	14,271	0,097
	si	16	50,88	9,919	
EjeQRST	no	38	32,3947	28,89266	0,168
	si	16	20,5625	27,03324	
Sokolow	no	38	19,3526	5,63684	0,420
	si	16	20,9688	8,70339	

Tabla 17: prueba de muestras independientes. Valores electrocardiográficos. Casos y controles. Prepuberales.

	Diabéticos	N	Media	Desviación típ.	p
Intervalo PR	no	15	,15053	,020035	0,158
	si	26	,14015	,023419	
QT corregido	no	15	,38600	,022919	0,273
	si	26	,38973	,016837	
Intervalo ST	no	15	,3180	,02883	0,011
	si	25	,2696	,08188	
Eje QRS	no	15	49,07	27,413	0,043
	si	26	69,19	32,751	
Eje onda P	no	15	38,93	16,184	0,703
	si	24	36,29	27,523	
Eje onda T	no	15	32,47	20,894	0,020
	si	24	46,13	14,165	
EjeQRST	no	15	16,6000	28,40976	0,573
	si	24	22,5833	37,96442	
Sokolow	no	15	23,3333	6,97871	0,046
	si	25	22,6880	20,48089	

Tabla 18: prueba de muestras independientes. Valores electrocardiográficos. Casos y controles. No prepuberales.

La agrupación según la realización de actividad física, no reportó diferencias en ninguna variable electrocardiográfica.

	Deporte	N	Media	Desviación típ.	p
Intervalo PR	no	24	,13667	,022411	0,989
	si	71	,13679	,020013	
QT corregido	no	24	,39125	,021939	0,706
	si	71	,39307	,019843	
Intervalo ST	no	23	,2926	,04180	0,460
	si	71	,3004	,04458	
Eje QRS	no	24	67,25	25,099	0,670
	si	71	70,24	30,911	
Eje onda P	no	22	43,68	15,758	0,060
	si	69	35,39	22,288	
Eje onda T	no	23	38,91	20,047	0,051
	si	71	46,23	13,681	
Qrst	no	23	28,6522	29,64427	0,525
	si	71	24,0141	31,67446	
Sokolow	no	24	23,4375	20,91510	0,636
	si	70	20,7057	6,63620	

Tabla 14: prueba de muestras independientes. Valores electrocardiográficos. Práctica o no de deporte, con independencia de ser o no diabéticos.

	Deporte	N	Media	Desviación típ.	p
Intervalo PR	no	9	,13800	,025729	0,457
	si	35	,13120	,023845	
QT corregido	no	9	,39456	,014968	0,720
	si	35	,39234	,020348	
Intervalo ST	no	8	,2950	,05099	0,363
	si	35	,2751	,06981	
Eje QRS	no	9	71,33	17,000	0,866
	si	35	70,00	32,079	
Eje onda P	no	8	34,63	29,947	0,664
	si	32	38,84	22,915	
Eje onda T	no	8	50,13	14,227	0,656
	si	34	47,88	12,375	
EjeQRST	no	8	22,63	22,181	0,913
	si	34	21,53	35,133	
Sokolow	no	9	19,944	7,7518	0,485
	si	34	22,800	18,0871	

Tabla 19: prueba de muestras independientes. Valores electrocardiográficos. Práctica o no de deporte. Diabéticos.

	Deporte	N	Media	Desviación típ.	p
Intervalo PR	no	12	,13817	,013469	0,628
	si	40	,14050	,017221	
QT corregido	no	12	,39300	,024958	0,823
	si	40	,39138	,021008	
Intervalo ST	no	12	,2942	,03679	0,084
	si	40	,3135	,03223	
Eje QRS	no	12	64,00	31,089	0,492
	si	40	70,78	29,331	
Eje onda P	no	12	41,50	13,420	0,243
	si	39	35,51	19,956	
Eje onda T	no	12	32,58	22,496	0,065
	si	40	41,93	14,743	
EjeQRST	no	12	31,4167	34,20914	0,645
	si	40	26,8500	28,55633	
Sokolow	no	12	19,3333	4,94669	0,414
	si	40	20,8100	6,67624	

Tabla 20: prueba de muestras independientes. Valores electrocardiográficos. Práctica o no de deporte. Controles.

## 9.- Ecocardiograma

### Función diastólica

De todos los parámetros relacionados con la función diastólica, incluido el estudio por subgrupos según estadio puberal o según práctica de deporte, sólo un de ellos mostró diferencias estadísticamente significativas (Tabla 21):

- El índice E/E' ( $p=0,017$  y  $p=0,048$ ), fue mayor en los pacientes diabéticos. Esta diferencia, se mantiene en todas las valoraciones por subgrupos. El índice también fue mayor en los pacientes que realizaban deporte frente a los que no lo realizaban, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, y con diferencias entre las medias de escaso rango (Tablas 21-25).

No se observó una inversión de los índices E/A o E'/A' en ninguno de los participantes, ni estadios de disfunción diastólica más severos, por lo que se ha considerado una evolución lineal para su valoración.

	Diabéticos	N	Media	Desviación tít.	p	
MOMENTO 1	E/Az	No	52	,0521	,81115	0,444
		Si	43	-,1695	,72845	
	E'/A'	No	53	2,5639	,70296	0,988
		Si	44	2,5320	,60691	
	TAPSEZ	No	53	1,1257	1,82441	0,263
		Si	42	1,8133	2,26742	
	E/E'	No	53	6,2961	1,31647	0,017
		Si	42	6,7801	1,917	
TRI1	No	53	59,9623	10,34773	0,563	
	Si	44	61,3409	13,06325		
MOMENTO 2	E/Az	No	48	,1277	,64608	0,444
		Si	44	-,0200	,75058	
	E'/A'	no	48	2,5714	,64996	0,944
		si	44	2,6321	,83501	
	TAPSEz	no	49	1,5212	1,61792	0,333
		si	42	1,8774	1,83854	
	E/E'	no	48	6,4028	1,72640	0,048
		si	44	6,5249	1,98370	
TRI	no	49	60,5102	12,97453	0,150	
	Si	44	65,6818	20,82236		

Tabla 21: prueba de muestras independientes. Valores ecocardiográficos de función diastólica. . Casos y controles. Momentos 1 y 2.

	Diabéticos		N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	E/E'	no	38	6,2961	1,40449	0,048
		si	16	6,8415	,90505	
MOMENTO 2	E/E'	no	34	6,4045	1,19503	0,042
		si	16	6,6352	,86177	

Tabla 22: prueba de muestras independientes. Valores del índice E/E'. Casos y controles. Prepuberales. Momentos 1 y 2.

	Diabéticos		N	Media	Desviación típ.	P
MOMENTO 1	E/E'	no	15	6,3430	1,06212	0,024
		si	26	6,5555	2,34821	
MOMENTO 2	E/E'	no	14	6,2559	2,65661	0,042
		si	26	6,0645	2,44425	

Tabla 23: prueba de muestras independientes. Valores del índice E/E'. Casos y controles. No prepuberales. Momentos 1 y 2.

	Deporte		N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	E/E'	Sí	12	7,2531	2,95494	0,069
		No	31	5,9117	1,21790	
MOMENTO 2	E/E'	Sí	12	7,1507	3,22255	0,149
		No	31	6,9781	1,23355	

Tabla 24: prueba de muestras independientes. Valores del índice E/E'. Práctica o no de deporte. Diabéticos. Momentos 1 y 2.

	Deporte1		N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	E/E'	no	12	6,4223	1,28072	0,220
		si	40	6,9532	1,30274	
MOMENTO 2	E/E'	no	12	6,2775	1,94967	0,607
		si	36	6,5780	1,66867	

Tabla 25: prueba de muestras independientes. Valores del índice E/E'. Práctica o no de deporte. Controles. Momentos 1 y 2.

## Función sistólica

El estudio de la función sistólica, es en general muy similar entre diabéticos y controles, con alguna variables estadísticamente significativas, según los subgrupos comparados y el momento del estudio (Tablas 26-30):

- FA y onda E': no se encontraron diferencias en ningún caso.
- MAPSE: se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,027$ ) entre los sujetos que realizaban o no deporte, en el momento 2, independientemente de ser o no diabéticos (Tabla 30). En el resto de subgrupos no se encontró diferencia.
- S': presentó una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,013$  y  $p=0,023$ ) entre pacientes sanos según practicasen o no deporte, no encontrándose diferencias entre otros subgrupos (Tabla 30). Al comparar casos y controles, observamos que la media del z-score de la S' en DM1 es mayor que en pacientes sanos (Tablas 26-28), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

	Diabéticos		N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	FA	no	53	36,64	3,937	0,211
		si	42	35,76	4,853	
	MAPSEZ	no	51	,7918	1,86792	0,062
		si	43	1,9791	3,38610	
	E'Z	no	53	-,5289	,62620	0,101
		si	42	-,3560	,66095	
	S'z	no	38	-,4445	,76599	0,464
		si	33	-,4788	,82673	
MOMENTO 2	FA2	no	46	37,6304	3,60468	0,480
		si	44	37,1591	4,30221	
	MAPSE2Z	no	49	1,1424	1,76545	0,168
		si	43	1,7981	2,33135	
	E'Z	no	49	-,3602	,43506	0,101
		si	44	-,2495	,54051	
	S'z	no	47	-,7134	,75655	0,626
		si	36	-,6025	,78216	

Tabla 26: prueba de muestras independientes. Valores ecocardiográficos de función sistólica. Casos y controles. Momentos 1 y 2.

	Diabéticos		N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	FA	no	38	36,42	3,950	0,314
		si	15	35,20	3,913	
	MAPSEZ	no	36	,4911	1,94531	0,656
		si	16	,7950	2,84904	
	E'Z	no	38	-,3692	,57577	0,051
		si	15	-,0867	,40332	
	S'Z	no	27	-,4181	,64734	0,210
si		12	-,0883	,93829		
MOMENTO 2	FA	no	32	37,5625	3,43546	0,458
		si	16	36,6875	4,49768	
	MAPSE2	no	34	13,8971	2,29221	0,576
		si	15	14,3333	2,92567	
	E'Z	no	35	-,2666	,29073	0,219
		si	16	-,1344	,46039	
	S'z	no	33	-,5855	,65599	0,791
		si	13	-,5308	,53328	

Tabla 27: prueba de muestras independientes. Valores ecocardiográficos de función sistólica. Casos y controles. Prepuberales. Momentos 1 y 2.

	Diabéticos		N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	FA	no	15	37,20	3,986	0,436
		si	25	35,92	5,469	
	MAPSEZ	no	15	1,5133	1,48672	0,224
		si	25	2,5144	3,56314	
	E'Z	no	15	-,9333	,57954	0,075
		si	25	-,5500	,72658	
	S'Z	no	11	-,5091	1,03678	0,583
si		19	-,6842	,69122		
MOMENTO 2	FA	no	14	37,7857	4,09838	0,681
		si	26	37,2308	4,00308	
	MAPSEZ	no	14	2,1243	1,52435	0,982
		si	26	2,1100	2,40496	
	E'Z	no	14	-,5943	,62865	0,167
		si	26	-,3088	,60113	
	S'z	no	14	-1,0150	,90914	0,251
		si	21	-,6424	,93940	

Tabla 28: prueba de muestras independientes. Valores ecocardiográficos de función sistólica. Casos y controles. No prepuberales. Momentos 1 y 2.

	Deporte		N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	FA	No	11	36,18	4,535	0,789
		Sí	30	35,73	5,065	
	MAPSEZ	No	12	1,8967	3,98859	0,968
		Sí	30	1,9497	3,23212	
	E'Z	No	11	-,5818	,73596	0,165
		Sí	30	-,2550	,62510	
	S'z	No	7	-,6729	,62532	0,363
Sí		25	-,3956	,87959		
MOMENTO 2	FA	No	12	36,4167	4,03301	0,500
		Sí	31	37,3871	4,49205	
	MAPSEZ	No	11	1,1018	2,58199	0,309
		Sí	31	1,9290	2,18154	
	E'Z	No	12	-,3650	,72907	0,407
		Sí	31	-,2087	,46510	
	S'z	No	9	-,5700	,56456	0,983
		Sí	26	-,5754	,84471	

Tabla 29: prueba de muestras independientes. Valores ecocardiográficos de función sistólica. Práctica deportiva. Diabéticos. Momentos 1 y 2.

	Deporte		N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	FA	no	12	36,58	4,209	0,945
		si	40	36,68	3,957	
	MAPSEZ	no	12	,5483	1,54140	0,065
		si	39	,8667	1,96945	
	E'Z	no	12	-,3675	,84711	0,233
		si	40	-,6080	,51699	
	S'z	no	10	,0630	,82263	0,013
si		28	-,6257	,67009		
MOMENTO 2	FA	no	12	37,9167	4,39955	0,753
		Si	34	37,5294	3,35058	
	MAPSEZ	no	12	,1717	1,86151	0,027
		si	37	1,4573	1,63734	
	E'Z	no	12	-,3900	,46307	0,788
		si	37	-,3505	,43180	
	S'z	no	12	-,5250	,74970	0,023
		si	35	-,7780	,75876	

Tabla 30: prueba de muestras independientes. Valores ecocardiográficos de función sistólica. Práctica deportiva. Controles. Momentos 1 y 2.

## Función global

El índice de Tei, mostraba valores más altos entre los pacientes con DM1, aunque, sin significación estadística, en las comparaciones de grupos y subgrupos. (Tablas 31-35).

		Diabéticos	N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	Tei	no	52	,5230	,11496	0,209
		si	32	,5612	,16133	
MOMENTO 2	Tei	no	49	,5103	,13970	0,385
		si	44	,5345	,12623	

Tabla 31: prueba de muestras independientes. Valores ecocardiográficos de función global. Casos y controles. Momentos 1 y 2.

		Diabéticos	N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	Tei	no	37	,4933	,10003	0,119
		si	13	,5577	,18245	
MOMENTO 2	Tei	no	35	,4976	,13382	0,987
		si	16	,4982	,10425	

Tabla 32: prueba de muestras independientes. Valores ecocardiográficos de función global. Casos y controles. Prepuberales. Momentos 1 y 2.

		Diabéticos	N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	Tei	no	15	,5962	,11975	0,464
		si	18	,5608	,15426	
MOMENTO 2	Tei	no	14	,5420	,15398	0,647
		si	26	,5638	,13592	

Tabla 33: prueba de muestras independientes. Valores ecocardiográficos de función global. Casos y controles. No prepuberales. Momentos 1 y 2.

		Deporte	N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	Tei	No	8	,5078	,08532	0,144
		Si	24	,5789	,17761	
MOMENTO 2	Tei	No	12	,5316	,09711	0,973
		Si	31	,5304	,13588	

Tabla 34: prueba de muestras independientes. Valores ecocardiográficos de función global. Práctica deportiva. Diabéticos. Momentos 1 y 2.

		Deporte	N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	Tei	no	12	,4785	,07238	0,151
		si	40	,5363	,12254	
MOMENTO 2	Tei	no	12	,4950	,17116	0,666
		si	37	,5153	,13026	

Tabla 35: prueba de muestras independientes. Valores ecocardiográficos de función global. Práctica deportiva. Controles. Momentos 1 y 2.

## 10.- Elasticidad aórtica

Los diámetros aórticos en sístole y diástole, y la velocidad aórtica, no fueron discordantes entre casos y controles. La diferencia entre los diámetros, sin embargo, sí que fue estadísticamente significativa, a lo largo del estudio ( $p=0,021$  y  $p=0,024$ ) (Tabla 36).

Se observó a través de los distintos índices que los pacientes diabéticos tenían una mayor rigidez aórtica en los diabéticos ( $p=0,009$  y  $p=0,0026$ ), una menor distensibilidad ( $p=0,001$  y  $p=0,021$ ), menor elasticidad ( $p=0,001$  y  $p=0,012$ ), y menor tensión ( $p=0,039$  y  $p=0,007$ ) (Tabla 36).

Estas diferencias se mantienen en el análisis entre los subgrupos de estadio puberal. Entre los pacientes no prepuberales, esa tendencia en los índices se mantiene aunque los resultados no son estadísticamente significativos (Tabla 37 y 38).

La comparación entre grupos y subgrupos, según practiquen o no deporte, no muestra resultados estadísticamente significativos, pero sí una tendencia con la actividad física a mayor elasticidad, mayor distensibilidad, menor rigidez y mayor tensión aórtica (Tablas 39 y 40).

		Diabéticos	N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	DAo sístole	no	52	18,8269	3,55197	0,483
		si	44	19,3295	3,53873	
	DAo diástole	no	52	15,6404	3,58719	0,122
		si	44	16,6545	3,20025	
	Diferencia diámetros	no	52	3,1769	1,11066	0,021
		si	43	2,6791	1,05572	
	Tension Ao	no	52	,21558	,094192	0,039
		si	42	,16699	,068978	
	Distensibilidad Ao	no	51	,010694	,0057045	0,001
		si	42	,007197	,0040963	
	Módulo Elasticidad	no	51	,010694	,0057045	0,001
		si	42	,007197	,0040963	
	RigidezAortica1	no	51	2,1934	,51186	0,009
		si	42	2,4549	,40733	
Velocidad Ao	no	53	1,2613	,18851	0,05	
	si	40	1,3013	,20665		
MOMENTO 2	DAo sístole	no	49	20,1020	3,45655	0,811
		si	42	19,9167	3,03419	
	DAo diástole	no	49	16,9959	3,37898	0,802
		si	42	17,1190	2,97102	
	Diferencia diametros	no	49	3,1061	,76360	0,024
		si	42	2,7976	1,18969	
	Modulo Elasticidad	no	49	0,29068	0,135573	0,012
		si	41	0,38863	0,221449	
	Tension Ao	no	49	,190732	,0670892	0,007
		si	42	,170143	,0868038	
	Distensibilidad Ao	no	49	,008509	,0040698	0,021
		si	41	,006710	,0035899	
	RigidezAortica2	no	49	2,329356	,3696342	0,026
		si	41	2,529118	,4698725	
Velocidad Ao	no	49	1,2794	,15328	0,33	
	si	41	1,3412	,15723		

Tabla 36: prueba de muestras independientes. Valores ecocardiográficos aórticos. Casos y controles. Momentos 1 y 2.

	Diabéticos	N	Media	Desviación típ.	p	
MOMENTO 1	DAo sístole	no	37	17,5811	3,18528	0,383
		si	16	16,7813	2,94940	
	DAo diástole	no	37	14,3514	3,03650	0,904
		si	16	14,2500	2,68949	
	Diferencia Diametros	no	37	3,2162	1,03105	0,028
		si	16	2,5313	,93930	
	Tension Ao	no	37	,23261	,087811	0,039
		si	15	,19009	,075124	
	Distensibilidad Ao	no	36	,012511	,0054323	0,041
		si	15	,009532	,0054294	
	Módulo Elasticidad	no	36	,012511	,0054323	0,041
		si	15	,009532	,0054294	
	RigidezAortica1	no	36	2,0448	,38825	0,042
		si	15	2,2993	,41920	
Velocidad máxima Ao	no	38	1,2453	,19153	0,719	
	si	15	1,2653	,17679		
MOMENTO 2	DAo sístole	no	35	18,8429	3,08166	0,306
		si	15	17,9333	2,71153	
	DAo diástole	no	35	15,7086	2,97375	0,873
		si	15	15,5667	2,59716	
	Diferencia Diametros	no	35	3,1343	,83418	0,003
		si	15	2,3667	,66726	
	Modulo Elasticidad	no	35	0,23587	0,95070	0,002
		si	15	0,34609	0,133474	
	Distensibilidad Ao	no	35	,009892	,0039644	0,006
		si	15	,006782	,0031946	
	Tension Ao	no	35	,206781	,0715542	0,007
		si	15	,155782	,0501349	
	RigidezAortica2	no	35	2,208067	,3360963	0,004
		si	15	2,533370	,3293756	
Velocidad Ao	no	35	1,2894	,16528	0,402	
	si	14	1,3307	,14845		

Tabla 37: prueba de muestras independientes. Valores ecocardiográficos aórticos. Casos y controles. Prepuberales. Momentos 1 y 2.

		Diabéticos	N	Media	Desviación típ.	P
MOMENTO 1	DAo sístole	no	15	21,9000	2,37697	0,298
		si	26	21,0000	3,00666	
	DAo diástole	no	15	18,8200	2,81836	0,499
		si	26	18,2231	2,62485	
	Diferencia Diámetros	no	15	3,0800	1,32136	0,469
		si	25	2,7880	1,16129	
	Tension Ao	no	15	,17358	,099173	0,467
		si	25	,15366	,065213	
	Distensibilidad Ao	no	15	,006332	,0036837	0,638
		si	25	,005871	,0024702	
	Módulo Elasticidad	no	15	,006332	,0036837	0,638
		si	25	,005871	,0024702	
	RigidezAortica1	no	15	2,5499	,60497	0,987
		si	25	2,7470	,39609	
Velocidad Ao	no	15	1,3020	,18044	0,864	
	si	24	1,3129	,22247		
MOMENTO 2	DAo sístole	no	14	23,2500	2,08244	0,316
		si	25	21,1400	2,71769	
	DAo diástole	no	14	20,2143	1,84718	0,371
		si	25	18,2000	2,82843	
	Diferencia Diámetros	no	14	3,0357	,57057	0,790
		si	25	2,9400	1,26095	
	Modulo Elasticidad	no	14	0,42779	0,126142	0,988
		si	24	0,46673	0,262895	
	Velocidad Ao	no	14	,005051	,0014214	0,118
		si	24	,006414	,0037219	
	Tensión Ao	no	14	,180610	,0283046	0,358
		si	25	,169168	,0920805	
	RigidezAortica2	no	14	2,632579	,2653655	0,687
		si	24	2,759996	,5248421	
Velocidad Ao	no	14	1,2543	,11979	0,091	
	si	25	1,3340	,16389		

Tabla 40: prueba de muestras independientes. Valores ecocardiográficos aórticos. Casos y controles. No Prepuberales. Momentos 1 y 2.

		Deporte	N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	DAo sístole	no	24	18,2917	4,03764	0,248
		si	70	19,2357	3,20181	
	DAo diástole	no	24	15,7500	4,32887	0,610
		si	70	16,1586	2,98540	
	Diferencia Diámetros	no	24	2,5417	1,16951	0,042
		si	69	3,0783	1,07003	
	Tensión Ao	no	23	,18537	,111531	0,599
		si	69	,19657	,079008	
	Distensibilidad Ao	no	23	,007791	,0077834	0,507
		si	69	,008932	,0042744	
	Modulo Elasticidad	no	23	,009791	,0077834	0,507
		si	69	,008932	,0042744	
	RigidezAortica1	no	23	2,4375	,69648	0,150
		si	69	2,2688	,38943	
Velocidad Ao	no	24	1,2563	,23183	0,510	
	si	67	1,2876	,18632		
MOMENTO 2	DAo sístole	no	23	19,6304	3,56822	0,596
		si	67	20,0448	3,06339	
	DAo diástole	no	23	16,8696	3,48770	0,851
		si	67	17,0119	2,99881	
	Diferencia Diámetros	no	23	2,7609	,82393	0,210
		si	67	3,0328	1,04423	
	Modulo Elasticidad	no	22	0,34223	0,143910	0,803
		si	67	0,36243	0,199232	
	Distensibilidad Ao	no	22	,007144	,0036497	0,415
		si	67	,007904	,0040597	
	Tensión Ao	no	23	,170367	,0645582	0,412
		si	67	,185798	,0812404	
	RigidezAortica2	no	22	2,454794	,3543192	0,659
		si	67	2,405165	,4528434	
Velocidad Ao	no	22	1,2845	,12478	0,377	
	si	67	1,3145	,16780		

Tabla 39: prueba de muestras independientes. Valores ecocardiográficos aórticos. Práctica deportiva con independencia de ser o no diabéticos. Momentos 1 y 2.

	Deporte		N	Media	Desviación típ.	p
MOMENTO 1	DAo sístole	No	12	18,0833	3,62963	0,202
		Si	31	19,5323	3,15419	
	DAo diástole	No	12	15,8333	3,76185	0,387
		Si	31	16,7355	2,72318	
	Diferencia Diámetros	No	12	2,2500	1,05529	0,121
		Si	30	2,8067	1,01910	
	Tensión Ao	No	11	,16248	,101044	0,805
		Si	30	,16866	,056529	
	Distensibilidad Ao	No	11	,008411	,0068122	0,271
		Si	30	,006786	,0026366	
	Modulo Elasticidad	No	11	,008411	,0068122	0,271
		Si	30	,006786	,0026366	
	RigidezAortica1	No	11	2,5039	,60424	0,66
		Si	30	2,4401	,32743	
Velocidad Ao	No	12	1,2983	,27485	0,937	
	Si	27	1,3059	,17818		
MOMENTO 2	D Ao sístole	No	11	19,2273	3,72400	0,490
		Si	30	19,9333	2,51456	
	Diferencia Diámetros	No	11	2,5455	,82020	0,336
		Si	30	2,8833	1,31754	
	D Ao diástole	No	11	16,6818	3,72339	0,714
		Si	30	17,0500	2,44720	
	Modulo Elasticidad	No	10	376,8900	163,87427	0,816
		Si	30	392,9726	243,38097	
	Distensibilidad Ao	No	10	,006418	,0033493	0,734
		Si	30	,006854	,0037651	
	Tensión Ao	No	11	,160433	,0642900	0,575
		Si	30	,175208	,0953675	
	RigidezAortica	No	10	2,513644	,3892618	0,932
		Si	30	2,529221	,5065804	
Velocidad Ao	No	10	1,2780	,13011	0,115	
	Si	30	1,3620	,16437		

Tabla 40: prueba de muestras independientes. Valores ecocardiográficos aórticos. Práctica deportiva diabéticos. Momentos 1 y 2.

## 11. Correlaciones

Las correlaciones se han calculado para los pacientes diabéticos. Se consideran significativas aquellas con  $p < 0,05$ , tanto en el momento 1 como 2.

### Valores antropométricos

Se ha encontrado una asociación lineal significativa ( $p = 0,028$ ) entre la presencia de DM1 y el IMC de manera inversamente proporcional.

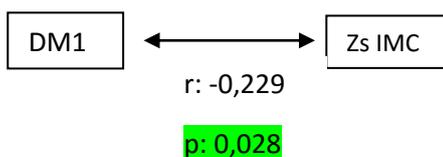
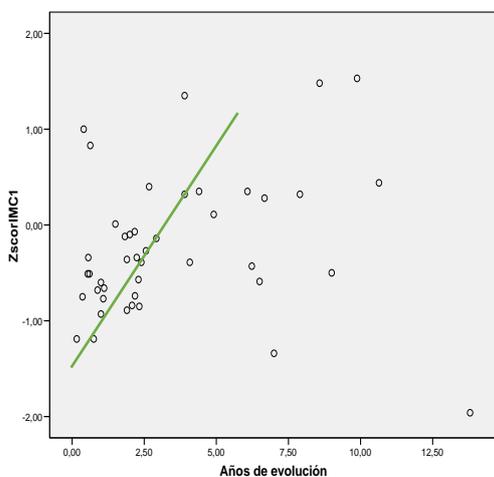


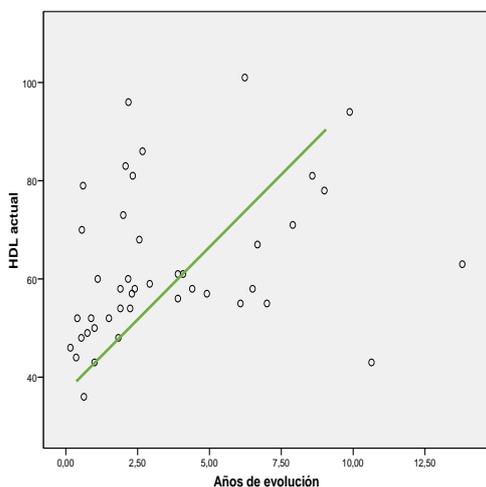
Gráfico 13: Correlación padecer DM1 y Zscore IMC.

Encontramos relación directa entre los años de evolución de la DM1, y el IMC y los niveles de colesterol HDL.



r: 0,325 p= 0,031

Gráfico 14: Correlación años de evolución de la DM1 y Zscore IMC.

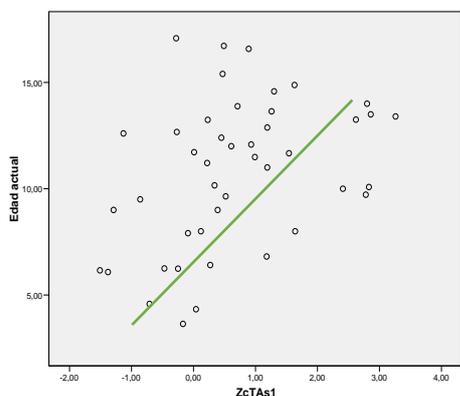


r: 0,207 p= 0,045

Gráfico 15: Correlación años de evolución de la DM1 y los niveles de colesterol HDL.

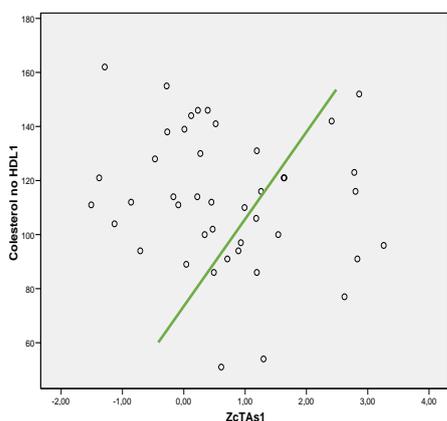
## Tensión arterial

En lo referente a valores de la TAS, encontramos relación lineal significativa, de manera directa con la edad, los niveles de colesterol no HDL, el cociente albumina/creatina en orina y con el hecho de haber iniciado la pubertad.



$r: 0,263$   $p= 0,010$

Gráfico 16: Correlación Zscore TAS y Edad. Diabéticos.



$r: 0,437$   $p= 0,03$

Gráfico 17: Correlación Zscore TAS y Colesterol no HDL.

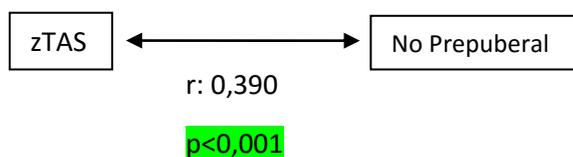
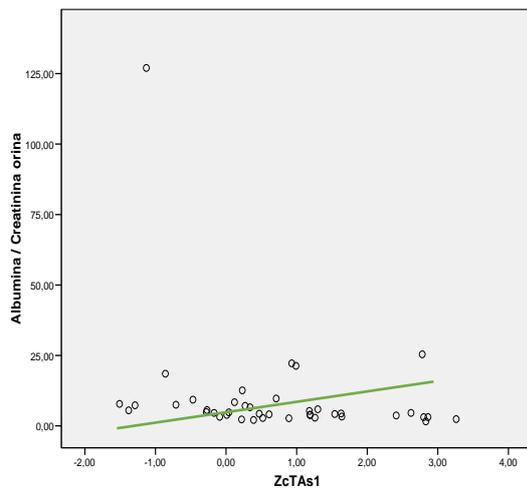


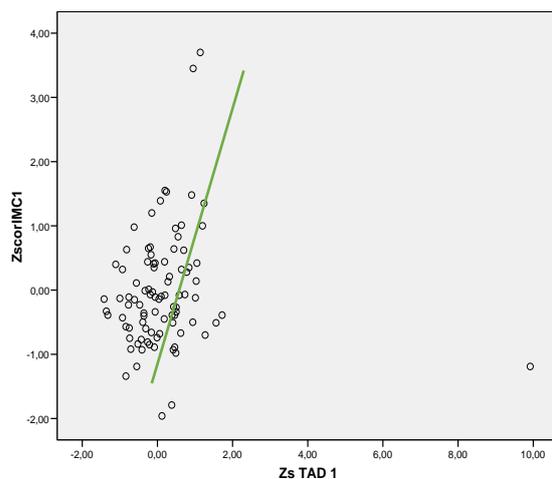
Gráfico 18: Correlación padecer Zscore TAS y estadio prepuberal. Diabéticos.



r: 0,447 **p= 0,03**

Gráfico 19: Correlación Z score TAS e Índice albúmina-creatinina. Diabéticos.

En cuanto a la TAD, observamos relación lineal significativa con el IMC, e inversa con la realización de deporte.



r: 0,209 **p=0,045**

Gráfico 20: Correlación Z score TAD Y Z score IMC. Diabéticos.

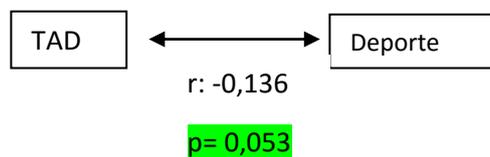
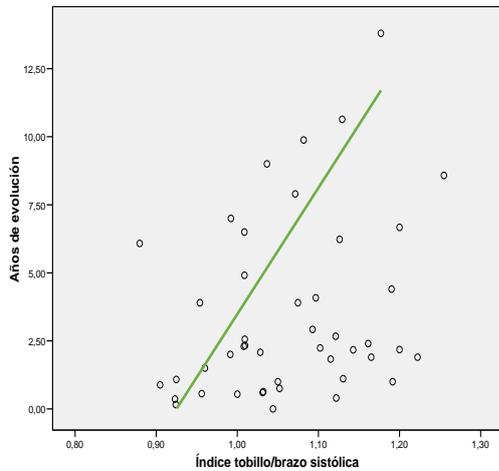


Gráfico 21: Correlación Z score TAS y práctica deportiva. Diabéticos

El ITB se relacionó de forma directa con los años de evolución de la DM1.

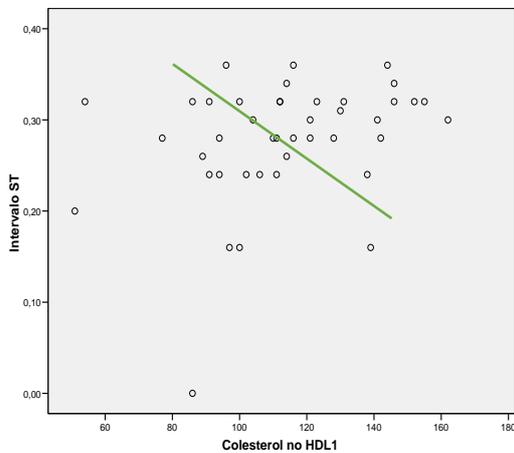


r: 0,292 p= 0,042

Gráfico 21: Correlación Índice tobillo-brazo y años de evolución de la enfermedad. Diabéticos

## Electrocardiograma

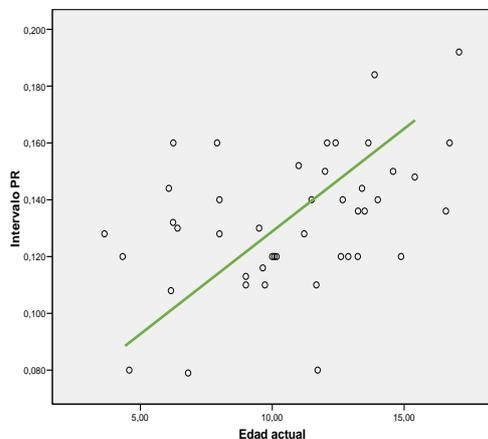
Los niveles de colesterol no HDL, se relacionan de manera significativa e inversa con la duración del intervalo con ST.



r: - 0,301 p= 0,045

Gráfico 22: Correlación niveles de colesterol no HDL y longitud del intervalo ST, para toda la muestra

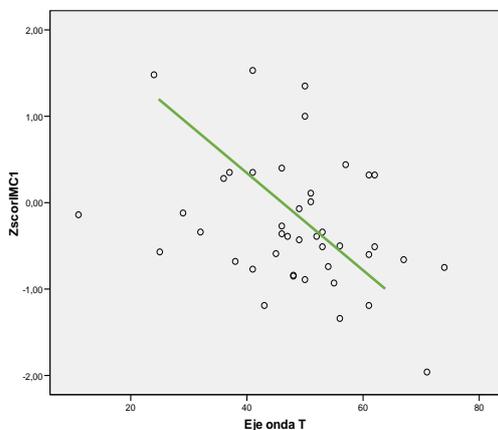
La edad de los pacientes se relaciona estadísticamente significativo y de forma directa con la duración del intervalo PR.



$r: 0,333$   $p= 0,001$

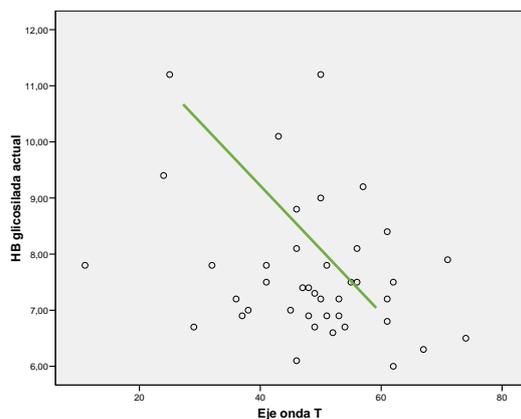
Gráfico 23: Correlación Edad actual e intervalo PR, para toda la muestra

El eje de la Onda T se relaciona de manera significativa, inversamente con el IMC y los valores de HbAc1, en los pacientes con DM1. Se ha calculado una relación lineal puesto que todos los participantes tenían un eje de la onda T entre 0 y 90°.



$r: -0,240$   $p= 0,023$

Gráfico 24: Correlación grados del eje de la onda T y Z score de IMC. Diabéticos.

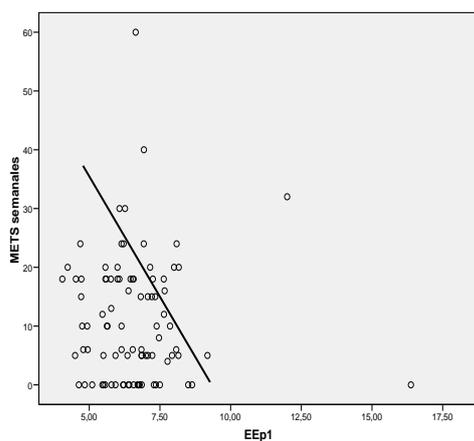


$r: -0,265$   $p= 0,041$

Gráfico 25: Correlación grados del eje de la onda T y valor de la HbAc1. Diabéticos.

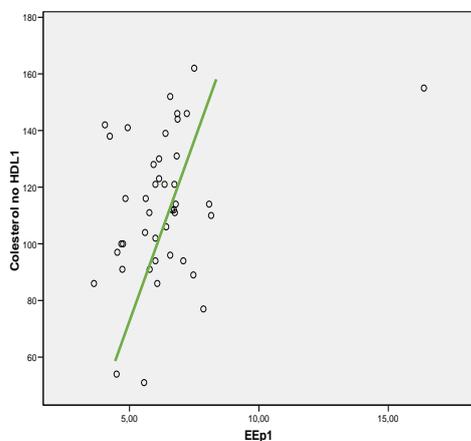
### Función cardíaca

Entre los parámetros de evaluación de la función diastólica, sólo encontramos correlaciones significativas con el índice E/E'. Encontramos correlación de manera lineal, directa, con el hecho de ser diabético y las cifras de colesterol no HDL, e inversa con los METs semanales y el hecho de practicar deporte.



$r: -0,428$   $p= 0,005$

Gráfico 26: Correlación Índice E/E' y METs semanales. Diabéticos



$r: 0,285$   $p= 0,044$

Gráfico 27: Correlación Índice E/E' y niveles de colesterol no HDL. Diabéticos

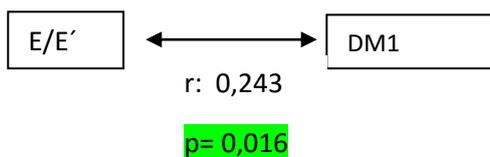


Gráfico 28: Correlación Índice E/E' y padecer DM1.

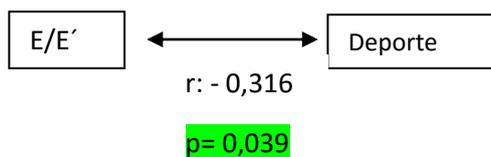
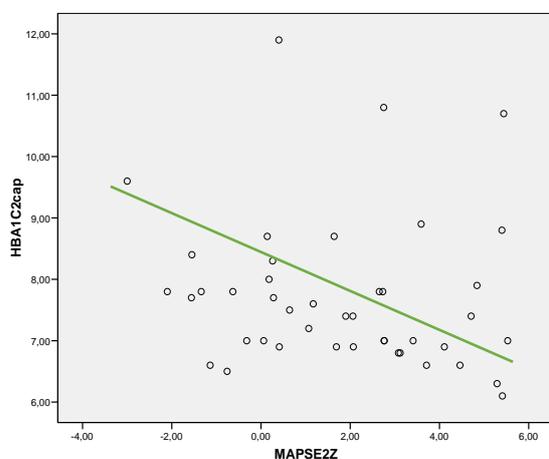


Gráfico 29: Correlación Índice E/E' y practicar deporte. Diabéticos

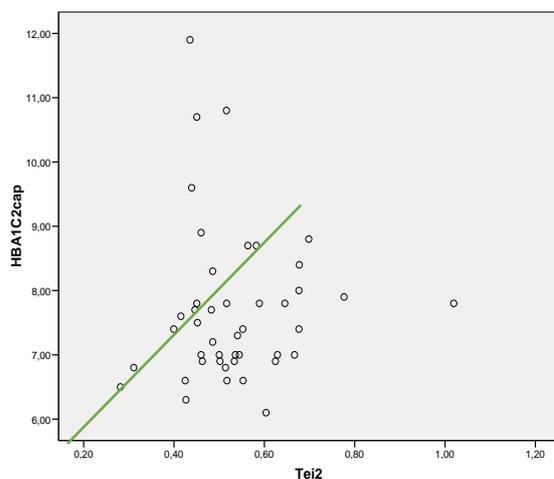
En lo referente a función sistólica, el MAPSE guarda una relación inversa significativa con la HbAc1.



$r: -0,287$   $p= 0,046$

Gráfico 30: Correlación MAPSE y HbAc1. Diabéticos

El índice de Tei, también muestra una relación significativa y directa con los niveles de HbAc1.

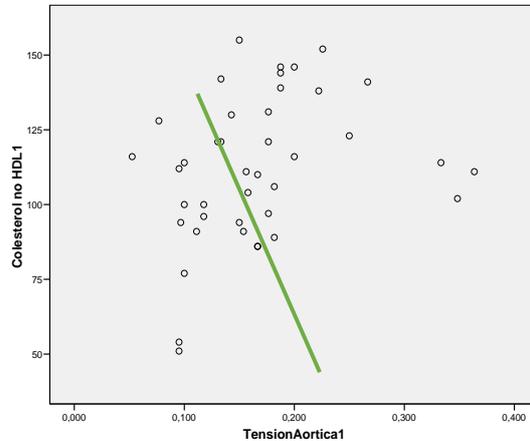


$r: 0,491$ ,  $p= 0,005$

Gráfico 31: Correlación Índice de Tei y HbAc1. Diabéticos

### Estudio aórtico

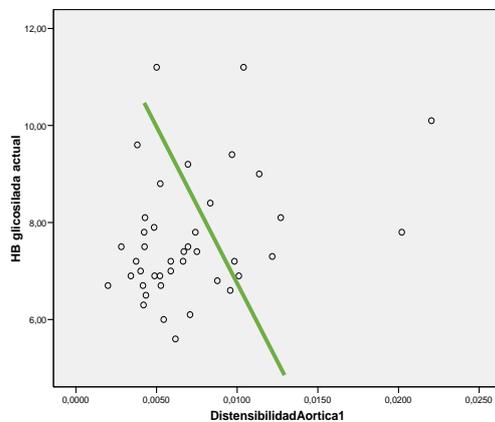
La Tensión aórtica, se relaciona de manera inversa con los niveles de colesterol no HDL.



$r: -0,294$   $p= 0,048$

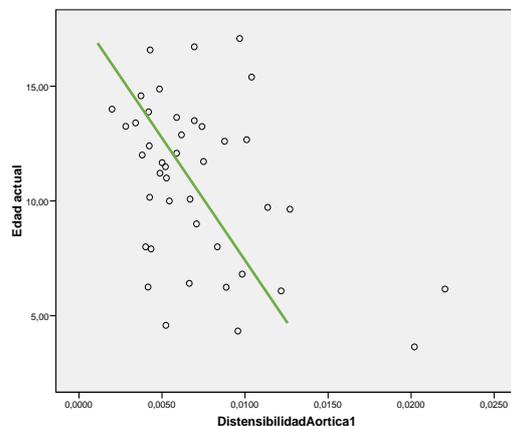
Gráfico 32: Correlación Tensión aórtica y niveles de colesterol no HDL. Diabéticos

Los índices de elasticidad y distensibilidad, guardan relación inversa con el hecho de padecer DM1, la edad de los pacientes y los niveles HbAc1.



$r: -0,207$   $p= 0,045$

Gráfico 33: Correlación Distensibilidad aórtica y niveles de HbAc1. Diabéticos

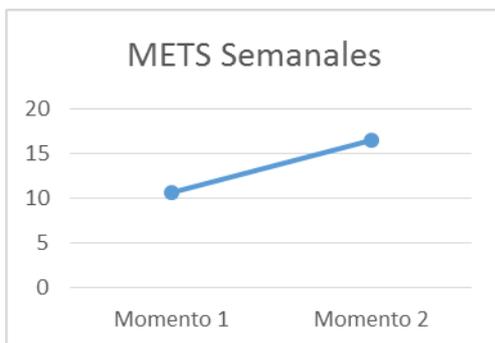


$r: -0,227$   $p= 0,034$

Gráfico 34: Correlación Distensibilidad aórtica y edad actual. Diabéticos

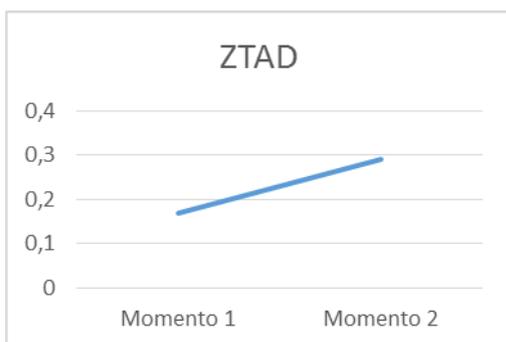
## 12. Estudio de variables relacionadas

Comparando los resultados obtenidos en el momento 1 y 2 sólo se encontró entre los diabéticos una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de METS semanales, Zscore de TAD y módulo de elasticidad. (Tabla 35-37).



(t(40): -3,036, p<0,05)

Gráfico 35: Comparación de los METS semanales entre el momento 1 y 2. Diabéticos



(t(42): 2,179, p<0,05)

Gráfico 36: Comparación de la TAD medida en Z score, entre el momento 1 y 2. Diabéticos



(t(38): -10,472, p<0,05)

Gráfico 37: Comparación del módulo de elasticidad, entre el momento 1 y 2. Diabéticos

En los controles, además de diferencias estadísticamente significativas entre estos parámetros, las encontramos también entre la FC y el z-score de IMC que fueron menores en el momento 2 (Gráficos 38-42).

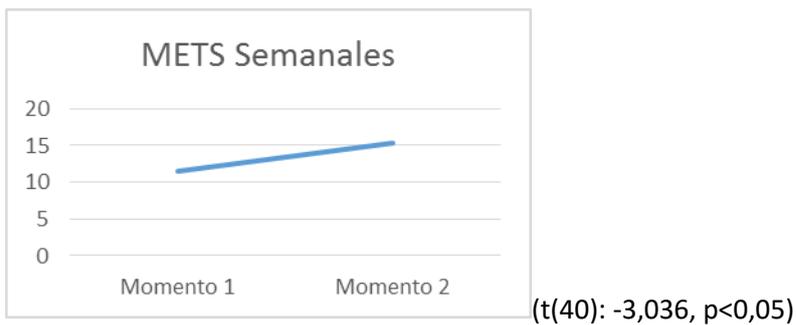


Gráfico 38: Comparación de los METS semanales entre el momento 1 y 2. Controles.

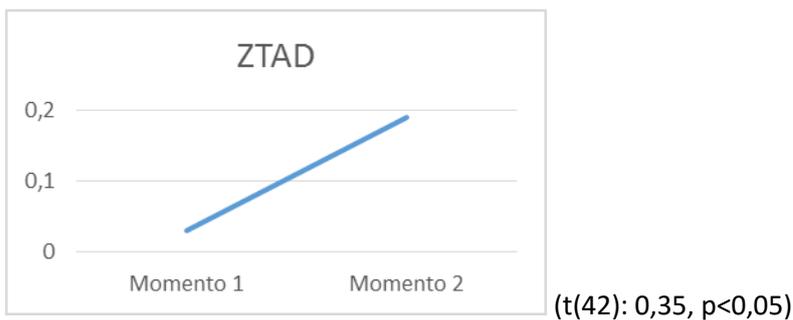


Gráfico 39: Comparación de la TAD medida en Z score, entre el momento 1 y 2. Controles

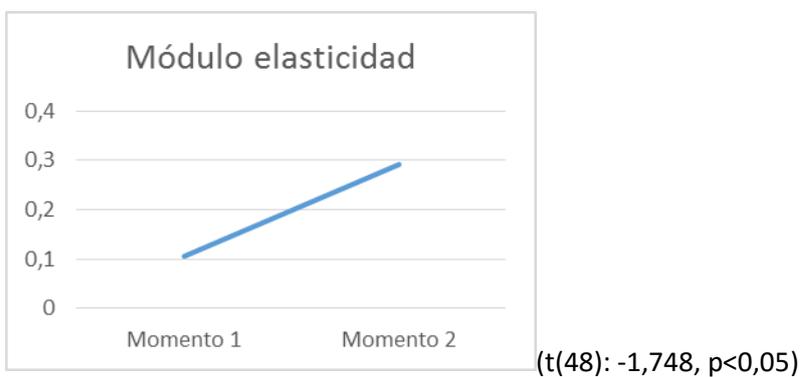


Gráfico 40: Comparación del módulo de elasticidad, entre el momento 1 y 2. Controles



Gráfico 41: Comparación de la FC, entre el momento 1 y 2. Controles

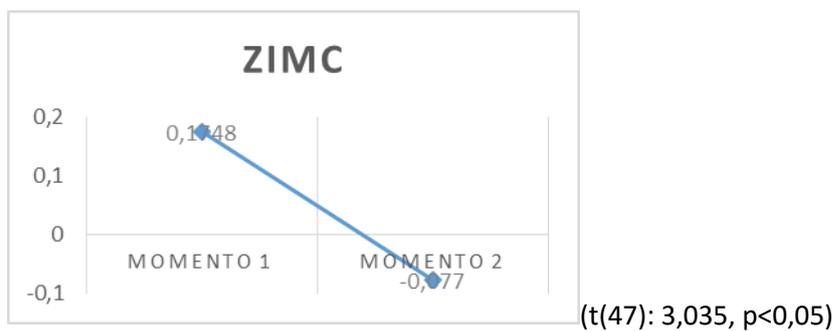


Gráfico 42: Comparación del Z score del IMC, entre el momento 1 y 2. Controles

	Media	Desv. típica	IC 95%		t	gl	Sig. (bilateral)
			Límite inferior	Límite superior			
METS semanales – METS 2 semanales	-3,830	8,926	-6,450	-1,209	-2,942	46	,005
Fc 1 – Fc2	3,551	8,744	1,039	6,063	2,843	48	,007
ZsTAS1 – ZsTA2	-,05188	,80079	-,28440	,18065	-,449	47	,656
ZsTAD 1 – ZsTAD2	,22898	,74036	,01632	,44164	2,165	48	,035
Índice tobillo/brazo sistólica – Índice tobillo brazo sistólica2	-,03220	,12345	-,06766	,00326	-1,826	48	,074
EEp1 – EEp2	,32963	1,96637	-,24134	,90061	1,161	47	,251
Sprima1z – Sprima2z	,17211	,55617	-,01070	,35492	1,908	37	,064
Tei1 – Tei2	,00677	,16982	-,04201	,05555	,279	48	,781
ModuloElasticidad1 – ModuloElasticidad2	-,0184831	,0169996	-,0233659	-,0136002	-7,611	48	,000
RigidezAortica1 – RigidezAortica2	-,1284221	,5114809	-,2753365	,0184924	-1,758	48	,085
TensionAortica1 – TensionAortica2	,0215188	,0962198	-,0061188	,0491563	1,565	48	,124
Velocidad aórtica máxima 1 – Velocidad aortica máxima 2	-,03143	,18619	-,08491	,02205	-1,182	48	,243
Zs IMC1 – Zs IMC2	,25188	,57492	,08494	,41881	3,035	47	,004

Tabla 40: Prueba t para muestras relacionadas. Momento 1 y momento 2. Diabéticos

	Media	Desv. típica	IC 95%		t	gl	Sig. (bilateral)
			Límite inferior	Límite superior			
METS semanales – METS 2 semanales	-5,829	12,296	-9,710	-1,948	-3,036	40	,004
Fc 1- Fc2	1,244	8,179	-1,338	3,825	,974	40	,336
ZcTAs1 – ZsTAs2	,16140	1,22165	-,21457	,53736	,866	42	,391
Índice tobillo/brazo sistólica – Índice tobillo brazo sistólica2	-,00898	,11669	-,04489	,02693	-,505	42	,616
EEp1 – EEp2	-,14377	1,27994	-,53291	,24536	-,745	43	,460
Sprima1z – Sprima2z	,10727	,94126	-,22648	,44103	,655	32	,517
HBA1C1- HBA1C2	-,08372	1,12333	-,42943	,26199	-,489	42	,628
Colesterol no HDL1 – Colesterol no HDL 2	-2,349	20,679	-8,713	4,015	-,745	42	,461
Albumina / Creatinina orina 1- Albumina / creatinina orina 2	-1,24000	26,01415	-9,55973	7,07973	-,301	39	,765
ModuloElasticidad1 – ModuloElasticidad2	-,0271196	,0161727	-,0323622	-,0218771	-10,472	38	,000
RigidezAortica1 – RigidezAortica2	-,0629474	,5415076	-,2384839	,1125890	-,726	38	,472
Velocidad aórtica máxima 1 – Velocidad aortica máxima2	-,04297	,16275	-,09724	,01129	-1,606	36	,117
ZsIMC1 – ZsIMC2	,02381	,33676	-,08113	,12875	,458	41	,649
Zs TAD 1 – ZsTAD2	,56930	1,71336	,04201	1,09660	2,179	42	,035

Tabla 41: Prueba t para muestras relacionadas. Momento 1 y momento 2. Controles.

### 13. Regresión lineal múltiple

#### Tensión arterial sistólica

Al realizar una regresión lineal múltiple, encontramos que al menos el 11,4% de las variaciones la TAS medida en z-scores, se debe a los valores de colesterol no HDL y la edad del sujeto ( $p=0,034$ ). Tanto el aumento de los valores de colesterol no HDL, como el aumento de edad, suponen un incremento en las cifras de TAS, de la siguiente forma:

$$\text{Zscore TAS: } 0,040 + 0,126 \cdot \text{Edad} + 0,006 \cdot \text{Colesterol no HDL}$$

#### Regresión lineal múltiple:

**Variable dependiente:** Tensión arterial sistólica.

**Variables predictoras:** Colesterol no HDL.  
Edad.

Estimación del coeficiente de determinación para este modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,395(a)	,156	<b>.114</b>	1,15320

Análisis de la varianza del test global para el modelo (ANOVA):

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	9,822	2	4,911	3,693	<b>.034(a)</b>
	Residual	53,195	40	1,330		
	Total	63,017	42			

Estimadores, intervalos y test para cada uno de los parámetros:

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	,040	1,070		,038	,970	-2,121	2,202
Edad actual	,126	,052	,355	2,421	,020	,021	,231
Colesterol no HDL	,006	,007	-,129	,876	,386	,008	,021

Tablas 42-44: regresión lineal variable dependiente: zTAS, variables independientes: Colesterol no HDL y edad actual.

### Función diastólica

Un 10,9% de las variaciones del índice E/E', se deben a los valores de colesterol no HDL y el deporte realizado, cuantificado en METS semanales ( $p=0,045$ ). Los niveles de colesterol no HDL lo hacen de manera directa y los METS semanales de manera inversa:

Cociente E/E':  $4,194 + 0,23 \cdot \text{Colesterol no HDL} - 0,044 \cdot \text{METs semanales}$

### Regresión lineal múltiple:

**Variable dependiente:** Cociente E/E'.

**Variables predictoras:** Colesterol no HDL.  
METs semanales.

Estimación del coeficiente de determinación para este modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,393(a)	,154	,109	1,82636

Análisis de la varianza del test global para el modelo (ANOVA):

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	22,551	2	11,276	3,380	,045(a)
	Residual	123,416	37	3,336		
	Total	145,968	39			

Estimadores, intervalos y test para cada uno de los parámetros:

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	4,194	1,384		3,031	,004	1,390	6,998
	Colesterol no HDL	,023	,012	,303	2,006	,052	,000	,047
	METS semanales	-,044	,026	-,254	-1,678	,102	-,096	-,009

Tablas 45-47: regresión lineal variable dependiente: E/E', variables independientes: Colesterol no HDL y METs semanales.

### Distensibilidad aórtica

Al realizar una regresión lineal múltiple, observamos que al menos el 34,5% de las variaciones de la distensibilidad, se deben a los valores de HbAc1, los niveles de colesterol no HDL y el deporte realizado, cuantificado en METS semanales ( $p=0,001$ ). Los incrementos en la edad, el colesterol no HDL y las cifras de HbAc1 disminuyen la distensibilidad, mientras que el incremento de los METs, la aumenta:

Distensibilidad aórtica:  $- 0,004 + 0,05 \cdot \text{METS semanales} - 0,001 \cdot \text{HbAC1} - 0,005 \cdot \text{Colesterol no HDL} - 0,001 \cdot \text{Edad actual}$

### Regresión lineal múltiple:

**Variable dependiente:** Distensibilidad aórtica.

**Variabes predictoras:** Colesterol no HDL.  
METS semanales.  
HbAC1  
Edad actual

Estimación del coeficiente de determinación para este modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,645(a)	,416	,345	,0034148

Análisis de la varianza del test global para el modelo (ANOVA):

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,000	4	,000	5,870	,001(a)
	Residual	,000	33	,000		
	Total	,001	37			

Estimadores, intervalos y test para cada uno de los parámetros:

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	-,004	,005		-,791	,434	-,014	,006
	METS semanales	,005	,000	-,057	-,423	,675	,000	,000
	HbAC1	-,001	,000	,444	-3,281	,002	,001	,002
	Colesterol no HDL	-,005	,000	,294	2,174	,037	,000	,000
	Edad actual	-,001	,000	-,438	-3,222	,003	-,001	,000

Tablas 48-50: regresión lineal variable dependiente: Distensibilidad aórtica, variables independientes: Hb glicosilada, METs, Colesterol no HDL y Edad actual.

## Tensión aórtica

Las variaciones de la tensión aórtica, se deben a los valores de colesterol no HDL y el deporte realizado, cuantificado en METS semanales, al menos en un 5% ( $p=0,045$ ):

Tensión aórtica:  $0,06 - 0,001 \cdot \text{Colesterol no HDL} + 0,001 \cdot \text{METS semanales}$

## Regresión lineal múltiple:

**Variable dependiente:** Tensión aórtica.

**Variables predictoras:** Colesterol no HDL.  
METS semanales.

Estimación del coeficiente de determinación para este modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,320(a)	,102	,051	,070681

Análisis de la varianza del test global para el modelo (ANOVA):

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,020	2	,010	1,991	,042(a)
	Residual	,175	35	,005		
	Total	,195	37			

Estimadores, intervalos y test para cada uno de los parámetros:

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	,060	,055		1,079	,288	-,053	,172
	Colesterol no HDL	-,001	,000	,293	-1,821	,077	,001	,002
	METS semanales	,001	,001	,102	,634	,530	-,002	,004

Tablas 51-53: regresión lineal variable dependiente: Tensión aórtica, variables independientes: METs y Colesterol no HDL.

## DISCUSIÓN

La DM1 es una de las enfermedades crónicas más comunes en la infancia, que por su frecuencia y su cronicidad, tiene una gran importancia sociosanitaria a nivel mundial <sup>1,2</sup>. España es uno de los países mediterráneos con mayor incidencia, siendo Castilla y León, una de las comunidades autónomas más afectada por esta patología. En nuestro país la incidencia se ha mantenido estable, si bien, los debuts son cada vez más tempranos, aumentando los años de vida con diabetes, y por tanto el riesgo de desarrollar complicaciones.

Además de las complicaciones agudas, las complicaciones vasculares, suponen la causa de morbilidad más importante en los pacientes con DM1, teniendo una etiopatogenia común tanto las complicaciones micro como macrovasculares. El seguimiento rutinario incluye desde hace tiempo el cribado de las enfermedades microvasculares. Esta tesis tiene como objetivo valorar la afectación macrovascular de la enfermedad, que aunque se hace clínicamente patente en la edad adulta, comienza a desarrollarse en la infancia.

El control glucémico intensivo es la base del control diabético diario, si bien, durante el seguimiento, la HbAc1 permite evaluar el control glucémico a medio plazo. Otros parámetros que se evalúan periódicamente son el índice albúmina-creatinina, como cribado de nefropatía diabética, y el perfil lipídico.

El pilar fundamental del tratamiento de la DM1 es la terapia hormonal sustitutiva con insulina, que se encuentra disponible en distintas pautas de administración. La nutrición y el ejercicio forman parte del tratamiento coadyuvante, permitiendo un mejor control glucémico, además de ser los principales instrumentos para la prevención de enfermedad cardiovascular.

Para estudiar la afectación cardiovascular se han empleado 4 herramientas básicas: el estudio antropométrico, la toma de la tensión arterial, el electrocardiograma y la ecocardiografía doppler. Los valores analíticos realizados durante el seguimiento habitual de los pacientes se han utilizado para estimar el control de la enfermedad. Una encuesta sobre la práctica deportiva ha sido el elemento de valoración de la actividad física, empleando los METS como medida de esta actividad, con el fin de homogeneizar los resultados.

La HTA, con una incidencia creciente en la infancia, es a su vez factor de riesgo para la enfermedad vascular en el adulto, y complicación por la afectación microvascular. Su medición debe de realizarse de forma correcta, y los valores obtenidos deben compararse con los tabulados según la edad y sexo. Los datos publicados hasta ahora relacionan los datos de TA con el sobrepeso, la HbAc1 y los valores lipídicos.

En nuestro estudio, al igual que en otros estudios publicados previamente, hemos encontrado que el padecimiento de DM1 aumentó el riesgo de tener niveles de TA por encima del percentil 90<sup>140,141,142</sup>. Al igual que en publicaciones previas, encontramos relación de las cifras elevadas de TA con haber iniciado la pubertad, la edad de los pacientes y con los niveles de albúmina/creatinina en orina. Además, en el presente estudio encontramos una relación directa entre las cifras elevadas de tensión arterial y las cifras de colesterol no HDL y los niveles de HbAc1 por encima de 7,5 %. Encontramos que la realización de la actividad deportiva disminuye el riesgo, tanto en pacientes diabéticos como sanos, de desarrollar cifras elevadas de TAS, y de forma más marcada, de TAD. En lo referente a la FC, hemos encontrado que frente a los pacientes sanos, el descenso de la frecuencia cardíaca con la edad, fue menos significativa en los diabéticos, sobre todo en aquellos que no practicaban deporte de manera habitual, no encontrando referencias bibliográficas previas a este respecto.

Los datos de Golmayo et als<sup>191</sup>, en un estudio realizado recientemente a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en edad pediátrica españoles, de más años de seguimiento que el presente estudio, encontraron que la edad de evolución se asociaba a cifras mayores de HbA1C, mayor incidencia de obesidad, de HTA, de hipercolesterolemia LDL y de hipetrigliceridemia <sup>191</sup>. Nuestro trabajo, coincide en esa asociación con la TA, el IMC y mayores niveles de HbAc7%, encontrando también relación directa con las cifras de colesterol no LDL, pero también con las cifras de colesterol HDL. Cabe destacar, que a pesar del aumento del IMC con la evolución, en comparación con los controles, éste fue menor en los diabéticos.

Todos los estudios sobre el análisis electrocardiográfico en pacientes diabéticos coinciden en que el punto clave es descartar isquemia silente, por la

asociación con la enfermedad. La mayoría de los estudios se refieren a pacientes con DM2<sup>248</sup>. Entre los pocos estudios realizados en niños con DM1, tanto Rollins<sup>249</sup> como Shlomo<sup>250</sup>, han observado que aquellos con una media de HbAc1 > 10%, presentaban un intervalo QTc más largo y menor reducción de la variabilidad de la frecuencia. Nuestro estudio, no ha podido confirmar esos datos, puesto que sólo 2 de los pacientes presentaban esas cifras de HbAc1. Las únicas diferencias encontradas en este trabajo, se relacionan con la repolarización cardíaca, ya que encontramos una menor duración del segmento ST y un menor eje de la onda T en los pacientes diabéticos. El índice de Sokolow fue mayor en los casos frente a los controles, no encontrando en ningún caso valores patológicos. No encontramos diferencias electrocardiográficas entre los participantes que realizaban deporte y los que no.

Los datos publicados referentes a la estimación de la función cardíaca mediante ecografía son discordantes, aunque todos coinciden en que la afectación diastólica es la primera en ponerse de manifiesto, incluso en pacientes asintomáticos. Lo encontrado en este trabajo coincide con la mayoría de la bibliografía previa<sup>166, 167, 168, 169</sup>, en lo que respecta a disfunción diastólica. Hemos encontrado un mayor índice E/E' en los pacientes diabéticos frente a los sanos, encontrándose una relación entre estas cifras y la práctica de deporte en los pacientes diabéticos y los niveles de colesterol no HDL. No hemos encontrado signos de disfunción sistólica en nuestra muestra, a diferencia de publicaciones previas<sup>170, 171, 172</sup>, que sí que lo encontraron. Esto podría deberse a que los individuos de nuestro estudio eran pacientes de menor edad y, por tanto con menor tiempo de evolución. El índice de Tei, que valora la función global, sin distinguir función sistólica de diastólica, fue mayor en los pacientes con DM1, probablemente a expensas de la función diastólica. Hemos hallado además una relación entre este índice y los niveles de HbAc1.

A pesar de que hay múltiples estudios publicados sobre la rigidez arterial en la DM1, son pocos los que se refieren a la rigidez aórtica en concreto, habiendo demostrado que ésta se comporta como un factor protector de eventos cardiovasculares en el adulto. Al igual que en la bibliografía de la disponemos<sup>243, 247, 251</sup>, nuestro trabajo ha concluido que los índices de elasticidad y

distensibilidad, (cuyo cálculo integra los valores de los diámetros aórticos en sístole y diástole, y los valores de TA sistólica y diastólica), son significativamente menores en los pacientes con DM1, siendo inversamente proporcionales a la edad de los pacientes, y directamente proporcionales a los de colesterol no HDL y de HbAc1. Por el contrario, el índice que se emplea para valorar la rigidez, es mayor en los casos frente a los controles.

El deporte aeróbico regular, ha demostrado ser un importante factor protector cardiovascular. En los diabéticos, además de los beneficios de integración que suponen, mejoran el control glucémico y disminuyen la cantidad de insulina que precisa, si bien no ha demostrado disminuir los valores de HbAc1. Para la realización de este trabajo, se cuantificó la actividad física en METs, semanales, según la disciplina deportiva de cada participante y el tiempo que invertía en ella cada semana, a fin de homogenizar el parámetro. Además de las relaciones ya explicadas a nivel cardiovascular que se han encontrado (menores cifras de TAS y TAD, menor FC, y mayor elasticidad distensibilidad aórticas), hemos observado además que los pacientes diabéticos realizan de forma rutinaria mayor actividad física que los controles, y que además fueron más constantes en su realización a lo largo del estudio, con menos abandono de la actividad al llegar a la pubertad. Al contrario que en otros estudios publicados hasta el momento, en nuestra muestra los pacientes con DM1 que practicaban deporte, tenían con menor frecuencia HbAc1 por encima de 7,5%. Estos datos pueden verse asociados a que, en términos globales, los pacientes que realizan actividad física, tienen un menor IMC y mejor perfil lipídico, debido a un mejor autocontrol global de su diabetes.

## CONCLUSIONES

- Los pacientes con DM1 menores de 18 años, presentan cifras de tensión arterial elevada con mayor frecuencia que los controles sanos de su misma edad (rechazamos H0, aceptamos H1).
- Los pacientes con DM1 menores de 18 años, presentan peor función diastólica, estimada por ecocardiografía, que los controles sanos de su misma edad (rechazamos H0, aceptamos H1).
- Los pacientes con DM1 menores de 18 años, presentan función sistólica, estimada por ecocardiografía, similar a los controles sanos de su misma edad (aceptamos H0).
- Los pacientes con DM1 menores de 18 años, presentan una mayor rigidez aórtica y una menor elasticidad aórtica, que los controles sanos de su misma edad (rechazamos H0, aceptamos H1).
- Los años de evolución de la enfermedad, el estadio puberal, el control metabólico y el sedentarismo, guardan relación con la afectación cardiovascular en pacientes con DM1 (rechazamos H0, aceptamos H1).
- El inicio de la pubertad, los niveles elevados de colesterol no HDL, las cifras de HbAc1 mayores de 7,5%, la escasa actividad física y la edad, se relacionan directamente con mayores cifras de TAS, en los pacientes con DM1.
- El índice de masa corporal y el sedentarismo se relacionan directamente con las cifras de TAD.
- El descenso de la frecuencia cardíaca a partir de la pubertad, es menos significativo en pacientes diabéticos que en pacientes sanos.
- Los pacientes con DM1 presentan, en el ECG, un intervalo ST menor que los pacientes que no padecen la enfermedad. La duración del intervalo se relaciona de forma inversa con los niveles de colesterol no HDL.
- El eje de la onda T es menor en los pacientes con DM1, asociándose inversamente a los valores del IMC y de la HbAc1.
- El índice de Sokolow es mayor en los pacientes diabéticos que en los pacientes sanos.

- La onda S' del doppler tisular mitral, es mayor en los pacientes con DM1 que en los pacientes sin diabetes.
- El índice E/E', que valora función diastólica, es mayor en los pacientes enfermos, guardando relación directa con los niveles de colesterol no HDL e inversa con la actividad física realizada cuantificada en METs.
- El índice de Tei, presenta valores más elevados en los pacientes con DM1, relacionándose de forma directa con los niveles de HbAc1.
- Los pacientes con DM1 presentan mayor rigidez aórtica que aquellos que no padecen la enfermedad.
- La elasticidad aórtica es menor en los pacientes diabéticos que en los sanos.
- Las cifras de colesterol no HDL, los niveles de HbAc1, la edad de los pacientes y, de forma inversa los METs semanales, se relacionan con la distensibilidad aórtica, que se encuentra disminuida en los pacientes con DM1.
- La práctica deportiva en los pacientes con DM1, además de disminuir los niveles de TAD, mejorar la función diastólica y aumentar la distensibilidad aórtica, disminuye el riesgo de presentar valores de HbAc1 por encima del 7,5%.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 2:4-17.
2. Conde S, Rodríguez M, Bueno G, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr*. 2014;81(3):189-201.
3. American diabetes association. North Beauregard Street Alexandria. Última revisión: February 6, 2014 última edición: January 21, 2016- <http://www.diabetes.org>
4. Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet*.:2000;355: 873-876.
5. Karnoven M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, La- Porte R, Tuomilehto J for the DM (DIAMOND) PG. Incidence of childhood type 1 Diabetes worldwide. *Diabetes Care*. 2000;(23:1516-26).
6. Green A PC and ETSG. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetología*. 2001;(44:209).
7. Instituto nacional de estadística. Fecha de la última revisión (1 de enero de 2014) [www.ine.es](http://www.ine.es).
8. Bahillo Curieses MP et al. Incidencia de diabetes en Castilla y León. *An Pediatr (Barc)*. 2006;(65(1):15-21).
9. Hamman RF, Bell RA, Dabelea D, et al. The SEARCH for diabetes in youth study: Rationale, findings, and future directions. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3336-3344.
10. Atkinson MA MN. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994;(331:1428).
11. McCulloch DK PJ. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. *Diabet Med*. 1991;8:800.

12. Al. DLK et. 323. Diabetes Mellitus. In: *Harrison Principios de Medicina Interna 16th Ed.* ; 2005:2367-2398.
13. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nat Genet.* 2006;(38:617).
14. Wang H, Ramakrishnan A, Fletcher S, Prochownik E V, Genetics M. HHS Public Access. 2015;2(2):42-60.
15. Couper JJ, Haller MJ, Ziegler A-G, Knip M, Ludvigsson J CM. Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2014;(15 (Suppl. 20): 18–25.).
16. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med.* 2008(359:2767).
17. Aly TA, Ide A, Jahromi MM et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;(103:14074.).
18. María José Huici Moreno\*, María Teresa Herrera del Rey, Ana Isabel Álvarez Ríos, Inmaculada Domínguez Pascual, Rocío Infante Fontán AL-J y JMGM. Estudio de autoanticuerpos en el inicio de la diabetes autoinmune en nuestro medio mediante ELISA 79. *Rev del Lab clínico.* 2011;(4 (2)):77-83.
19. Christoffersson G, Rodriguez-Calvo T, von Herrath M. Recent advances in understanding Type 1 Diabetes. *F1000Research.* 2016;5:1-8.
20. Nakayama M, Abiru N MH. Prime role for an insulin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice. *Nature.* 2005;(435:220.).
21. Wong FS, Karttunen J, Dumont C et al. Identification of an MHC class I-restricted autoantigen in type 1 diabetes by screening an organ-specific cDNA library. *Nat Med.* 1999;(5:1026.).
22. Achenbach P, Koczwara K, Knopff A et al. Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. *J Clin Invest.* 2004;(114:589).

23. Pietropaolo M, Hutton JC EG. Protein tyrosine phosphatase-like proteins: link with IDDM. *Diabetes Care*. 1997;(20:208.).
24. Bonifacio E, Atkinson M, Eisenbarth G et al. International Workshop on Lessons from Animal Models for Human Type 1 Diabetes: analyzing target autoantigens of humoral immunity in nonobese diabetic mice. *Acad Sci*. 2002(958:1.).
25. Jaeckel E, Klein L, Martin-Orozco N, von Boehmer H. Normal incidence of diabetes in NOD mice tolerant to glutamic acid decarboxylase. *J Exp Med*. 2003;197(12):1635-1644.
26. Ellis TM, Schatz DA, Ottendorfer EW et al. The relationship between humoral and cellular immunity to IA-2 in IDDM. *Diabetes*. 1998;(47:566.).
27. Ziegler AG, Hillebrand B, Rabl W et al. On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth. *Diabetologia*. 1993;36:402.
28. Wenzlau JM, Walter M, Gardner TJ et al. Kinetics of the post-onset decline in zinc transporter 8 autoantibodies in type 1 diabetic human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;(95:4712.).
29. Al. MS et. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia*. 2010(53:2611-2620 y 17).
30. Consortium. WTCC. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;(447:661).
31. EA. G. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*. 2002;51(3353).
32. Cols. MPB et. Boletín de la sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León. *Bol SCCALP*. 2006;196.
33. L. L. Childhood immunizations and chronic illness. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1380-1381.

34. Stene L, Barriga K, Norris J, Hoffman , Klinglensmith G EH et al. Symptoms of common maternal infections in pregnancy and risk of islet autoimmunity in early childhood. *Diabetes Care*. 2003;26:3136-3141.
35. Dahlquist G, Patterson C SG. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care*. 1999;22:1698-1702.
36. P. P. Coffee or sugar, which is to blame in IDDM. *Diabetes Care*. 1991;14:144-145.
37. Dahlquist GG, Pundziute-Lyckå A, Nyström L et al. Birthweight and risk of type 1 diabetes in children and young adults: a population-based register study. *Diabetologia*. 2005;48(11):1114.
38. Wasmuth HE, Kolb H. Cow's milk and immune-mediated diabetes. *Proc Nutr Soc*. 2000;59(4):573-579.
39. Cainelli F, Manzaroli D, Renzini C, Casali F, Concia E, Vento S. Coxsackie B virus-induced autoimmunity to GAD does not lead to type 1 diabetes [3]. *Diabetes Care*. 2000;23(7):1021-1022.
40. Ziegler A-G, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *Jama*. 2003;290(13):1721-1728.
41. I. KM. Prevention of chemically induced diabetes mellitus in experimental animals by polyunsaturated fatty acids. *Nutrition*. 2001;17:126.
42. Sepa A FALJ. Mother's experiences of serious life events increase the risk of diabetes-related autoimmunity in their children. *Diabetes Care*. 2005;(28):2394-2399.
43. Like AA, Guberski DL BL. Influence of environmental viral agents on frequency and tempo of diabetes mellitus in BB/Wor rats. *Diabetes*. 1991;(40):259.
44. Eizirik AO de B& DL. Viral infections in type 1 diabetes mellitus — why the  $\beta$  cells? *Nat Rev Endocrinol* |. 2016;12:263-273.

45. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, et al. Coxsackievirus B1 Is Associated With Induction of beta-Cell Autoimmunity That Portends Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2014;63(April 2013):446-455.
46. . YJ. The role of viruses and environmental factors in the induction of diabetes. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1990;164(90).
47. Flannick J, Johansson S NP. Common and rare forms of diabetes mellitus: towards a continuum of diabetes subtypes. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;Apr 15.
48. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(7):2034-2054.
49. Tiberti C, Buzzetti R, Anastasi E, Dotta F, Vasta M, Petrone A et al. Autoantibody negative new onset type 1 diabetic patients lacking high risk HLA alleles in a caucasian popula- tion: are these type 1b diabetes cases. 2000;16:8-14.
50. Schuster DP, Osei K. Diabetes in African Americans. *Clin Diabetes*. 2006:535-549.
51. Tanaka S, Kobayashi T, Momotsu T. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1835-1837.
52. Rubio Cabezas Ó, Argente J. Diabetes mellitus: formas de presentación clínica y diagnóstico diferencial de la hiperglucemia en la infancia y adolescencia. *An Pediatría*. 2012;77(5):344.e1-e344.e16.
53. Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, et al. Etiological approach to characterization of diabetes type: The SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1628-1633.
54. Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, et al. Relationship of Family History of Type 2 Diabetes, Hypoglycemia, and Autoantibodies to Weight Gain and Lipids With Intensive and Conventional Therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 2003;52(10):2623-2629.

55. Pollak F, Vasquez T. [Latent autoimmune diabetes in adults]. *Rev Med Chil.* 2012;140(11):1476-1481.
56. Gat-Yablonski G, Shalitin S PM. Maturity onset diabetes of the young--review. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;3 Suppl 3:
57. Naylor R, Philipson LH. Who Should Have Genetic Testing fot Maturity-onset Diabetes of the Young? *Clin Endocrinol.* 2011;75(4):422-426.
58. Donovan LE, Severin NE. Maternally inherited diabetes and deafness in a North American kindred: Tips for making the diagnosis and review of unique management issues. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4737-4742.
59. Viswanathan V, Medempudi S, Kadirri M. Wolfram syndrome. *J Assoc Physicians India.* 2008;56:197-199.
60. Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE, et al. HLA genotyping supports a nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months. *Diabetes.* 2006;55(6):1895-1898.
61. Gicquel C LBY. Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res.* 2006;65 Suppl.:28-33.
62. Edghill EL, Flanagan SE, Patch A, et al. in Childhood or Adulthood. 2008;57(April).
63. Garrido R, Torres M. Urgencias endocrinas: diabetes. *Asoc española Pediatr.* 2010;2:75-81.
64. Quinn M, Fleischman A, Rosner B et al. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *Pediatrics.* 2006;148:366.
65. Sonmez B, Bozkurt B, Atmaca A et al. Effect of glycemic control on refractive changes in diabetic patients with hyperglycemia. *Cornea.* 2005;24:531.
66. Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Wood J et al. Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: still an all too common threat in youth. *J Pediatr.*

- 2013;162:330.
67. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(SUPPL.20):102-114.
  68. Pihoker C, Forsander G, Fantahun B, et al. The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(SUPPL.20):86-101.
  69. Campbell RM, Douglas PS, Eidem BW, Lai WW, Lopez L, Sachdeva R. ACC/AAP/AHA/ASE/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2014 appropriate Use criteria for initial transthoracic echocardiography in outpatient pediatric cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(19):2039-2060.
  70. Als MP et al. Capítulo 13. El Patrón de crecimiento humano. In: *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. ; 2009:152-174.
  71. Garrow JS WJ. Quetelet's Index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness. *INT J Obes*. 1985;9:147-153.
  72. Als. AC et al. Estudios españoles de crecimiento 2010. *Rev española Endocrinol pediátrica*. 2011;1:59-62.
  73. Tembory Molina MC. Desarrollo puberal normal: Pubertad precoz. *Pediatría Atención Primaria*. 2009;11:127-142.
  74. Cinthya Elena. Asociación de Médicos Residentes de Medicina Familiar y comunitaria. Última revisión 27 Febrero 2016 [www.medicosfamiliares.com](http://www.medicosfamiliares.com).
  75. De la Cerda Ojeda F, Herrero Hernando C. Hipertensión Arterial. *Protoc Diagnósticos Ter la AEP Nefrol Pediátrica*. 2014;(1):171-189.
  76. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Cou. *Circulation*. 2005;111(697).

77. Landgraf J, Wishner SH KR. Comparison of automated oscillometric versus auscultatory blood pressure measurement. *Am J Cardiol.* 2010;106(386).
78. Shalaby NM, Shalaby NM. Study of ambulatory blood pressure in diabetic children: Prediction of early renal insult. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1531-1537.
79. Krause T, Lovibond K, Caulfield M et al. M of hypertension: summary of N guidance. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2011;(343:d4891).
80. Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT, Coll JR, Criqui MH. A High Ankle-Brachial Index Is Associated With Increased Cardiovascular Disease Morbidity and Lower Quality of Life. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(13):1292-1298.
81. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: Executive summary: A joint scientific statement from the american heart association, american society of hypertension, and preventive cardiovascular nurses association. *Hypertension.* 2008;52(1):1-9.
82. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D et al. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2011;12(11.).
83. Kordonouri O, Hartmann R, Pankowska E, et al. Sensor augmented pump therapy from onset of type 1 diabetes: Late follow-up results of the Pediatric Onset Study. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(7):515-518.
84. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(S20):180-192.
85. Pickup JC SA. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med.* 2008;25:765.

86. Weinzimer SA, Swan KL, Sikes KA AJ. Emerging evidence for the use of insulin pump therapy in infants, toddlers, and preschool-aged children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2006;(7 Suppl):4:15.
87. Lynn Bry, Philip C. Chen and DBS. Effects of Hemoglobin Variants and Chemically Modified Derivatives on Assays for Glycohemoglobin. *Clin Chem*. 2001;47(2):153-156.
88. Goldstein D, Lorenz RA, Malone J, Mathan DM PC. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(Suppl 1(S80–2)).
89. FQ. N. Comparison of percent total GHb with percent HbA1c in people with and without known diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:1475-1480.
90. Panzer S, Kronik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E DR. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood* . 10982;59:1348-1350.
91. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, et al. Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(2):332-340.
92. Hilliard ME, Perlus JG, Clark LM, et al. Perspectives from before and after the pediatric to adult care transition: A mixed-methods study in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(2):346-354.
93. Blackman SM, Raghinaru D, Adi S, et al. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(8):564-572.
94. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G et al. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015;136:170.
95. Barrio R, Ros P. Insulinoterapia En La Diabetes Tipo 1 En La Edad Pediátrica. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011;(1):65-75.
96. Gary Scheiner, MS C. *Think like a Pancreas*. Paperback. 3th Ed ; 2012:37-48.

97. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(S20):115-134.
98. Calvo F, López MJ, Rodríguez M. Diabetes mellitus tipo 1: Tratamiento, seguimiento y complicaciones agudas. *Soc Española Endocrinol Pediatría*. 2006;23:1-32.
99. Metabolism. E and. Insulin degludec aspart: One-year real world experience. . *Indian Endocrinol Metab*. 2016;20(3):369-371.
100. Wood JR, Moreland EC, Volkening LK, Svoren BM, Butler DA, Laffel LMB. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2355-2360.
101. Cope JU, Samuels-Reid JH MA. Pediatric use of insulin pump technology: a retrospective study of adverse events in children ages 1-12 years. *Diabetes Sci Technol*. 2012.
102. Christie D, Thompson R, Sawtell M, et al. Structured, intensive education maximising engagement, motivation and long-term change for children and young people with diabetes: A cluster randomised controlled trial with integral process and economic evaluation - The CASCADE study. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2014;18(20):1-202.
103. R. Barrio Castellanos et als. Documento de consenso sobre el tratamiento con infusión continua de insulina de la diabetes mellitus tipo 1 en la edad pediátrica. *An pediatría*. 2010;72(5):352-354.
104. American Diabetes Association. Care of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(1):186-212.
105. Smart CE, Annan F, Bruno LPC, Higgins LA, Acerini CL. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(SUPPL.20):135-153.
106. Patton SR, Dolan LM, Chen M, Powers SW. Dietary Adherence and Mealtime Behaviors in Young Children with Type 1 Diabetes on Intensive

- Insulin Therapy. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113(2):258-262.
107. Medicine. I of. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. In: *National Academies Press.* ; 2002.
108. Raile K, Kapellen T, Schweiger A, et al. Actividad física y deportes de competición en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. (Imc):6-8.
109. Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(6):1289-1294.
110. Hopkins ND, Stratton G, Tinken TM, et al. Relationships between measures of fitness, physical activity, body composition and vascular function in children. *Atherosclerosis.* 2009;204(1):244-249.
111. De Angelis K, Pureza DY Da, Flores LJF, et al. Efeitos fisiológicos do treinamento físico em pacientes portadores de diabetes tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50:1005-1013.
112. Oeschgef VV PM. Mauriac syndrome in Argentina in the XXI century: series of 5 cases. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112 (2):46-49.
113. Fitzpatrick E, Cotoi C, Quaglia A et al. Hepatopathy of Mauriac syndrome: a retrospective review from a tertiary liver centre. *Arch Dis Child.* 2014;99:354.
114. Northam EA, Matthews LK, Anderson PJ, Cameron FJ WG. Psychiatric morbidity and health outcome in type 1 diabetes: perspectives from a prospective longitudinal study. *Diabet Med.* 2005;22:152-157.
115. Gemeay EM, Moawed SA, Mansour EA, Ebrahiem NE, Moussa IM, Nadrah WO. The association between diabetes and depression. *Saudi Med J.* 2015;36(10):1210-1215.
116. Jones JM, Lawson ML, Daneman D, Olmsted MP RG. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross-sectional study. *BMJ.* 2000;320:1563-1566.

117. Shantou Lin K1, Yang X1, Yin G1 LS. Activities and Health-Related Quality-of-Life of individuals with Type 1 Diabetes Mellitus in China. *Diabetes Self-Care*. 2015;44(1):147-156.
118. Leonard BJ, Jang YP, Savik K, Plumbo PM CR. Psychosocial factors associated with levels of metabolic control in youth with type 1 diabetes. *Pediatr Nurs*. 2002;7:28-37.
119. Maahs DM, Daniels SR, De Ferranti SD, et al. Cardiovascular disease risk factors in youth with diabetes mellitus: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2014;130(17):1532-1558.
120. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, et al. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(SUPPL.20):257-269.
121. Garc M, Garc E, Xanit HI, Universitario H, Sof R. AFECTACIÓN RENAL. 2014;(1):333-353.
122. Diabetes D. Prevención de la nefropatía diabética desde la edad pediátrica. 1998;49:225-229.
123. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev española Cardiol*. 2002;55(6):657-670.
124. Mo A, Svensson M, Waernbaum I, Berhan Y, Scho S. Cumulative Risk , Age at Onset , and Sex-Specific Differences for Developing End-Stage Renal Disease in Young Patients With Type 1 Diabetes A Nationwide Population-Based Cohort Study. *World Health*. 2010;59(July):1803-1808.
125. Navarro J, Mora C. García Nieto V, Santos F E. Nefropatía diabética. *Nefrol Pediatría*. 2006;2º ed.:391-397.
126. Hilgers KF, Dotsch J, Rascher W, Mann JFE. Treatment strategies in patients with chronic renal disease: ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, or both? *Pediatr Nephrol*. 2004;19(9):956-961.
127. Sasongko MB, Wang JJ, Donaghue KC et al. Alterations in retinal microvascular geometry in young type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1331.

128. Gallego PH, Craig ME, Hing S DK. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;337:a918.
129. Ferranti SD De, Boer IH De, Fonseca V, et al. *AHA / ADA Scientific Statement Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease*. Vol 130.; 2014.
130. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). *Diabetologia*. 1998;41(11):1263-1269.
131. Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, et al. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for diabetes in youth follow-up cohort: A pilot study. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3903-3908.
132. Solomon CG, Vinik AI. Diabetic Sensory and Motor Neuropathy. *N Engl J Med*. 2016;374(15):1455-1464.
133. Olsen BS, Sjølie A, Hougaard P et al. DSG of D in C. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with type 1 diabetes. Risk markers for the development of retinopathy, nephropathy and neuropathy. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabetes Complicat*. 2010;14:295.
134. Of. Ojos. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):4-4.
135. Nosadini R, Sambataro M, Thomaseth K, et al. Role of hyperglycemia and insulin resistance in determining sodium retention in non-insulin-dependent diabetes. *Kidney Int*. 1993;44(1):139-146.
136. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG.

- Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: An integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106(16):2085-2090.
137. Gaede PH. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: rationale and effect on late-diabetic complications. *Dan Med Bull*. 2006;53(3):258-284.
138. Heart N. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl :S213-S256.
139. Cheng J, Zhang W, Zhang X et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2104;174:773.
140. Rohani F, Hooman N, Moradi S, Mobarra M, Najafizadeh M TPTP of P. re-hypertension in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Int J Prev Med*. 2014;5 (supple (S44-S49)).
141. Rodrigues TC1, Canani LH, Viatroski RS, Hoffmann LH, Esteves JF GJ. Masked hypertension, nocturnal blood pressure and retinopathy in normotensive patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pr*. 2009;87(2):240-245.
142. Okada R, Yasuda Y, Tsushita K, Wakai K, Hamajima N, Matsuo S. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1821-1825.
143. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: Association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care*. 2005;28(8):2019-2024.
144. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890-2909.
145. Hope SA, Tay DB, Meredith IT CJ. Waveform dispersion, not reflection,

- may be the major determinant of aortic pressure wave morphology. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 2005;289:2497-2502.
146. Hoogeveen EK, Mackaay AJ, Beks PJ, Kostense PJ, Dekker JM, Heine RJ, Nijpels G, Rauwerda JA SC. Evaluation of the one-minute exercise test to detect peripheral arterial disease. *Eur J Clin Invest.* 2008;38:290-295.
  147. Weatherley BD, Nelson JJ, Heiss G, Chambless LE, Sharrett AR, Nieto FJ, Folsom AR RW. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987–2001. *BMC Cardiovasc Disord.* 2007;3.
  148. Massó F, Gómer F, Luque P. *Diabetes Mellitus Y Enfermedad Cardiovascular.*; Sediabetes 2006.
  149. Herrmann J, Lerman LO, Rodriguez-Porcel M, et al. Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia. *Cardiovasc Res.* 2001;51(4):762-766.
  150. Laakso M. Heart in diabetes: A microvascular disease. *Diabetes Care.* 2011;34(SUPPL. 2):145-149.
  151. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54(6):1615-1625.
  152. Fuster V. Actualización en diabetes. Diabetes y enfermedad cardiovascular. 2008:35-44.
  153. Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: Integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:325-380.
  154. Codinach Huix P, Freixa Pamias R. Miocardiopatía diabética: concepto, función cardíaca y patogenia. *An Med Interna.* 2002;19(6):313-320.
  155. Aneja A, Tang WHW, Bansilal S, Garcia MJ, Farkouh ME. Diabetic Cardiomyopathy: Insights into Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and

- Therapeutic Options. *Am J Med.* 2008;121(9):748-757.
156. Van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: Importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation.* 2008;117(1):43-51.
  157. Asghar O, Al-Sunni A, Khavandi K et al. Diabetic cardiomyopathy. *ClinSci (Lond).* 2009;116:741-760.
  158. Factor SM, Okun EM MT. Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med.* 1980;302:384-388.
  159. Bugger H, Abel ED. Rodent models of diabetic cardiomyopathy. *Dis Model Mech.* 2009;2(9-10):454-466.
  160. Fischer VW, Barner HB LL. Pathomorphologic aspects of muscular tissue in diabetes mellitus. *Hum Pathol.* 1984;15:1127-1136.
  161. Valensi PE, Johnson NB, Maison-Blanche P, Extramania F, Motte G, Coumel P. Influence of Cardiac Autonomic Neuropathy on Heart Rate Dependence of Ventricular Repolarization in Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 2002;25(5):918-923.
  162. Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI. Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7(6):1303-1309.
  163. Mäntysaari M, Kuikka J, Mustonen J, Tahvanainen K, Vannien E LÄE et als. Noninvasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic patients using (123I) metaiodobenzylguanidine. *Diabetes.* 1992;41:1069-1075.
  164. Ewing DJ, Campbell IW CB. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med.* 1980;49:95-108.
  165. Thomas Welty HK, Fabsitz RR, Robbins D, et al. Impact of Diabetes on Cardiac Structure and Function: The Strong Heart Study Impact of Diabetes on Cardiac Structure and Function The Strong Heart Study. *Circulation.* 2000;101:2271-2276.

166. Sanderson JE, Brown DJ, Rivellese A, Kohner E. Diabetic cardiomyopathy? 1978;(February):404-407.
167. Airaksinen J, Ikäheimo M, Kaila J, Linnaluoto M TJ. Impaired left ventricular filling in young female diabetics. *Acta Med Scand.* 1984;216:509-516.
168. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(1):114-120.
169. Altun G, Babaoğlu K, Binnetoğlu K, Özsu E, Yeşiltepe Mutlu RG, Hatun Ş. Subclinical Left Ventricular Longitudinal and Radial Systolic Dysfunction in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Echocardiography.* 2016.
170. Ahmed SS, Jaferri GA, Narang RM RT. Preclinical abnormality of left ventricular function in diabetes mellitus. *Am Hear J.* 1975;89:153-158.
171. Friedman NE, Levitsky LL, Edidin DV, Vitullo DA, Lacina SJ CP. Echocardiographic evidence for impaired myocardial performance in children with tipe 1 diabetes mellitus. *Am J Med.* 1982;73:846-850.
172. Lababidi Z G DE. High prevalence of echocardiographic abnormalities in diabetic youths. *Diabetes Care.* 1983;6:18-22.
173. Gusso S, Pinto TE, Baldi JC, Robinson E, Cutfield WS, Hofman PL. Diastolic function is reduced in adolescents with type 1 diabetes in response to exercise. *Diabetes Care.* 2012;35(10):2089-2094.
174. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, et al. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(SUPPL.20):270-278.
175. Schroeder B, Hertweck SP, Sanfilippo JS FM. Correlation between glycemic control and menstruation in diabetic adolescents. *J Reprod Med.* 2000;45(1).
176. Chobot AP, Haffke A, Polanska J, et al. Bone status in adolescents with

- type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2010;53(8):1754-1760.
177. Galluzzi F, Stagi S, Salti R, et al. Osteoprotegerin serum levels in children with type 1 diabetes: a potential modulating role in bone status. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(6):879-885.
178. F. Centeno Malfaz CAM. Cardiología Preventiva en pediatría. Enfermedad cardiovascular. In: *Protocolos Sociedad Española de Cardiología Pediátrica Y Cardiopatías Congénitas*. ; 2015:509-515.
179. Berenson G, Srinivasan S. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *New Engl J ....* 1998;338(23):1650-1656.
180. Laitinen T, Laitinen TT, Pahkala K, et al. Ideal cardiovascular health in childhood and cardiometabolic outcomes in adulthood: The cardiovascular risk in young finns study. *Circulation*. 2012;125(16):1971-1978.
181. Dalmau-Serra J, Vitoria-Miñana I, Ferrer-Lorente B. Dislipidemias. *Protoc diagnóstico-terapéuticos Gastroenterol Hepatol y Nutr Pediátrica*. 2010:359-363.
182. No WV. Prevalence of Abnormal Lipid Levels Among Youths — United States , 1999 – 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(2):1999-2006.
183. Hayman LL, Williams CL, Daniels SR, et al. Cardiovascular health promotion in the schools: A statement for health and education professionals and child health advocates from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the . *Circulation*. 2004;110(15):2266-2275.
184. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Malcolm GT, Tracy RE SJ. Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile. *Circulation*. 2001;103:1546-1550.
185. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison B a, et al. Drug therapy of high-risk

- lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the C. *Circulation*. 2007;115(14):1948-1967.
186. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM PR. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adults. *J Pediatr*. 2007;150:640-644.
187. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV SF. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation*. 2007;116:1488-1496.
188. Barlow SE, the Expert Committee. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics*. 2007;120(Supplement 4):S164-S192.
189. Shah AS, Khoury PR, Dolan LM, et al. The effects of obesity and type 2 diabetes mellitus on cardiac structure and function in adolescents and young adults. *Diabetologia*. 2011;54(4):722-730.
190. Urbina EM, Kieltyka L, Tsai J, Srinivasan SR BG. Impact of multiple cardiovascular risk factors on brachial artery distensibility in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*. 2005;18:767-771.
191. Golmayo Gaztelu L, Ros Pérez P, Alonso Blanco M, Martín-Fías M, Barrio Castellanos R. Factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes españoles con diabetes mellitus tipo 1: evolución a lo largo de 9 años. *An Pediatr*. 2015;83(1):40-46.
192. AULipshultz SE, Lipsitz SR, Hinkle AS et al. Cardiovascular status, subsequent risk, and associated factors in long-term survivors of childhood cancer in a population-based study. *Circulation*. 2005;112 (Suppl:476).
193. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gillman MW, Lichtenstein AH, Rattay KT, Steinberger J, Stettler N VHL. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners:

- consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2005;112:2061-2075.
194. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1433-1438.
195. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons LW, Priest EL BS. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:83-88.
196. Jakicic JM, Marcus BH, Gallagher KI N, M LW. Jakicic JM, Marcus BH, Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290:1323-1330.
197. Metkus TS, Baughman KL, Thompson PD. Exercise prescription and primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2010;121(23):2601-2604.
198. Nader PR, Bradley RH, Renate M, Houts RM, McRitchie SL OM. Moderate-to-vigorous physical activity from ages 9 to 15 years. *Jama*. 2008;300:295-305.
199. Boraita A, Rodrigo AB, Fernández JRB, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología sobre la actividad física en el cardíopata. 2016.
200. ET. H. You asked for it: Question authority. *ACSM Heal Fit J*. 2000;4:6-8.
201. National Center for Health Statistics. National Ambulatory Medical Survey, 1994. Public-use data file and documentation. [ftp://ftp.cdc.gov/pub/Health\\_Statistics/nchs/](ftp://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/nchs/). 1996.
202. American Academy of Pediatrics Committee on. Environmental tobacco smoke: a hazard to children. *Pediatr* 1997. 1997;99:639-642.
203. Galdeano JM. El Electrocardiograma en Pediatría de Atención Primaria. *Documentos Jornadas de Pediatría en Atención Primaria*. 2004.

204. Crespo Marcos D. Nociones básicas del electrocardiograma. Alteraciones de la conducción ventricular. *Contin aeped*. 2016;Crespo Mar.
205. Picarzo JPL. Taller de lectura sistemática del electrocardiograma pediátrico o “cómo interpretar un electrocardiograma y no perecer en el intento.” *Pediatr Aten Primaria*. 2011;13(SUPPL.20):225-233.
206. J.C. Pérez Lescure. Guía rápida para la Interpretación del electrocardiograma pediátrico. *Pediatr Aten Primaria*. 2006; 8: 319-326.
207. España. Guía clínica de evaluación cardiovascular previa a la práctica deportiva en pediatría. *Cons Super Deport*. 2014:76.
208. Picarzo F. Guía rápida para la lectura sistemática del ECG pediátrico. *Rev Pediatría Atención Primaria*. 2006;127(319):319-326. [http://pap.es/files/1116-543-pdf/RPAP\\_30\\_127-134\\_ECG.pdf](http://pap.es/files/1116-543-pdf/RPAP_30_127-134_ECG.pdf).
209. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, Okin P, Kligfield P, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. Part V: Electrocardiogram Changes Associated With Cardiac Chamber Hypertrophy A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography . *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):992-1002.
210. Runo GRB. Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy in Type 1 Diabetes. 2005;28(9).
211. Galli-Tsinopoulou A, Chatzidimitriou A, Kyrgios I, Rouso I, Varlamis G KK. Children and adolescents with type 1 diabetes mellitus have a sixfold greater risk for prolonged QTc interval. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(3-4):237-243.
212. Stern S, Sclarowsky S. The ecg in diabetes mellitus. *Circulation*. 2009;120(16):1633-1636.
213. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: The DIAD study. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1954-1961. doi:10.2337/diacare.27.8.1954.
214. Voulgari C, Pagoni S, Tesfaye S, Tentolouris N. The spatial QRS-T angle:

- implications in clinical practice. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(3):197-210.
215. Girón L. Principios básicos de ecografía. 2013:31. <http://es.slideshare.net/r.anestesia.ces/principios-bsicos-de-ecografa>.
216. Malfaz FC. Casos clínicos normales . En: Ecocardioscopia Pediátrica. Fundamentos teóricos. *Contin aeped.* 2016.
217. Lang RM, Badano LP, Mor-avi V, et al. Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos : Actualización de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular. 27560:1-64.
218. Albert Brotons DC. Ecocardioscopia Pediátrica. Fundamentos teóricos. Continuum 2016. Disponible en <http://continuum.aeped.es>
219. Bronte LD, Vidal DR, Infantil SDC, Universitario H, Paz L. Métodos diagnósticos por imagen en cardiología infantil. :55-86.
220. Quiñones M a, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi W a. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(2):167-184.
221. Ng A SJ. Resolution in ultrasound imaging. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2011;11:186-192.
222. Internacional LS, Comit E, Sonido EL, et al. Conceptos generales de la ecocardiografía. *Man ecografía.* 2005;(Figura 2):1-26.
223. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart.* 2000;83(6):667-672.
224. García EH. Eco-Doppler Tisular : Una nueva Estrategia en la evaluación Cardiovascular no Invasiva. 1985.
225. Lothar Schmitz, MD, Heike Koch MD, Georg Bein, MD, Konrad Brockmeier M. Left Ventricular Diastolic Function in Infants, Children, and

- Adolescents. Reference Values and Analysis of morphologic and physiologic determinants of echocardiographic doppler flow signals during growth and maturation. *JACC*. 1998;32(5):1441-1448.
226. Issa Z, Bulbul Z, Salvo G Di. New Echocardiogram Index Alternatives to Mapse and Tapse Z-Scores in Children LV-Background I • LV has traditionally been evaluated by radial shortening longitudinal fibers surrounding a middle layer • LV longitudinal function is important in heart LV-Bac. 2015;63(4):1-22.
227. Koestenberger M1, Nagel B, Ravekes W, Avian A, Heinzl B, Fritsch P, Fandl A, Rehak T GA. Left ventricular long-axis function: reference values of the mitral annular plane systolic excursion in 558 healthy children and calculation of z-score values. *Am Hear J*. 2012;164(1):125-131.
228. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, et al. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(5):465-495.
229. García MJ. Diagnóstico y guía terapéutica de la insuficiencia cardíaca diastólica. 2016;56(lii):396-406.
230. Koestenberger M1, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A, Cvirn G, Boysen A, Fandl A NB. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(6):715-719.
231. Núñez-Gil IJ, Rubio MD, Cartón AJ, et al. Determination of Normalized Values of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in 405 Spanish Children and Adolescents. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2011;64(8):1-7.
232. Garriz II, Ángel M, García R, et al. Doppler tisular del anillo mitral en

- pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda . Análisis de la función diastólica. 2000.
233. Lakoumentas JA, Panou FK, Kotseroglou VK. The Tei index of myocardial performance: applications in cardiology. *Helleni Journal Cardiology* 2005:52-58.
234. Tei C, Lieng HL, Hodge DO. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function- A study in normal and dilated cardiomyopathy. *J. Cardiol* 1995; 26:357-66.
235. García-Herrera CM. Comportamiento Mecánico de la Aorta Ascendente : Caracterización Experimental y Simulación Numérica. 2008:230.
236. Belz GG. Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1995;9(November 1993):73-83.
237. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1989;80(1):78-86.
238. Pasipoularides A. Complementarity and competitiveness of the intrinsic and extrinsic components of the total ventricular load: Demonstration after valve replacement in aortic stenosis. *Am Heart J.* 2007;153(1):4-6.
239. Nemes A, Geleijnse ML, Forster T, Soliman OII, Ten Cate FJ, Csanády M. Echocardiographic evaluation and clinical implications of aortic stiffness and coronary flow reserve and their relation. *Clin Cardiol.*
240. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C TP. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Hear.* 1990;(11):990-996.
241. Drozd J, Krzeminska-Pakuola M, Lipiec P, Orczykowski M, Chrzanowski O et al. . Regional aortic function is correlated with intima-media thickness-insights from three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:789-794.

242. Nemes A, Geleijnse ML, Soliman OI, Anwar AM, Vletter WB et al. Real-time three-dimensional echocardiography for regional evaluation of aortic stiffness. *Eur J Echocardiogr.* 2007;8:161-162.
243. Pietrzak I1, Fendler W2, Drózdź I2, Mianowska B2, Młynarski W2 SA. Arterial Stiffness, BMI, Dipping Status and ACE D/I Polymorphism in Type 1 Diabetic Children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016.
244. Ayhan H1, et als. Relationship of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Aortic Stiffness in Type 1 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes.* 2015;39(4):317-321.
245. Ciftel M, Ertug H, Parlak M, Akcurin G KF. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction. *Diab Vasc Dis Res.* 2014;11:19-25.
246. Van Schinkel LD1, Auger D, van Elderen SG, Ajmone Marsan N, Delgado V, Lamb HJ, Ng AC, Smit JW, Bax JJ, Westenberg JJ de RA. Aortic stiffness is related to left ventricular diastolic function in patients with diabetes mellitus type 1: assessment with MRI and speckle tracking strain analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29(3):633-641.
247. van Elderen SG1, Brandts A, Westenberg JJ, van der Grond J, Tamsma JT, van Buchem MA, Romijn JA, Kroft LJ, Smit JW de RA. Aortic stiffness is associated with cardiac function and cerebral small vessel disease in patients with type 1 diabetes mellitus: assessment by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2010;20(5):1132-1138.
248. de Santiago A, García-Lledó A, Ramos E. Valor pronóstico del electrocardiograma en pacientes con diabetes tipo 2 sin enfermedad cardiovascular conocida. *Rev Española Cardiol.* 2007;60(10):1035-1041.
249. M. D. Rollins, J. G. Jenkins, D. J. Carson, B. G. McClure, R. H. Mitchell SZI. Power spectral analysis of the electrocardiogram in diabetic children. *Diabetologia.* 1992;35, 452-45(5):452-455.
250. Tirosh A, Shai I, Afek A, et al. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;364:1315-1325.

251. Van Elderen SGC, Westenberg JJM, Brandts A, et al. Increased aortic stiffness measured by MRI in patients with type 1 diabetes mellitus and relationship to renal function. *Am J Roentgenol.* 2011;196(3):697-701.

**ANEXOS****ANEXO 1**

Consentimiento informado para los participantes del estudio.

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

**TÍTULO: ESTUDIO DE LA FUNCIÓN CARDIACA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA-DOPPLER Y ELECTROCARDIOGRAFIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO I.**

Yo, [nombre y apellidos]

He leído la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, he podido hablar con ..... y hacerle todas las preguntas sobre el estudio necesarias para comprender sus condiciones y considero que he recibido suficiente información sobre el estudio.

§ Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

§ Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.

§ Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Respecto a la conservación y utilización futura de los datos y/o muestras detallada en la hoja de información al participante, [cuando sea de aplicación]

- NO accedo a que mis datos y/o muestras sean conservados una vez terminado el presente estudio
- Accedo a que mis datos y/o muestras se conserven una vez terminado el estudio, siempre y cuando sea imposible, incluso para los investigadores, identificarlos por ningún medio
- Accedo a que los datos y/o muestras se conserven para usos posteriores en líneas de investigación relacionadas con la presente, y en las condiciones mencionadas.

En cuanto a los resultados de las pruebas realizadas,

- DESEO conocer los resultados de mis pruebas
- NO DESEO conocer los resultados de mis pruebas

El/la participante,  
[Fecha y firma del/a participante]

El/la investigador/a,  
[Fecha y firma del investigador/a]

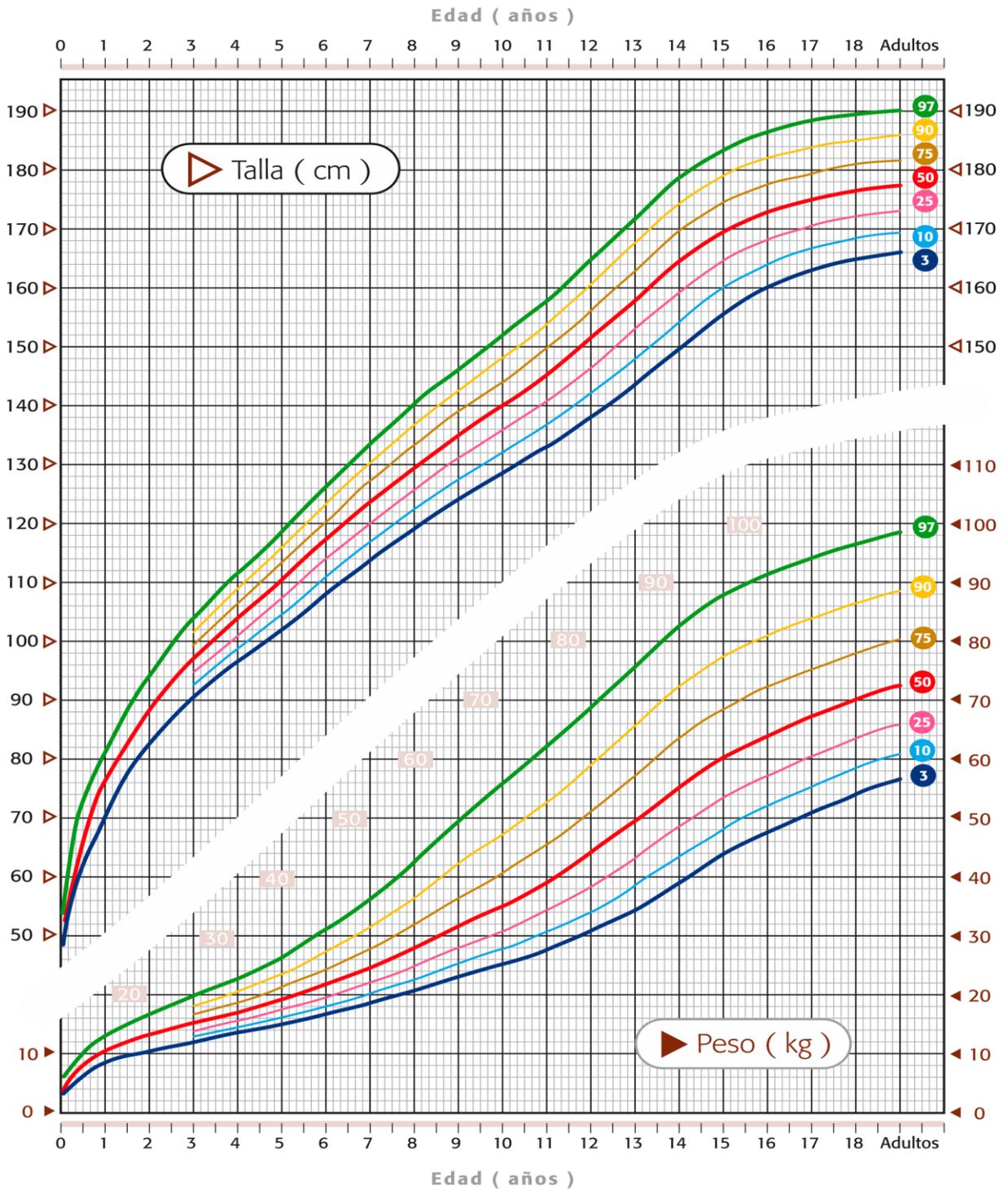
**Fdo.:** [nombre y apellidos del/a participante]

**Fdo.:** [nombre y apellidos del/de la investigador/a]

## ANEXO 2

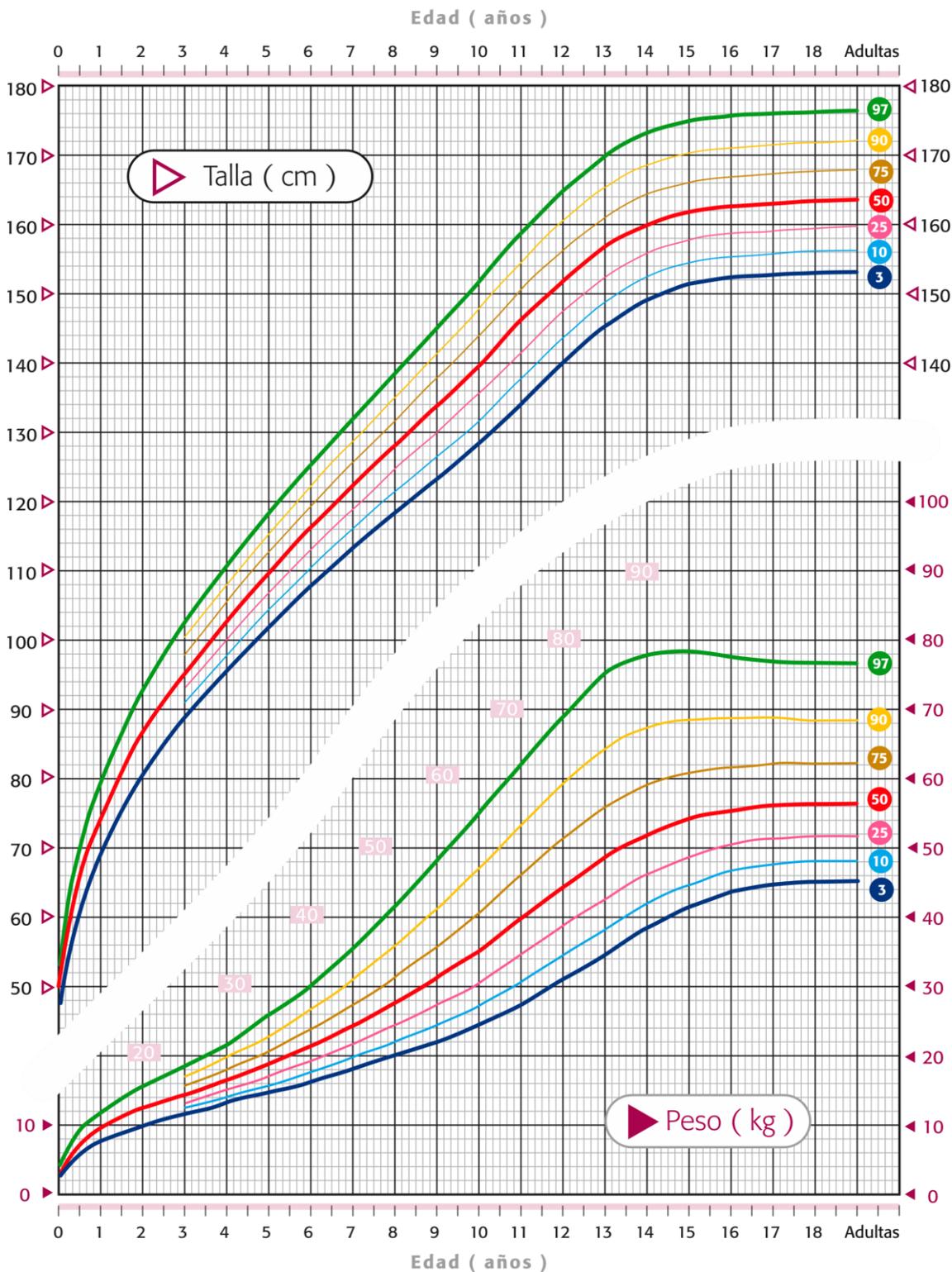
Tablas percentiladas según edad, para peso, talla e IMC, del estudio de crecimiento español de 2010.

# VARONES



Carrascosa A., Fernández JM., Fernández C., Ferrández A., López D., López-Siguero JP, Sánchez E., Sobradillo B., Yeste D. y Grupo Colaborador Español  
*An Pediatr (Barc)* 2008;68:552-69. *An Pediatr (Barc)* 2010; en prensa.

# MUJERES



Carrascosa A., Fernández JM., Fernández C., Ferrández A., López D., López-Siguero JP., Sánchez E., Sobradillo B., Yeste D. y Grupo Colaborador Español  
 An Pediatr (Barc) 2008;68:552-69. An Pediatr (Barc) 2010; en prensa.

**ANEXO 3**

Niveles de evidencia científica y grados de recomendación de los estudio científicos de la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination.

**Grado de recomendación****Niveles de evidencia**

<b>Clase I</b>	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico /tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	<b>Nivel de Evidencia A</b>	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis.
<b>Clase II</b>	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento.	<b>Nivel de Evidencia B</b>	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
<b>Clase II a</b>	El peso de la evidencia/opinión esta a favor de la utilidad/eficacia	<b>Nivel de evidencia C</b>	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros
<b>Clase II b</b>	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión		
<b>Clase III*</b>	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.		

## ANEXO 4

Valores de normalidad de la PA más aceptados internacionalmente son los de la Task Force for Blood Pressure in Children según edad cronológica, sexo y percentil de talla del paciente.

Tabla I. Niveles de TA en niños según edad y percentil de talla															
Edad	Percentil	SBP mmHg							DBP mmHg						
		Percentil de talla							Percentil de talla						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Tabla II. Niveles de TA en niñas según edad y percentil de talla

Edad	Percentil	SBP mmHg							DBP mmHg						
		Percentil de talla							Percentil de talla						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93