



Universidad de Valladolid

ESTUDIO DE UNA COHORTE PEDIÁTRICA CON DIABETES

Autores: Laura Navarro Bueno y Elena Oyaga de Frutos

Tutor: PILAR BAHILLO CURIESES

Curso 2018-2019

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN.....	2-5
Tratamiento y control de la enfermedad.....	3-5
OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	5
MATERIAL Y MÉTODOS.....	5-6
RESULTADOS.....	7-12
DISCUSIÓN.....	12-16
CONCLUSIONES.....	16-17
BIBLIOGRAFÍA.....	17-20
ANEXOS.....	21

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la forma más prevalente de diabetes en el paciente pediátrico. El tratamiento ha avanzado en la última década adquiriendo importancia en su manejo las nuevas tecnologías, destacando entre ellas la monitorización flash de glucosa (MFG) por haberse financiado recientemente en Castilla y León por el Sistema Público de Salud.

Material y métodos: Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo de la población pediátrica con diabetes (86 pacientes menores de 17 años) del Área Este de Valladolid en el año 2018 con análisis de diversas variables. Se analizaron estadísticamente los datos tomando un $p < 0,05$ como umbral de significación estadística.

Resultados: El 95,1% de los casos fueron diagnosticados de DM1 con una edad media al diagnóstico de 6,47 años (+/- 3,19 DE). Un 28% debutó con cetoacidosis (CAD). El 79,27% de la muestra presentaba un control metabólico óptimo ($HbA1c < 7,5\%$). No se encuentran diferencias en el control metabólico entre múltiples dosis de insulina (MDI) e infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). El uso de sistemas de monitorización se ve incrementado un 52,5% a partir del segundo semestre de 2018, con una reducción de las cifras de $HbA1c$ (-0,35%) en aquellos que comienzan a utilizar MFG.

Conclusiones: 1.-La forma de diabetes más prevalente en la muestra es la DM1, existiendo un importante porcentaje de debut con CAD. 2.-Se observa una clara preferencia hacia el uso de los sistemas de monitorización, relacionando la introducción masiva de MFG a partir de la financiación, con una mejora de la $HbA1c$ y por tanto el control metabólico.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus hace referencia a un grupo de desórdenes metabólicos que se caracterizan por una hiperglucemia crónica¹. Aparece cuando el páncreas no es capaz de producir la suficiente insulina, cuando el organismo es incapaz de utilizarla de forma eficaz o bien cuando ambos sucesos ocurren simultáneamente. Podemos encontrar distintos tipos de diabetes: tipo 1, monogénicas y tipo 2.^{2,3}

- La *diabetes tipo 1* se caracteriza por una producción deficiente de insulina debido a la destrucción de las células β -pancreáticas de los islotes de Langerhans. Esta destrucción puede ser de carácter idiopático (1B) o más comúnmente, inmunomediada por autoanticuerpos (1A). Es una enfermedad multifactorial en

la que interactúan la genética del paciente y factores ambientales, nutricionales e infecciones. Aún así, se desconoce el mecanismo concreto que desarrolla el proceso autoinmune.²

- La *diabetes monogénica tipo MODY* abarca un grupo heterogéneo de subtipos con un patrón de herencia autosómica dominante, aunque también existe la posibilidad de aparecer como mutaciones de novo. Se caracterizan por la aparición de hiperglucemia generalmente antes de los 25 años en sujetos con antecedentes de diabetes en una sola rama familiar⁴. La mayoría de los subtipos de MODY están causados por una mutación heterocigótica dominante en genes implicados en la funcionalidad de las células β -pancreáticas causando una alteración a distintos niveles en función del genotipo. Así, realizar un diagnóstico molecular específico ayuda a predecir el curso clínico de la enfermedad y el manejo más adecuado para cada paciente⁵.
- Finalmente, la *diabetes tipo 2* es una enfermedad de carácter adquirido en la que el organismo desarrolla una resistencia a la insulina. A pesar de que la incidencia de este tipo de diabetes está incrementando en los últimos años debido a un incremento de la prevalencia de obesidad, sigue presentando una baja prevalencia en el paciente pediátrico en España, por lo que no se abordará en el trabajo⁶.

Tratamiento y control de la enfermedad

El manejo del paciente pediátrico abarca desde la administración de múltiples dosis de insulina (MDI) según la glucemia capilar medida por glucómetro hasta dispositivos más completos que permiten una monitorización continua de la glucosa (MCG) del paciente, ajustando en base a estos la dosis de insulina de forma más personalizada. También se han desarrollado sistemas que aportan de manera constante niveles ajustados de insulina como la Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI)⁷.

El objetivo del manejo de estos pacientes es conseguir un patrón lo más fisiológico posible en el perfil glucémico. Esto queda reflejado en el valor de hemoglobina glicada (HbA1C) que nos indica la glucemia media de los últimos 3 meses. La HbA1c además de presentar una fácil accesibilidad, tiene un valor muy importante para la predicción de complicaciones, por lo que se ha considerado el principal parámetro de control durante años y la principal variable de nuestro estudio. Aun así, nuevos movimientos sugieren que es importante introducir otros parámetros como tiempo en rango y variabilidad glucémica, que se van empleando cada vez más en la práctica clínica diaria en el control de estos pacientes⁸.

Existen distintas recomendaciones del valor más adecuado de HbA1c según el grupo poblacional, considerando un control óptimo en el paciente pediátrico un valor inferior a 7% ó 7,5%, según la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD)⁹ o la *Asociación Americana de Diabetes* (ADA)¹⁰.

Para optimizar el tratamiento de estos pacientes, además del método de autocontrol por parte del paciente mediante el glucómetro también cabe destacar los sistemas de monitorización de glucosa. Estos sistemas, y en concreto la MFG, adquirieron especial importancia en el año 2018 en la Comunidad de Castilla y León debido a la financiación de estos por el Sistema Público de Salud. Se componen de un sensor que posee un filamento flexible que se inserta debajo de la piel y que tiene una vida de 6-14 días (según el modelo) y un transmisor que envía la señal a un dispositivo receptor (monitor) para informarnos de la lectura. Ambos miden la glucosa tisular intersticial, no la capilar¹¹.

Actualmente existen dos tipos de sistemas que ofrecen distintas ventajas.

Monitorización Continua de Glucosa (MCG):

Dispositivo que ofrece un perfil en tiempo real de los niveles de glucosa las 24 horas del día. Entre estos sistemas se encuentran el sensor Enlite de Medtronic® y el sensor Dexcom®. Permite establecer alarmas de hipo o hiperglucemia, controlando las bajadas de glucosa con mayor precisión que el autocontrol por glucómetro¹¹. Requieren calibración mediante controles de glucemia capilar a excepción del Dexcom G6 recientemente comercializado y aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*)¹²

Monitorización “Freestyle” o “Flash” de glucosa (MFG):

Este dispositivo ofrece una lectura continua en tiempo real y el trazado de las últimas 8 horas de glucosa siempre y cuando la persona acerque el receptor al sensor. Se han desarrollado aplicaciones en el mismo móvil para realizar las mediciones. Sin embargo, no cuentan con la posibilidad de alarmas (en desarrollo en el momento inicial, habiéndose iniciado en algunos países). El sistema Freestyle Libre® viene calibrado de fábrica y por tanto no requiere calibración con glucemias capilares¹³. La MFG ha sido diseñada e indicada inicialmente para el paciente con diabetes de entre 4 y 18 años¹⁴.

En 2013, aparece en Estados Unidos una aplicación intermedia entre el sistema MCG y MFG: el sistema Nightscout (MCG “in cloud”). Es un proyecto abierto al público que permite un acceso en tiempo real a los datos recogidos por el sistema MCG. Mediante el uso de un Smartwatch o aplicaciones disponibles para Smartphones el paciente puede consultar sus datos personales a través de un usuario creado en la aplicación¹⁵.

Este software fue desarrollado por los padres de un paciente con diabetes tipo 1 y con el tiempo fue evolucionando y siendo perfeccionado por voluntarios. Aunque en un primer momento, nació como una herramienta válida para el sistema de monitorización MCG- Dexcom G4, hoy en día está disponible para otros modelos¹⁵.

A pesar de no ser una herramienta oficial para el control de los pacientes con diabetes, su uso ha crecido de forma exponencial desde que llegó a España entre el año 2014 y 2015. El origen de este éxito radica en la accesibilidad que tienen los pacientes al sistema, la ventaja de poder utilizar los mismos dispositivos de monitorización que venían utilizando previamente y el auge en la sociedad actual del movimiento “Do it yourself” que permite convertir al paciente en el principal supervisor de su enfermedad¹⁵.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Describir la población pediátrica con diabetes atendida en el HCUV durante el último año (desde 1 de enero de 2018 hasta 31 de diciembre de 2018) y sus características.
- Analizar las características del debut de la enfermedad y las complicaciones evolutivas.
- Analizar el tipo de tratamiento recibido en pacientes con DM1 y su posible influencia en el control metabólico de la enfermedad.
- Determinar el grado de control metabólico de la muestra y el porcentaje de pacientes que realizan un control óptimo de la enfermedad según recomendaciones internacionales.
- Valorar el impacto de la monitorización de glucosa y las nuevas tecnologías en el control terapéutico de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

PACIENTES

Se obtuvo una muestra de 86 pacientes con diabetes menores de 17 años que llevaban un control periódico en el Hospital Clínico Universitario durante el año 2018.

Se excluyeron los pacientes que realizaban un control de glucosa por otras enfermedades como Fibrosis Quística y aquellos que cambiaron de área o realizaron el cambio al servicio de Endocrinología de Adultos durante el periodo de estudio. Se eliminaron los pacientes de los que no se obtuvieron datos completos para su análisis al final del estudio.

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área Este de Valladolid; realizado de acuerdo a la Declaración de Helsinki.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo. Se seleccionó a aquellos pacientes pediátricos con diabetes que acudieron a la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre los meses de enero a diciembre de 2018.

Todas las variables, tanto cualitativas como cuantitativas (*Ver Anexo 1*) fueron obtenidas del sistema informático Gestión de Informes, consultando analíticas e informes de los pacientes.

La HbA1c es una de las variables principales del estudio, realizándose un estudio comparativo entre primer y segundo semestre del año 2018 con el objetivo de comparar si existe alguna diferencia en el control metabólico de los pacientes tras la financiación del sistema de monitorización Flash de glucosa. Tomando como referencia las guías de la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)* se establecerá un control óptimo del tratamiento con una **HbA1c menor de 7%**.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se ingresaron a una base en Excel (Microsoft Office para Windows 10) y posteriormente se realizó un análisis estadístico usando el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.0 para Windows.

Las pruebas estadísticas comprendieron básicamente estadística descriptiva (medias (+/- DE), medianas, rangos, percentiles y proporciones). Las variables cuantitativas se presentan con la media y desviación típica y las cualitativas según su distribución de frecuencias. Se ha utilizado el test de Kolmogorov Smirnov para la comprobación de la normalidad.

Se realizó un análisis comparativo de los valores cuantitativos mediante la prueba T de Student para muestras independientes y la prueba U de Mann-Whitney, además de la utilización de la correlación de Pearson para analizar la relación entre las variables cuantitativas del estudio. Aquellos valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

El número total de participantes fue de 82: 41 niñas (50 %) y 41 niños (50 %). La edad media al diagnóstico fue de 6,47 años (+/- 3,19 DE) (rango de 1,08 años a 15,42 años). La media de edad actual es de 11,61 años (+/-3,56 DE).

El 95,1 % de los pacientes fueron diagnosticados de Diabetes Mellitus tipo 1 (85,37 % diabetes tipo 1A, 9,8 % diabetes tipo 1B). El 4,9% restante de la muestra fueron diagnosticados de diabetes monogénica tipo MODY (50% diabetes MODY tipo 2 y 50% diabetes MODY tipo 3). No se diagnosticó ningún caso de diabetes tipo 2.

Un 28% de los pacientes presentaron cetoacidosis diabética (CAD) al diagnóstico con una edad media de 5,96 años (+/- 3,8 DE): el 52,18 % de sexo masculino y 47,82 % de sexo femenino. Se realizó una prueba T de Student para muestras independientes para valorar la relación entre la edad al diagnóstico y presencia de CAD al debut. Se obtuvo una diferencia de medias de -0,717 con un IC 95% (-2,28-0,85), con un p valor de 0,364. Por tanto, no se pudo relacionar una mayor prevalencia de debut con CAD en pacientes de menor edad al diagnóstico.

Las características de los participantes se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Descriptivo de la muestra

	<i>Edad al diagnóstico (años)</i>	<i>Peso al diagnóstico (kg)</i>	<i>DE Peso</i>	<i>Talla al diagnóstico (cm)</i>	<i>DE Talla</i>	<i>Tiempo evolución (años)</i>	<i>Edad actual (años)</i>	<i>HbA1c al diagnóstico (%)</i>	<i>HbA1c anual (2018) (%)</i>
Media	6,47	24,89	-0,097	120,76	0,41	5,22	11,61	10,62	6,32
Mediana	6,08	22,15	-0,39	119,50	0,40	4,67	12,13	10,45	6,70
DE	3,19	11,99	1,39	22,36	1,57	3,76	3,56	2,19	1,77
Mínimo	1,08	9,10	-2,12	75,00	-2,27	0,17	2,42	5,20	5,85
Máximo	15,42	75,00	3,23	167,60	3,09	14,92	17,08	16,80	9,43

El tiempo de evolución medio de la enfermedad fue de 5,22 años (+/- 3,76 DE) (rango de 0,17 años a 14,9 años). La HbA1c media al diagnóstico fue de 10,62% (+/- 2,19 DE).

La HbA1c media anual fue 6,32 % (+/- 1,77 DE). Un 65% de los participantes presentaron un valor de HbA1c media anual menor o igual a 7% considerándose un control óptimo. Cabe destacar que un 79,27 % de los participantes presentaron un valor de HbA1c media anual menor o igual a 7,5 %. Estratificando la cifra de HbA1c media anual por edades se obtuvo un valor de 6,81% (+/- 0,46 DE) de HbA1c para el grupo de pacientes menores de 12 años y un valor de 7,03% (+/- 0,72 DE) de HbA1c para el grupo de pacientes entre 12 y 16 años.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Tabla 2. Análisis descriptivo de los antecedentes familiares en la muestra

Progenitores con diabetes tipo 1 o MODY.	DM1: Un 7,3 % de los pacientes presentan al menos un progenitor con DM1, siendo el padre en el 50% de estos, la madre en el 33,3% y ambos en un 16,67 % MODY: Del total de casos de MODY, un 100% presentan un progenitor afecto por la enfermedad.
Hermanos afectos de DM1	Un 3,66 % de los pacientes presentan un hermano con DM1
Diabetes gestacional materna	Se encuentra que un 9,7 % de los pacientes presentan un antecedente de diabetes gestacional materno, siendo el 37,5 % de estos, tipo MODY.
Enfermedades Autoinmunes en familiares de primer grado	Un 20,73 % de los pacientes presentan al menos un familiar de primer grado afecto de una enfermedad de carácter autoinmune.
<ul style="list-style-type: none"> - Inmunodeficiencia - Enfermedad de Von Willebrand - Psoriasis - Atopia - Síndrome de Sjögren - Vitíligo - Patología tiroidea 	En el 12,2% del total de pacientes la madre presenta hipotiroidismo autoinmune.
Enfermedades Autoinmunes en familiares de segundo grado	Un 28% de los pacientes presentan al menos un familiar de segundo grado afecto de una enfermedad de carácter autoinmune.
<ul style="list-style-type: none"> - Psoriasis - DM1 - Hipotiroidismo - Artritis Reumatoide - Colitis Ulcerosa - Enfermedad Celiaca 	Un 18,3% presentan un antecedente de segundo grado de DM1
Antecedentes Familiares sin interés	El 39% de los pacientes no presentan antecedentes familiares considerados de interés

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Un 9,76% presentaban hipotiroidismo primario autoinmune, un 2,44% hipertiroidismo primario autoinmune y un 8,54% enfermedad celiaca. Uno de los pacientes presentaba Síndrome de Down.

COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD

Durante el año 2018, un 2,44% de los pacientes precisaron ingreso hospitalario, uno por hiperglucemia cetósica en contexto de infección y otro para reajuste de dosis por mal control domiciliario.

En la evolución de la enfermedad, como complicaciones asociadas ninguno de los participantes presentó alteraciones en el fondo de ojo y un 1,2% presentaron microalbuminuria persistente. Un 6,1% de los pacientes estudiados han presentado una hipoglucemia severa a lo largo de la evolución de la enfermedad, no precisando hospitalización.

TRATAMIENTOS

El tipo y modalidad de tratamiento en el grupo de pacientes con diabetes tipo 1 fue:

- El 67,1% de pacientes con diabetes tipo 1 recibía tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI), siendo la pauta más utilizada insulina Detemir combinada con insulina Lispro.

La edad media actual de los pacientes en tratamiento con MDI fue de 11,56 años (+/-3,39 DE)

- El 33,9 % de pacientes con diabetes tipo 1 recibía tratamiento con infusor subcutáneo continuo de insulina (ISCI) con una edad media actual de 12,47 años (+/- 3,14 DE).

La dosis total media de insulina administrada fue de 0,97 UI/kg/ día (+/- 0,37 DE).

Los pacientes con diabetes monogénica tipo MODY de la muestra a estudio no precisaban tratamiento con insulina. Aquellos diagnosticados de diabetes MODY tipo 2 recibían únicamente tratamiento dietético, mientras que los diagnosticados de diabetes MODY tipo 3 recibían tratamiento con Sulfonilureas.

Se comparó el control metabólico de los pacientes en tratamiento con ISCI respecto a aquellos en tratamiento con MDI tomando como variable de referencia la HbA1c media del primer y segundo semestre del año 2018. No se encontraron diferencias significativas ($p>0,05$).

MONITORIZACIÓN DE GLUCOSA

Se analizó el tipo de monitorización de glucosa y sus características en los pacientes con diabetes tipo 1 dividiendo el año 2018 en dos semestres.

Durante el primer semestre del año 2018 el 34,1 % de los pacientes realizaban monitorización de glucosa. El 26,82 % era usuario del sistema de MFG. De estos, un 7,31% pertenecían al movimiento "Do it yourself" (DIY), utilizando el sistema MCG-nightscout. El 7,31% restante utilizaba sistemas MCG, todos ellos integrada a ISCI con sistema parada en predicción de hipoglucemia.

Coincidiendo con la financiación de la MFG por el Sacyl en junio de 2018, se produce un incremento en su utilización. Así, durante el segundo semestre del año el

86,6% de los pacientes realizaban monitorización de glucosa. El 76,82% era usuario del sistema MFG, siendo el 8,54% los pertenecientes al movimiento “Do it yourself”. El 9,76 % restante utilizaban sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG). Dentro de este grupo de pacientes el 7,32% utilizaban MCG integrada a ISCI con sistema parada en predicción de hipoglucemia y el resto asociado a MDI.

Por tanto, se produce un incremento del 50% en la utilización de sistemas MFG y un incremento del 2,45 % en la utilización de sistemas MCG a partir de junio de 2018.

Atendiendo a la modalidad de tratamiento utilizado se observó que todos los pacientes en tratamiento con ISCI realizaban monitorización de glucosa: el 77,77 % con MFG, y el 22,23 % restante con MCG. En aquellos en tratamiento con MDI, el 82,35% utilizaba MFG, el 3,92 % utilizaba MCG y el 13,72 % no utilizaba sistemas de monitorización de glucosa (Tabla 3). La causa de la no utilización fue el propio deseo de los pacientes y/o familias en todos los casos, excepto en uno que se retiró la MFG por efectos cutáneos adversos.

Tabla 3. Descriptivo de los distintos tipos de sistemas de monitorización de glucosa

Sistema de monitorización de glucosa	Primer semestre 2018		Segundo semestre 2018	
	Número pacientes	Porcentaje	Número pacientes	Porcentaje
MFG	22	26,82%	63	76,82%
MCG-nightscout	6	7,31%	7	8,54%
MCG	6	7,31%	8	9,76%

Para conocer el efecto global de la monitorización dentro de la muestra, en primer lugar, se comparó en los pacientes usuarios de monitorización la HbA1c media del primer semestre y la HbA1c media del segundo semestre del año 2018. Se obtuvo una disminución estadísticamente significativa de HbA1c media de 0,32% en el segundo semestre de 2018 (IC 95% [0,20-0,43]) ($p < 0,05$) (Tabla 4), pudiendo reflejar un efecto de la introducción masiva de la monitorización flash de glucosa (MFG) tras su financiación.

Tabla 4. Análisis estadístico del control metabólico (HbA1c media) de los pacientes usuarios de sistemas de monitorización durante el año 2018.

<i>T de Student para muestras emparejadas</i>		
HbA1c media	Media (%)	DE
Primer semestre	7,12	0,71
Segundo semestre	6,8	0,65
<i>Diferencia muestras emparejadas HbA1c media primer y segundo semestre</i>		
Media	0,32	
DE	0,47	
IC 95% de la diferencia	[0,20-0,43]	
Significación bilateral (p)	0,0001	

Posteriormente, con el objetivo de conocer si el incremento en el uso del sistema MFG a raíz de su financiación a partir de junio de 2018 supuso algún beneficio en el control metabólico (expresado como HbA1c), se estudiaron las diferencias de HbA1c en varios grupos.

1. Pacientes que al final del año 2018 eran usuarios de sistemas de monitorización frente a aquellos que no lo eran. A pesar de que el grupo de pacientes usuario de sistemas de monitorización presentó una HbA1c media menor en ambos semestres, la diferencia encontrada no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$) (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis estadístico del control metabólico (HbA1c media) de los pacientes usuarios de sistemas de monitorización frente a los no usuarios

<i>T de Student para muestras independientes</i>			
HbA1c media		Media (%)	DE
<i>Primer semestre</i>	Monitorización Sí	7,09	0,71
	Monitorización NO	7,39	0,69
<i>Segundo semestre</i>	Monitorización Sí	6,79	0,66
	Monitorización NO	6,93	0,89
<i>Diferencia muestras independientes HbA1c media</i>			
	<i>Primer semestre</i>	<i>Segundo semestre</i>	
Diferencia medias	0,29 %	0,13%	
IC 95%	[-0,27-0,85]	[-0,38-0,64]	
Significación bilateral (p)	0,312	0,607	

2. Pacientes que ya eran usuarios del sistema MFG previamente a su financiación, es decir, que asumieron los costes del sistema en el primer semestre y que pasaron a ser financiados por el Sacyl en el segundo semestre del año 2018. Se obtuvo una disminución estadísticamente significativa en la HbA1c media de 0,27% en el segundo semestre del año 2018 (IC 95% [0,06-0,47]) ($p < 0,05$) (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis estadístico del control metabólico (HbA1c media) de los pacientes usuarios de sistemas MFG pre y posteriormente a la financiación pública

<i>T de Student para muestras emparejadas</i>		
HbA1c media	Media (%)	DE
<i>Primer semestre</i>	6,99	0,83
<i>Segundo semestre</i>	6,72	0,59
<i>Diferencia muestras emparejadas HbA1c media primer y segundo semestre</i>		
Media	0,27	
DE	0,44	
IC 95% de la diferencia	[0,06-0,47]	
Significación bilateral (p)	0,014	

3. Pacientes que no eran usuarios de MFG en el primer semestre y pasaron a utilizarla a raíz de su financiación. Estos también mostraron una disminución estadísticamente significativa de HbA1c media de 0,35% en el segundo semestre de 2018 (IC 95% [0,19-0,52]) ($p < 0,05$) (Tabla 7).

Tabla 7. Análisis estadístico del control metabólico (HbA1c media) de los pacientes usuarios de sistemas de monitorización Flash durante el segundo semestre del año 2018.

<i>T de Student para muestras emparejadas</i>		
HbA1c media	Media (%)	DE
<i>Primer semestre</i>	7,15	0,67
<i>Segundo semestre</i>	6,79	0,71
<i>Diferencia muestras emparejadas HbA1c media primer y segundo semestre</i>		
Media	0,35	
DE	0,5	
IC 95% de la diferencia	[0,19-0,52]	
Significación bilateral (p)	0,0001	

Por tanto, se produjo una mejora en el control metabólico expresado en términos de HbA1c en aquellos pacientes que comenzaron a utilizar el sistema MFG a partir de su financiación en junio de 2018.

DISCUSIÓN

El trabajo realizado es un estudio descriptivo de los pacientes pediátricos con diabetes atendidos en la Consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se trata de una cohorte muy homogénea tanto en relación a las variables epidemiológicas (una proporción idéntica en cuanto a sexo y un rango de edad que representa prácticamente a toda la población pediátrica) como en relación a características de la enfermedad. El 95% de la muestra presenta diabetes tipo 1 lo que permite una visión aproximada de la población pediátrica con diabetes tipo 1. El porcentaje de otros tipos de diabetes, como la diabetes monogénica, es bajo pero comparable a la referida por estudios a nivel internacional como SEARCH y TODAY que describen una prevalencia de diabetes monogénica de 8% y 4,5% respectivamente^{16,17}. En cuanto a la diabetes tipo 2, la prevalencia en Europa es muy escasa, así en nuestra muestra no existe ningún caso, lo cual contrasta con estudios americanos como el SEARCH que describe una mayor prevalencia de diabetes tipo 2 en población pediátrica que varía desde un 5,5% en la población no hispanica blanca frente a un 37,6% en la raza afroamericana¹⁸.

El diagnóstico de la diabetes tipo 1 en la mayoría de los casos es precoz. Estudios recientes describen que existe una tendencia al diagnóstico de diabetes en

edades más tempranas. Anteriormente eran diagnosticadas en la pubertad y actualmente se ha constatado un aumento de incidencia en menores de 5 años de edad¹⁹. En nuestro estudio se encuentra una edad media al diagnóstico (6,47 años +/- 3,19 DE) muy similar a la encontrada en el resto de Castilla y León (5-9 años)²⁰.

En relación con la forma de debut de la enfermedad un 28 % de pacientes con diabetes tipo 1 debutaron con cetoacidosis (CAD), tratándose de una urgencia clínica. El rango de frecuencia de presentación de CAD varía aproximadamente entre el 15% al 70% en función de las series consultadas²¹. Esta variabilidad se apoya principalmente en el desarrollo del país en el que se produce debido a la disponibilidad de sistemas sanitarios y al diagnóstico tardío de la enfermedad²². A pesar de que la frecuencia de nuestro estudio es similar en Europa y menor que en otros países e incluso mejor dentro de la Comunidad Autónoma de Castilla y León (33,3%)²³ no deja de ser más de una cuarta parte de los pacientes que debutan con un cuadro grave.

Como factores de riesgo de CAD en el debut se describen una menor edad, diagnóstico tardío, nivel socioeconómico bajo y menor prevalencia de la enfermedad en el medio^{21,24}.

En nuestro estudio, no se pudo relacionar el debut CAD con la edad a pesar de que varios estudios lo definen como factor de riesgo^{21,25}.

En el trabajo, también se ha estudiado la asociación de la diabetes mellitus tipo 1 con otras patologías. Es conocida la asociación de la diabetes con patología autoinmune como la enfermedad celiaca o la patología tiroidea. La prevalencia de la enfermedad celiaca en pacientes con diabetes mellitus es superior en relación con la población general, por ello se realiza un screening de enfermedad celiaca a los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1. En el Hospital Universitario Infantil de Viena²⁶ se llevó a cabo un estudio prospectivo entre los años 1993 y 2001. En este se realizó el screening de enfermedad celiaca usando los anticuerpos antiendomio con confirmación posterior mediante biopsia intestinal. Se obtuvo una cifra superior a la de nuestro estudio (un 13,5% frente a un 8,54%).

Otro aspecto analizado fue la presencia de complicaciones, tanto agudas (hipoglucemia severa, ingreso hospitalario por descompensación) como crónicas (micro y macroangiopatía diabética). La prevalencia de complicaciones agudas fue escasa, con un porcentaje bajo, aunque no despreciables de hipoglucemia severa y una baja tasa de hospitalización por complicaciones agudas. La aparición de complicaciones crónicas se describe de inicio en edades posteriores, siendo la HbA1c uno de los indicadores de riesgo²⁷. Ninguno de los pacientes de nuestra muestra presenta vasculopatía cardíaca o retiniana. Dado que la máxima edad de la muestra no superaba los 16 años, es

esperable que no aparecieran en la actualidad este tipo de complicaciones. También se plantea la microalbuminuria en edades precoces y adolescencia como un factor predictor de riesgo para el desarrollo de nefropatía diabética, estando indicado el despistaje a partir de los 11 años y con un tiempo mínimo de evolución de entre 2 y 5 años²⁸. En nuestro estudio un 1,2 % de la muestra presentó microalbuminuria, precisando un control más exhaustivo a largo plazo para el desarrollo de posibles complicaciones.

Respecto al control metabólico de la muestra determinado por la HbA1c cabe destacar el buen control metabólico: un 65% de los pacientes presentan una HbA1c menor o igual a 7% y un 79,27 % presentan una HbA1c por debajo de 7,5% (valores establecidos por la ISPAD y ADA ambos en 2018)^{9,10}. Estratificando por edades, en nuestro estudio, se observa un aumento de HbA1c media (+0,22%) en los pacientes con edades comprendidas entre los 12 y los 16 años en comparación a los menores de 12 años. Estudios realizados en Estados Unidos, muestran que independientemente del factor a estudio (etnia, nivel socioeconómico, tipo de tratamiento...) se observan niveles mayores de HbA1c en el rango de edad de 13 a 17 años, coincidiendo con los datos de nuestro estudio²⁹. Sin embargo, aunque los pacientes adolescentes de nuestro estudio sí que presentan una mayor HbA1c media, esta se encuentra muy cercana a valores óptimos (7,03%) y se podría decir que el control general de la muestra cumple los objetivos.

Aunque clásicamente la HbA1c ha sido el punto central del control metabólico, estudios recientes demuestran que otros parámetros deben ser incorporados para definir el buen control metabólico: tiempo en rango, variabilidad glucémica, porcentaje de hipo e hiperglucemias. La utilización exclusiva de la HbA1c nos puede llevar a asumir el buen control en pacientes que realmente no lo tienen, ya que “no distingue entre los pacientes que alcanzan el objetivo con mayor variabilidad glucémica de aquellos que la alcanza de forma más estable”³⁰. Para comprender estos conceptos ha desarrollado un papel fundamental la introducción y desarrollo de las técnicas de monitorización continua de glucosa, que ha experimentado un gran auge en los últimos años y ha permitido el desarrollo de nuevos parámetros como tiempo en rango y variabilidad glucémica que nos pueden acercar a una visión más real del control de la enfermedad. Aunque estos parámetros no han sido incluidos en nuestro estudio serán incorporados en estudios posteriores, lo cual será posible gracias al uso extensivo de MFG en nuestra comunidad debido a su financiación por el sistema público de Salud.

Tratamientos

En relación con la modalidad de tratamiento observada en la muestra, cabe destacar un predominio del uso de MDI (67,1%) frente a ISCI (33,9%), no existiendo una diferencia estadísticamente significativa en el control metabólico de ambas modalidades. Actualmente la ADA recomienda con un nivel de evidencia A que los pacientes con diabetes tipo 1 deben ser tratados con ISCI o MDI, observándose mínimas diferencias entre ambos tratamientos (una reducción de la HbA1c media del 0.30% en favor del ISCI) ³¹. Ya que las diferencias encontradas en el control metabólico (HbA1c) no son contundentes debemos considerar factores externos como la participación activa del paciente y de la familia en la enfermedad ³².

Monitorización de glucosa intersticial

Uno de los objetivos del estudio, fue valorar la repercusión que ha tenido en el control metabólico de los pacientes con diabetes tipo 1 la financiación de la MFG por el sistema público de salud a partir de junio de 2018. Previo a la financiación de estos sistemas hay que destacar que un porcentaje importante de las pacientes (34,1%) eran usuarios de sistemas de monitorización de glucosa (la mayoría MFG) sufragados por las familias. La financiación de la MFG supuso un incremento exponencial en su utilización, de tal forma que la práctica totalidad de la muestra (86,6%) a final del año lleva a cabo monitorización de glucosa, ascendiendo al 100% de los pacientes usuarios de sistema de infusión continua de glucosa.

Se analizó si el uso extensivo de la monitorización de glucosa, a raíz de la financiación tuvo alguna repercusión en el control metabólico de los pacientes medido a través de los niveles de HbA1c para lo cual se dividió el periodo de estudio en dos semestres: primer semestre (previo a financiación de MFG) y segundo semestre (tras financiación de MFG). De forma global la HbA1c fue inferior en los pacientes con monitorización de glucosa respecto a los que no, aunque no fue estadísticamente significativo. En el 86,6% de la muestra (usuarios de monitorización) se observó una disminución estadísticamente significativa de la HbA1c media en el segundo semestre, pudiendo reflejar un efecto de la introducción masiva de la MFG tras su financiación. Esta teoría se puede ver respaldada al analizar los resultados de estudios recientes ³³ en los que se observa que la introducción del sistema Flash en pacientes que previamente eran usuarios de monitorización con glucómetro mejora tanto la HbA1c como el tiempo en rango. Además, hay que destacar que estos pacientes también experimentan una mayor satisfacción con el sistema Flash.

Tanto aquellos pacientes que se autofinanciaban la monitorización en el primer semestre como aquellos que pasaron a usarlo de novo en el segundo semestre mostraron una mejora en la HbA1c respecto al primer semestre. El sistema Flash supone múltiples beneficios para el paciente con diabetes como la medición indolora de la glucemia o el archivo de los resultados durante 90 días (pudiendo analizar de forma retrospectiva el patrón de glucemia)³⁴. Sin embargo, los estudios previos refieren que la ventaja que suponen estos sistemas se ve más asociada a la prevención de hipoglucemias más que a la mejora de la HbA1c. Por este motivo sería preciso contar con estos datos en nuestros pacientes. Otros estudios destacan la importancia de un proceso de entrenamiento para optimizar al máximo el sistema MFG. Al comparar durante 6 meses la HbA1c media entre un grupo usuario de sistema Flash y otro grupo en el que se asoció el sistema Flash a un programa educativo, se obtuvo que aquel grupo que participó en este programa educativo consiguió una HbA1c media menor, además de mejora del tiempo en rango e incluso una mayor satisfacción con el sistema de monitorización Flash (que puede suponer un incentivo para su uso)³⁵.

Partiendo de la premisa de que la MFG supone un mejor control metabólico del paciente con diabetes se observa que el inicio de su financiación supone un factor añadido a esta mejora. Por tanto, cabe plantear si el hecho de que las familias no tenga que asumir el coste es el responsable de una mayor adherencia al sistema con un uso continuado del mismo, o si el hecho de la novedosa introducción ha supuesto una motivación extra en su utilización. Por lo que sería preciso evaluar la tendencia que muestran estos pacientes en un seguimiento posterior.

CONCLUSIONES:

- La gran mayoría de los pacientes de la muestra presentan el diagnóstico de diabetes tipo 1, siendo el resto de los tipos de diabetes minoritarios en nuestro medio.
- Más de un 25% debuta con cetoacidosis, siendo un cuadro realmente grave, por lo que es importante conocer los signos y síntomas para un diagnóstico precoz.
- La prevalencia de complicaciones en la muestra, tanto agudas como crónicas, es baja. Sin embargo, para realizar un estudio de las complicaciones a largo plazo se debería tomar una muestra en un rango de edad de entre 20 y 40 años, puesto que en el rango de edades en las que se ha realizado este estudio no es esperable su aparición.
- No se encontraron diferencias en cuanto al control metabólico entre pacientes en tratamiento con MDI y pacientes con ISCI.

- El control metabólico de la muestra puede considerarse bueno al presentar el 79,27% una HbA1c inferior a 7,5%. No obstante, en fases sucesivas del estudio, será necesario incorporar nuevos parámetros como tiempo en rango y variabilidad glucémica para definir el control metabólico.
- El grado de implantación de los sistemas de monitorización de glucosa es elevado, especialmente en el segundo semestre (86,6%) tras la financiación del sistema de MFG por el sistema público de Salud.
- La financiación del sistema de MFG en el segundo semestre supuso una mejora en el control metabólico de los pacientes de la muestra.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Informe mundial sobre la diabetes. World Rep Diabetes [Internet]. 2016 [citado 29 May 2019];1–84. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf;jsessionid=1AFA3092C18FAC2DFDC2003A10CDE536?sequence=1
2. Díaz Naya L, Delgado Álvarez E. Diabetes mellitus. Criterios diagnósticos y clasificación. Epidemiología. Etiopatogenia. Evaluación inicial del paciente con diabetes. Medicine. 2016; 12(17): 935-946.
3. Cheon CK. Understanding of type 1 diabetes mellitus: What we know and where we go. Korean J Pediatr. 2018; 61:307-314.
4. Oriola J. Diabetes monogénicas: Caso clínico de diabetes con debut a los 24 años y con numerosos antecedentes familiares. Ed Cont Lab Clín. 2013-2014; 18:12-18.
5. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njølstad PR, Mlynarski W, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2018; 19:47–63.
6. Nadeau KJ, Anderson BJ, Berg EG, Chiang JL, Chou H, Copeland KC, et al. Youth-onset type 2 diabetes consensus report: Current status, challenges, and priorities. Diabetes Care. 2016; 39(9): 1635-1642.
7. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: A randomized open parallel multicenter study. Diabetes Care. 2009; 32(7):1170-1176.
8. Delgado Gómez M. ¿Qué podemos esperar del control de la variabilidad glucémica? Av en Diabetol. 2014; 30:63-71

9. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19:105-114.
10. American Diabetes Association. Diabetes Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(suppl 1): s13-s27
11. Cardona Hernández R. Sistemas de monitorización continua de glucosa. FD [Internet]. 2016 [citado 30 May 2019]. Disponible en: <https://www.fundaciondiabetes.org/general/articulo/173/sistemas-de-monitorizacion-continua-de-glucosa>
12. FDA.gov [Internet]. Estados Unidos: FDA; 2018 [actualizado 27 Mar 2018, citado 29 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-first-fully-interoperable-continuous-glucose-monitoring-system-streamlines-review>.
13. Damas Fuentes R, Dominguez Lantigua P, Majuelos Aicart L, Damas Fuentes M. Avances en la medición de glucosa: del glucómetro tradicional al sistema flash. *PAM* 2017; 41(402):360-363.
14. Insulclock.com [Internet]. España: Insulclock; 2018 [actualizado sept 2019, citado 31 mayo 2019]. Disponible en: <https://insulclock.com/donde-se-financia-el-freestyle-libre-de-abbott/>.
15. ADM: Asociación Diabetes Madrid [Internet]. Madrid: ADM;2018 [actualizado 20 jun 2018, citado 31 mayo 2019]. Disponible en: <https://diabetesmadrid.org/que-es-el-nightscout/>
16. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: Results from the SEARCH for diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(10):4055-62
17. Kleinberger JW, et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med*. 2018; 20 (6): 583-590
18. Jensen ET, Dabelea D. Type 2 Diabetes in Youth: New Lessons from the SEARCH Study. *Current Diabetes Reports*. 2018; 18(36):1-7.
19. Barrio Castellanos R. Actualización de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica. *AEPap* (ed.). 2016; 369-77.
20. Bahílo Curieses MP, Hermoso López F, García Fernández JA, Ochoa Sangrador C, Rodrigo Palacios J, De La Torre Santos SI, et al. Epidemiología de la diabetes

- tipo 1 en menores de 15 años en las provincias de Castilla y León. *An Pediatr.* 2006; 8:369-373.
21. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2018; 19(Suppl. 27):155-177.
 22. Jawaid A, Sohaila A, Mohammad N, Rabbani U. Frequency, clinical characteristics, biochemical findings and outcomes of DKA at the onset of type-1 DM in young children and adolescents living in a developing country- A n experience from a pediatric emergency department. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019; 32(2):115-119.
 23. Barreiro SC, Rigual MR, Lozano GB, Siguero JPL, Pelegrín BG, Val MPR, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr.* 2014; 81(3): 189.e1-189.e12
 24. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics.* 2014;133: e938-e945
 25. Szypowska A, Ramotowska A, Grzechnik-Gryziak M, Szypowski W, Pasierb A, Piechowiak K. High frequency of diabetic ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Diabetes Res.* 2016;1-5
 26. Crone J, Rami B, Huber WD, Granditsch G, Schober E. Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37(1):67-71.
 27. M. Loredana Marcovecchio, R. Neil Dalton, D. Daneman, J. Deanfield, .T.W. Jones, H.Andrew W. Neil, et al. (AdDIT study group). A new strategy for vascular complications in young people with type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews, Endocrinology* (2019); Available on: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0198-2>
 28. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, Chew EY, Wong TY, Calliari LE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018; 19 (Suppl. 27): 262–274
 29. David Rodbard, MD. State of Type 1 Diabetes Care in the United States in 2016-2018 from T1D Exchange Registry Data. *ATTD.* 2019; 21(2):62-65
 30. A. Prieto-Tenreiro, R. Vallar-Taibo, M. Pazos- Cosuelo, M. González-Rodríguez, F. Casanueva y J.M. García-López. Beneficios de la terapia con infusión subcutánea continua de insulina en pacientes diabéticos tipo 1 que presentan variabilidad glucémica. *Endocrinol Nutr.* 2012; 59(4):246-253.

31. American Diabetes Association. Diabetes Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018; 41 (Suppl. 1): s126-s128
32. J.C. Blair, A. McKay, C. Ridyard, K. Thornborough, E. Bedson, M. Peak, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ* 2019; (365): l1226.
33. Leelarathna L, Wilmot EG. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabetic Medicine*. 2018; 35:472-482.
34. Schipfer M, Albrecht C, Ehrmann D, Haak T, Kulzer B, Hermanns N. Makes FLASH the difference between the intervention group and the treatment-as-usual group in an evaluation study of a structured education and treatment programme for flash glucose monitoring devices in people with diabetes on intensive insulin therapy: *Trials*. 2018; 19:91.
35. Hermanns N, Ehrmann D, Schipfer M, Kröger J, Haak T, Kulzer B. The impact of a structured education and treatment programme (FLASH) for people with diabetes using a flash sensor-based glucose monitoring system: Results of a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 150:111-121.

ANEXOS:

Anexo 1. Variables recogidas del Sistema Informático de Gestión de Informes

1. *Edad al diagnóstico*
2. *Edad actual*
3. *Peso y talla con sus correspondientes percentiles y DE en el momento del diagnóstico*
4. *Tiempo de evolución de la enfermedad hasta el momento actual*
5. *Antecedentes Familiares de interés: Pacientes con diabetes en la familia, antecedentes de enfermedades autoinmunes.*
6. *Enfermedades Asociadas: Enfermedad Celíaca y patología tiroidea.*
7. *Sintomatología al diagnóstico y presencia o no de cetoacidosis diabética*
8. *Tipo de diabetes y anticuerpos: Tipo 1A, 1B o MODY. Anticuerpos IA2, GAD o IAA.*
9. *Ingresos o complicaciones en relación con la enfermedad en el último año: Ingresos por descompensación diabética en contexto de infecciones, hipo o hiperglucemias.*
10. *HbA1c al diagnóstico*
11. *HbA1c media en el primer semestre de 2018 y HbA1c media en el segundo semestre de 2018*
12. *Tipo de tratamiento: Modalidad (MDI o ISCI) y utilización del Sistema de Calculador de bolo.*
13. *Monitorización de glucosa: SI (Continua o Flash) o NO*
14. *Presencia de complicaciones crónicas.*