

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

**Experiencia de cinco años, en el uso de análogos de insulina en el Hospital
Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, Costa Rica.**

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la
Especialidad en Pediatría para optar por el grado y título de Especialista en
Pediatría

Juan Diego Vargas Cedeño

2022

DEDICATORIA

Dedico este trabajo primero a Dios, por guiar siempre mi camino

A mis papas y hermanas que me han motivado toda la vida a superarme.

A Melissa quien se convertido en mi apoyo incondicional.

A mi abuela quien ha creído siempre en mi y mi vocación.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por las bendiciones que me regala día con día.

A mis padres por darme las herramientas para poder completar mi educación.

A mi tutor académico el Dr. Fred Cavallo Aita, quien con su conocimiento y experiencia me orientó en la investigación.

Investigadores

Investigador principal

Dr. Juan Diego Vargas Cedeño
Residente de Pediatría. Sistema de Estudios de Postgrado de la Universidad de Costa Rica.
Hospital Nacional de Niños “Dr. Calos Sáenz Herrera”
Correo electrónico: juandivc@hotmail.com

Investigadores secundarios


Dr. Fred Cavallo Aita
Pediatra Endocrinólogo
Servicio de Endocrinología Hospital Nacional de Niños “Dr. Calos Sáenz Herrera”
Correo electrónico: fcavallo@gmail.com

Dra. Natalia Solano Tenorio
Residente de Neonatología. Sistema de Estudios de Postgrado de la Universidad de Costa Rica.
Hospital Nacional de Niños “Dr. Calos Sáenz Herrera”
Correo electrónico: naty-st@hotmail.com

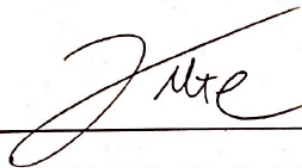
"Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Pediatría."



Dra. Lydiana Ávila de Benedectis, Pediatra Neumóloga
Directora del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas



Dr. Roberto Bogarín Solano, Pediatra Endocrinólogo
Coordinador Programa de Posgrado de Pediatría
Y Lector



Dr. Fred Cavallo Aita, Pediatra Endocrinólogo
Tutor



Dr. Juan Diego Vargas
Cedeño
Sustentante



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Juan Diego Vargas Cedeño, con cédula de identidad 115110292, en mi condición de autor del TFG titulado Experiencia de cinco años, en el uso de analogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Costa Rica.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Juan Diego Vargas Cedeño

Número de Carné: B99426 Número de cédula: 115110292

Correo Electrónico: juandivc@hotmail.com

Fecha: 07/01/2022 Número de teléfono: 89910022

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Fred Cavallo Aita

Juan Diego
Vargas Cedeno

Digitally signed by Juan
Diego Vargas Cedeno
Date: 2022.01.07 10:19:05
-06'00'

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Índice General

Dedicatoria.....	II
Agradecimientos.....	III
Investigadores	IV
Licencia de publicación	VI
Índice general	VII
Índice de tablas	IX
Índice de gráficos	X
Resumen.....	XI
Lista de abreviaturas	XIII
Introducción	1
Justificación	2
Objetivos.....	3
Objetivo general	3
Objetivos específicos.....	3
Metodología.....	4
Diseño del Estudio.....	4
Población de Estudio.....	4
Criterios de Inclusión	4
Criterios de Exclusión.....	4
Métodos para el Análisis de la Muestra.....	5
Aspectos éticos	6

Fuentes de financiamiento	7
Resultados.....	8
Discusión	10
Conclusiones	13
Limitaciones.....	14
Recomendaciones.....	15
Tablas.....	16
Gráficos.....	17
Bibliografía.....	19
Formato de artículo científico	23

Índice de tablas

Tabla 1. Estadísticas descriptivas edad (meses) de los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 de agosto 2019). (N=24 pacientes).

Tabla 2. Estadísticas descriptivas del número de hipoglicemias por semana en los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 agosto 2019). (N=24 pacientes).

Índice de gráficos

Gráfico 1. Estadísticas descriptivas de los porcentajes de HbA1c en los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 de agosto 2019). (N=24 pacientes).

Gráfico 2. Estadísticas descriptivas edad del número de hipoglicemias por semana en los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 de agosto 2019). (N=24 pacientes).

Gráfico 3. Estadísticas descriptivas edad del número de hipoglicemias de madrugada por semana en los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 de agosto 2019). (N=24 pacientes).

Gráfico 4. Sensación de mejoría luego del uso de análogos en los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 de agosto 2019). (N=24 pacientes).

Resumen

Introducción: La insulina exógena es uno de los pilares para el manejo de la Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) (1,2). Los análogos de insulina (AI) se derivan genéticamente con el fin de mimetizar la secreción endógena del páncreas (3).

Objetivo: Existe experiencia a nivel nacional respecto al uso de AI, sin embargo (4,5), no existen estudios comparativos, por lo que el objetivo principal del estudio fue evaluar la experiencia clínica actual. Se espera que al cambiar de insulina los pacientes tengan un mejor control de la enfermedad, y una mejoría en la percepción del control de esta (5,6,7).

Pacientes y método: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, donde se estudiaron pacientes con edades entre los 6 meses y 14 años, con diagnóstico de DMT1, quienes cambiaron de terapia de insulinas humanas a AI, que además contarán con un monitoreo continuo de glucosa (MCG) al menos en dos ocasiones, antes de iniciarlas y de 2 a 6 meses después del cambio de insulina, del período de agosto 2014 a agosto 2019. Se estudiaron sus niveles de HbA1c, la presencia y número de hipoglicemias, las severas y las que ocurrieron durante la madrugada, la variabilidad glicémica (VG) y la percepción de la afectación de la calidad de vida del paciente.

Resultados: Se estudiaron 24 pacientes de los cuales 15 (62.5%) eran femeninas, 9 masculinos (37.5%), con una edad promedio de 124.5 meses. La mayoría de los pacientes (79.2%) ameritaron cambio de insulina humana a AI debido a la presencia de VG. La diferencia entre los niveles de HbA1c, el promedio de las glicemias, las hipoglicemias severas por año, las hiperglicemias, el tiempo en normoglicemia, el promedio de desviaciones estándar (DE), y las excursiones glicémicas (EG) comparadas previo y posterior al inicio de la terapia con AI no fueron estadísticamente significativas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la mediana del número de hipoglicemias por semana, hipoglicemias de madrugada por semana, y las unidades de insulina por kilogramo de peso requeridas en su tratamiento, previo y posterior al inicio de la terapia con AI.

Conclusiones: Se observó que la terapia con AI generó en los pacientes un mejor control de la enfermedad, reflejada en una disminución discreta de la HbA1c, y una disminución estadísticamente significativa en hipoglicemia, especialmente cuando ocurren de madrugada, además de una muy importante mejoría respecto a la percepción de los padres en la calidad de vida de los pacientes. Estos hallazgos a pesar de no poder extrapolarse a la población general por las limitaciones del estudio coinciden con la evidencia científica internacional, confirmando los objetivos del estudio, el cual además de evaluar la experiencia institucional mostró hallazgos consecuentes.

Palabras clave: Insulina, Análogos, Diabetes Mellitus Tipo 1, monitoreo continuo de glucosa.

Summary

Introduction: Exogenous insulin is one of the pillars for the management of Type 1 Diabetes Mellitus (DMT1) (1,2). Insulin analogs (IA) are genetically derived in order to mimic endogenous secretion from the pancreas (3).

Objectives: There is experience at national level regarding the use of IA (4,5) however, there are no comparative studies between them, so the main objective of this study was to evaluate the current clinical experience. We expect with the use of IA that patients will achieve a better control of the disease, as well as an improvement in the perception of its control (5,6,7).

Patients and methods: Retrospective, observational, descriptive study, where patients with ages between 6 months and 14 years, with a diagnosis of DMT1, who used to be treated with human insulin and were switched to insulin analogues and started receiving IA, who also had continuous glucose monitoring (MCG) at least twice, before starting them and 2 to 6 months after the therapy change, from August 2014 to August 2019. We studied HbA1c levels, severe and early morning hypoglycemia, the glycemic variability (VG) and the perception of the affectation of the quality of life of patients.

Results: 24 patients were studied, of which 15 (62.5%) were female, 9 male (37.5%), with an average age of 124.5 months, most of the patients (79.2%) required a change from human insulin to AI due to the presence of VG. The difference between levels of HbA1c, the average glycemia, the time spent in normoglycemia, yearly severe hypoglycemia, and hyperglycemia, the mean standard deviations (DE), and the glycemic excursions (EG) were not statistically significant when compared against the same variables after insulin analog therapy. We observed that the patients did show statistically significant differences when comparing the median number of weekly hypoglycemia, early morning weekly hypoglycemia, and the amount of insulin units per kilogram required to improve their glycemic control, before and after the therapy with IA.

Conclusions: We observed that the use of IA generated a better disease control in patients, reflected on hypoglycemia episodes, especially those that occur early in morning, in addition to a very important improvement regarding the perception from the patient's parents, regarding the quality of life.

Key words: Insulin, Analogs, Type 1 Diabetes Mellitus, continuous glucose monitoring

Lista de abreviaturas

AI: Análogos de insulina

DMT1: Diabetes mellitus tipo 1

HbA1c: Hemoglobina
glicosilada

VG: Variabilidad glicémica

DE: Desviación estándar

EG: Excursiones glicémicas.

HNN: Hospital Nacional de
Niños

EDUS: Expediente Digital
Único en Salud

TIR: Tiempo en rango

MAGE: Amplitud media de la
excursión glicémica

MCG: Monitoreo continuo de
glucosa

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1), es una de las enfermedades crónicas más comunes en infancia, causada por la deficiencia de insulina, resultante de la destrucción de las células beta pancreáticas productoras de insulina (1,2,3). La insulina debe ser, lo más fisiológicamente posible (4,5). La insulina fue la primera proteína humana en poderse sintetizar de forma recombinante (6). Luego de la publicación de los beneficios de la intensificación de la terapia con insulina, han aparecido y continúan en estudio, varias preparaciones de insulina (7,8,9). Algunas de estas actúan de forma más rápida y existen otras basales, de mayor duración, que buscan imitar la secreción fisiológica del páncreas. Existe evidencia internacional donde se demuestra una mejoría importante respecto a, disminución de los episodios de hipoglicemias nocturnas y específicamente las postprandiales (10,11), además respecto a la HbA1c se presentaron discretas mejorías también (12,13). El presente estudio tiene como objetivo general evaluar la experiencia en el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica, con el uso de análogos de insulina para el manejo de la DM1. Se espera que al utilizar la terapia con AI, los pacientes tengan un mejor control de su enfermedad, con la consecuente mejoría en su calidad de vida

Justificación

La insulina exógena es uno de los pilares para el manejo de la DM1 y los regímenes actuales se hacen de manera intensificada; al menos 3 inyecciones al día, rápida antes de cada comida y otra lenta una o dos veces al día. En la mayoría de los centros se siguen utilizando insulinas humanas (sobre todo simple y NPH) por tema de costos. Los análogos de insulina se derivan genéticamente de estas moléculas con el fin de mimetizar la secreción endógena del páncreas. Son igual de efectivas que las insulinas humanas, pero con un mejor control glicémico posprandial, mejoría en HbA1c y reducción de hipoglicemias, sobre todo nocturnas en caso de las insulinas basales (por ejemplo, glargina o detemir) y las hipoglicemias severas, además de ser mejor costo-efectivas en pacientes con DM1. Actualmente no existen estudios a nivel pediátrico o nacional sobre uso de insulinas análogas en comparación con insulinas humanas. Existe experiencia clínica en el uso de este tipo de insulinas y se quiere documentar la misma con la realización de este estudio

Objetivos

Objetivo general

- Evaluar el uso de análogos de insulina en la población pediátrica Diabetes Mellitus Tipo 1, en el servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” del 2014 al 2019.

Objetivos específicos

- Caracterizar la población de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, que lleven control en el servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” y que fueron cambiados de insulinas humanas a análogos.
- Enumerar las razones por las que las que los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, que lleven control en el servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, ameritaron cambio del tipo de insulina.
- Comparar la variabilidad glicémica, hemoglobina glicosilada y dosis de insulina antes y después del cambio de tipo de insulina.
- Comparar los episodios de hipoglicemias, tanto leves como severas, con el cambio de insulina descrita.
- Determinar el nivel de satisfacción de los padres o cuidadores del paciente con respecto al uso de análogos de insulina.

Metodología

Diseño del Estudio

Estudio retrospectivo descriptivo observacional basado en la revisión de expedientes clínicos.

Población de Estudio

Pacientes entre los 6 meses y 14 años, con diagnóstico de DMT1, quienes cambiaron de terapia de insulinas humanas a AI, que además contaran con un monitoreo continuo de glucosa (MCG) al menos en dos ocasiones, antes de iniciarlas y de 2 a 6 meses posterior al cambio de insulina, del período de Agosto 2014 - 2019.

Criterios de Inclusión

- Pacientes quienes recibieron cambio terapéutico de insulinas humanas a análogos de insulina en el período del 1 agosto 2014 al 30 de agosto 2019 con edades entre los 6 meses a los 14 años, 11 meses y 29 días de edad, que además tuvieran al menos dos monitoreos continuos de glucosa (antes y 2 a 6 meses después del cambio de insulina).
- No se realizó distinción de género, etnia ni de clases especiales o participantes vulnerables.

Criterios de Exclusión

Expediente médico incompleto, definido como pacientes de los cuales hubiera un faltante de más del 20% de la información.

Métodos para el Análisis de la Muestra

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, descriptivo, observacional donde se estudió a la población de pacientes con DMT1, en control en el servicio de endocrinología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (HNN), que recibían terapia con insulinas humanas, y se cambió la terapia por análogos de insulina, del período 1 agosto 2014 al 30 agosto 2019. Los criterios de inclusión del estudio fueron, que los pacientes tuvieran el cambio de insulina en el período descrito, edades de 6 meses a 14 años, 11 meses y 29 días de edad, con al menos dos monitoreos continuos de glucosa (antes y 2 a 6 meses después del cambio de insulina). No se realizó distinción de género, etnia ni de clases especiales o participantes vulnerables.

El criterio de exclusión fue que presentara un faltante de más de 20% de la información. Se analizó un total de 24 pacientes en el estudio dado que se excluyó un paciente por faltante de información. El registro de estos pacientes fue facilitado por parte del servicio de endocrinología del HNN. Se recolectó la información del respectivo expediente digital (EDUS), utilizando como herramienta una hoja de recolección de datos que incluía datos generales sobre la caracterización de cada paciente, edad, fecha de nacimiento, sexo, provincia de procedencia, fecha del diagnóstico, edad al diagnóstico, dosis de insulina, indicación para el cambio de insulina humana a análogos (variabilidad glicémica o hipoglicemias severas y/o recurrentes).

Se recogió información sobre la presencia de hipoglicemias (<70mg/dl) según el reporte de los padres. Además, se valoraron variables que se encontraban descritas en el monitoreo continuo de insulina de los pacientes, como el promedio de glicemias, desviación estándar de glicemias, número de hipoglicemias y porcentaje de tiempo, número de hiperglicemias y su porcentaje de tiempo y el tiempo en rango (70 – 180mg/dl). Se valoró también la percepción de la terapia actual bajo una clasificación de sensación de mejoría con el cambio de insulina basada en los siguientes parámetros: muy poca, poca, igual, mejor y mucho mejor. Se recolectó la información en una base de datos utilizando el programa EpiData 2.0 (The EpiData Association, att. Jens Lauritsen, Enghavevej 34, DK5230 Odense M, Denmark, Europe) y posteriormente se analizó la información utilizando el programa STATA versión 14. Se aplicó la prueba de T-student a variables continuas para determinar significancia estadística entre medias, con un nivel de significancia de <0.05, y su respectivo intervalo de confianza de 95%.

Una vez recolectada la información, se utilizó el programa EpiData 2.0 (The EpiData Association, att. Jens Lauritsen, Enghavevej 34, DK5230 Odense M, Denmark, Europe) para la base de datos y posteriormente analizada utilizando el programa STATA versión 14. Al ser un estudio descriptivo la mayoría de la información se analizó utilizando porcentajes y valores de tendencia central como la media y frecuencias. Se aplicó la prueba de T-student a variables continuas para determinar significancia estadística entre medias, con un nivel de significancia de <0.05, y su respectivo intervalo de confianza de 95%, también se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para la comparación de proporciones, y se utilizaron pruebas no paramétricas en algunos casos. Para el análisis de las variables numéricas medidas antes y después del inicio de análogos (muestras pareadas o dependientes), se utilizó la prueba del signo, y la prueba de rangos de signos de Wilcoxon.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del HNN con el código CECHNN-005-2020. Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont, como dictan las Buenas Prácticas Clínicas y se cumple lo que dicta la Ley 9234 “Reguladora de la investigación biomédica” y su reglamento en Costa Rica. No se discriminaron pacientes por razones sociales, culturales y económicas.

Consideraciones bioéticas

Principio de autonomía: Se respetó el principio de autonomía de los pacientes, pues dadas las características del estudio se mantuvo siempre la confidencialidad de la información obtenida en la revisión de expedientes clínicos. Se realizó una revisión del expediente clínico, con una tabla de recolección de datos, se trabajó con las tablas de recolección de datos y no con la identidad del paciente.

Principio de justicia: Se incluyen en este estudio pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. Se manejaron de forma equitativa todos los casos estudiados con la finalidad de disminuir situaciones de desigualdad. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que cumplieron los criterios establecidos para la población delimitada en el estudio independientemente de su estatus socioeconómico, ideológico, sexo o etnia.

Principio de beneficencia: Este principio corresponde a la obligación que tenemos como médicos e investigadores de actuar en beneficio del paciente, buscando promover sus intereses y suprimiendo los prejuicios. Se trabajó en determinar información a través de los expedientes clínicos para traer beneficios a futuros pacientes con la misma patología. El paciente no se ve beneficiado directamente por la investigación, pero tampoco se le hará un daño con fines investigativos.

Principio de no maleficencia: Este principio corresponde a abstenerse de realizar acciones que puedan causar daño o perjudicar a los pacientes. En el presente estudio no se realizó ningún tipo de intervención a los pacientes, pues corresponde a un estudio retrospectivo de análisis de casos. La inclusión de los pacientes conllevaba para ellos un riesgo mínimo similar al de no participar en la investigación, por lo cual no se existió ningún daño o perjuicio a los participantes para fines del estudio. Se tomarán de igual forma todas las medidas para proteger la privacidad de los pacientes, y no perjudicar su integridad con divulgación de información personal.

Fuentes de financiamiento

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos adicionales para la institución Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) ni para el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” dado que consistía únicamente en una revisión de expedientes clínicos/electrónicos. Los gastos de papelería, impresión, así como los de presentación de resultados fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

Resultados

Características epidemiológicas y demográficas de los pacientes. Se estudio un total de 24 pacientes, de los cuales 15 eran femeninas (62.5%). con un promedio de edad de $124,4 \pm 29.5$ meses. Los pacientes masculinos fueron un total de 9 (37.5%), con un promedio de edad de 99.4 ± 47.9 meses (Cuadro 1). El promedio de edad de los pacientes fue de $115,0 \pm 38.5$ meses de edad, con un rango entre los 28.9 hasta los 177.1 meses de edad, donde el 75% de los pacientes tenían 100.5 meses o mas. Sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estas dos medianas ($p = 0.1284$)(Cuadro 1).

Valores porcentuales de hemoglobina glicosilada: Al comparar los valores en los pacientes previo y posterior al inicio de la terapia con AI, se encontró que la mediana del porcentaje de HbA1c antes de iniciar la terapia fue de 8.2%, con un rango comprendido entre 6.3% y 10.9%, presentando en un 75% de los pacientes, HbA1c de 8.7%. La mediana del porcentaje de HbA1c posterior al inicio de la terapia con AI fue de 7.7% con un rango comprendido entre 6.2% y 9.9% con un 75% de los pacientes con valores de 8%, siendo esta diferencia previo y posterior al inicio de la terapia con AI no estadísticamente significativa al 5% entre las medianas ya mencionadas ($p = 0.0931$)(Gráfico 1).

Promedio de glicemias según monitoreo: Al comparar la mediana antes (170,0 mg/dL) y después (162,0 mg/dl) del inicio de la terapia con análogos de insulina, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% ($p = 0,3833$).

Tiempo en rango (70 – 180mg/dl): Al comparar la mediana antes (45,0%) y posterior (50,0%) al inicio de la terapia con AI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% ($p = 0,2863$).

Tiempo en hipoglicemia (<70mg/dl) captadas por el monitoreo: Al comparar la mediana antes (7,0%) y posterior (9,0%) al inicio de la terapia con AI, No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las medianas de los valores del porcentaje de hipoglicemias antes y después del inicio de análogos. ($p = 1,000$).

Hipoglicemias por semana (reporte de los padres): La mediana antes del inicio de la terapia con AI fue de 4,0 hipoglicemias, con un rango de entre 1,0 - 10,0 hipoglicemias, donde el 75% de los pacientes presentaron 6,8 hipoglicemias o menos. La mediana del número de hipoglicemias por semana después del inicio de la terapia con AI fue de 2,0 hipoglicemias, con un rango de entre 0,0 - 6,0 hipoglicemias, donde el 75% de los pacientes presentaron 3,0 hipoglicemias o menos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las medias del número de hipoglicemias por semana, antes y después del inicio de la terapia con AI ($p = 0.0001$)(Gráfico 2).

Hipoglicemias severas por año: En cuatro pacientes el número de hipoglicemias severas por año fueron menores luego del inicio de análogos, y en ningún paciente el número de hipoglicemias severas por año fue mayor luego del inicio de la terapia con AI, y en 20 pacientes este valor no cambió, por lo que no se encontraron diferencias entre el porcentaje de hipoglicemias severas antes y después del inicio de análogos, por estar al límite del 5%. ($p = 0,0457$).

Hipoglicemias durante la madrugada (reporte de los padres): La mediana antes del inicio de la terapia con AI fue de 1,0 hipoglicemias, con un rango entre 0,0 - 4,0 hipoglicemias, donde el 75% de los terapia con AI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% ($p = 0.8318$). pacientes presentaron 2,0 hipoglicemias o menos. La mediana del número de hipoglicemias de madrugada por semana después del inicio de la terapia con AI en los pacientes en estudio es 0,0 hipoglicemias, con un rango de entre 0,0 hipoglicemias y 2,0 hipoglicemias, el 75% de los pacientes en estudio después del inicio de la terapia con AI tienen 0,0 hipoglicemias o menos. Si se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las medianas del número de hipoglicemias presentadas durante la madrugada, por semana, antes y después del inicio de AI ($p = 0,0001$)(Grafico 3).

Hiperglicemias (>180mg/dl): Al comparar la mediana antes (42,0%) y posterior (37,0%) al inicio de la terapia con análogos de insulina, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% ($p = 0,8238$).

Insulina total por Kg: Al comparar la mediana de las unidades por kg de insulina utilizadas previo (0.7UI/kg) y posterior (0.8UI/kg) a iniciar la terapia con AI, se demostró una diferencia estadísticamente significativa al 5% ($p = 0.0414$)(Cuadro 3).

Sensación de mejoría: El 95.8% de los pacientes en el estudio refirieron una sensación de mejoría entre mejor, y mucho mejor. Catorce pacientes mucho mejor, nueve pacientes mejor, un paciente regular. Desviación estándar de glicemias: Al comparar la mediana antes (81,0 mg/dl) y después (75.0 mg/dL) del inicio de AI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las medianas de las desviaciones estándar de las glicemias antes y después del inicio de análogos. ($p = 0,0931$). Número de excursiones altas: En 12 pacientes el número de excursiones altas fueron menores luego del inicio de análogos, y en 11 pacientes el número de excursiones altas fueron mayores luego del inicio de análogos, mostrando una mediana en ambos casos de 14, por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% ($p = 1.000$).

Número de excursiones bajas: En 9 pacientes el número de excursiones bajas fueron menores luego del inicio de análogos, en 13 pacientes el número de excursiones bajas fueron mayores luego del inicio de análogos, y en un paciente este valor no cambió, por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de excursiones bajas antes y después del inicio de análogos. ($p = 0,3685$). Número de excursiones totales: La mediana del número de excursiones antes (24.0) y posterior (25) al inicio de la terapia con AI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% ($p = 0.8318$)

Discusión

La caracterización demográfica de los pacientes del estudio se compone en su mayoría por mujeres, al valorar la literatura internacional no impresiona haber diferencia de género estadísticamente significativa en la incidencia general de DMT1 infantil, especialmente en pacientes menores de 20 años (13,15). Respecto a la incidencia de la enfermedad se reporta a nivel internacional un pico entre los 10 y 14 años. Al comparar la demográfica del estudio con estadística y epidemiología a nivel nacional (4,5), en el 2016 el Dr. Aguilar contempló a 33 pacientes con DMT1 con monitoreo subcutáneo de glucosa, donde 45.4% de los cuales eran femeninas y 54.5% masculinos con un promedio de edad de 9.9 años (4), siendo estos hallazgos y los de la literatura internacional, similares a los nuestros.

Actualmente no existe consenso sobre cuál es el método estándar para la medición de la VG, sin embargo, en la actualidad se utilizan algunos indicadores para su medición (16,17). La glucosa plasmática promedio se ha relacionado directamente con el valor de HbA1c. La desviación estándar (DE) ampliamente usado y conocido tiene como limitante que su medición implica que los niveles de glucosa estén normalmente distribuidos, cuando usualmente no es el caso, sin embargo, los estudios demuestran que la DE corresponde a una medición robusta de la VG (16,17). Tiempo en rango (TIR) es una medida del porcentaje de tiempo en el que el paciente pasa en un rango glicémico normal (70 – 180 mg/dl). Es importante además conocer también los tiempos en hipo e hiperglicemia. Su importancia radica en que permite analizar si hay mejoría en el tiempo, y si una intervención está funcionando. El área bajo la curva (AUC) brinda información sobre la duración y la severidad de los eventos.

MAGE (Mean Amplitude of Glucose Excursion) amplitud media de las excursiones glicémicas, corresponde a la media de las diferencias absolutas entre el pico y el valle de los valores de glucosa en 24 horas, relacionadas a la alimentación (16,17,18). Se han encontrado como desventajas, que su cálculo es operador dependiente ya que el sistema no lo calcula automáticamente, y que excluye las excursiones glicémicas no relacionadas con la alimentación. Además, las excursiones glicémicas pueden ser calculadas de forma más precisa como “área bajo la curva”, y se ha visto una alta relación con la DE. Existen varios sistemas capaces de monitorizar la glicemia en forma continua algunos de ellos lo hacen en tiempo real incluso con tendencias de glicemias y sistemas de alarma (19).

Otros monitores guardan la información y luego se descargan datos en una computadora como en el caso de los monitores que utilizaron los pacientes de nuestro estudio (20,21). El uso del MCG ha tomado mayor importancia en el control de la diabetes y es parte de las guías más actuales del manejo de la DMT1 (19,20,21). El uso frecuente del MCG ha demostrado disminuir la VG en adultos y jóvenes con DM1 y estudios más recientes han mostrado el mismo efecto en poblaciones de niños preescolares (22,23). También existe una asociación significativa entre la VG y el aumento de incidencias de hipoglicemias, que a su vez desencadenan procesos inflamatorios (23). En el HNN se cuenta con MCG (ipro2 de Medtronic®) desde el año 2013. Se utiliza sobre todo en pacientes con diagnóstico de DM1, que presentan variabilidad glicémica o hipoglicemias frecuentes, y que con esos datos se pueda hacer un ajuste más específico. Este ajuste puede ser en la medicación, dosis de insulina e incluso cambio de esta por AI, ajuste en alimentación o en estilo de vida.

El Dr. Aguilar revisó 33 pacientes (5), que se habían sometido al estudio y logró concluir que el uso del MCG en la evaluación del tratamiento de pacientes con DM1 genera beneficios en la reducción de hipoglicemias, episodios de hipoglicemias severas y nocturnas, con mejoría en la reducción de la HbA1c y más de 80% mejoría subjetiva de los pacientes y cuidadores en su control glicémico (11,40) Dicho estudio no estaba diseñado para comparar las diferencias entre insulinas humanas y análogos por lo que no logró evidenciar de forma significativa diferencias entre ambas. Este tipo de insulinas análogas se utilizan en el HNN desde el año 2004 con el objetivo de brindar otra opción terapéutica en aquellos niños con DM1 que presentaran hipoglicemias repetidamente. Los análogos de insulina se derivan genéticamente con el fin de mimetizar la secreción endógena del páncreas (6,7,8).

Son igual de efectivas que las insulinas humanas, pero con un mejor control glicémico postprandial, mejoría en HbA1c y reducción de hipoglicemias, sobre todo nocturnas en caso de las insulinas basales (por ejemplo, Glargina o Detemir) y las hipoglicemias severas (16,17,18), además de ser mejor costo-efectivas en pacientes con DM1 (14). El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la experiencia en nuestro medio (HNN), en términos de control metabólico, hipoglicemias, dosis requeridas de insulina y la percepción sobre calidad de vida en los pacientes antes y después de iniciar la terapia con AI. Para hablar sobre el control glicémico debemos tomar en cuenta el concepto de variabilidad glicémica (VG), el cual ha cobrado gran importancia en la investigación de la DM1 durante los últimos años (15,16,17). Este engloba las fluctuaciones del nivel de glucosa plasmática, intradía e interdía, los cuales se correlacionan con niveles de HbA1c, niveles de glucosa plasmática promedio, DE, tiempo en rango, el área bajo la curva, y la magnitud de la excursión glicémica (22,23). Al comparar los valores de HbA1c de los pacientes previo y posterior al inicio de la terapia con AI, se mostró una discreta disminución (mediana de las diferencias de 0.5%), sin embargo, dichos cambios no fueron estadísticamente significativos ($p = 0.0931$)(Gráfico 1).

En un estudio retrospectivo con 98 pacientes con DM1, edades entre 7 y 17 años, se comparó la HbA1c de pacientes con NPH versus Glargina. Luego de un año, la HbA1c fue significativamente menor en el grupo que utilizaba Glargina vs. NPH ($6,3 \pm 1,56$ vs $7,1 \pm 1,28$, $p < 0,01$) (10). Esta diferencia en resultados pudiera deberse a la naturaleza de formato de nuestro estudio, debido al sesgo inherente a un estudio observacional, así mismo la cantidad de pacientes evaluados ($n = 24$) presenta una muestra significativamente menor. En relación con el promedio de glicemias, así como en el caso de la DE, antes y después del inicio de la terapia con AI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% (Mediana de la diferencia del promedio de glicemias fue de 4.5mg/dl, $p = 0,3833$)(Mediana de la diferencia de DE de 8.0mg/dl, $p = 0,0931$). Hallazgos compatibles con los demostrados en los valores de HbA1c debido a su estrecha relación. Sin embargo, el caso de la DE tiene como limitante que su medición implica que los niveles de glucosa estén normalmente distribuidos, cuando usualmente no es el caso, sin embargo, los estudios demuestran que corresponde a una medición robusta de la VG (18,19).

La razón por la cual posterior al iniciar la terapia con AI los pacientes presentaron un aumento en la dosis de insulina se podría explicar porque al cambiar de tipo de insulina usualmente se requiere de ajuste de dosis, el cual se titula según la respuesta clínica y glicémica, además de que al utilizar análogos de larga duración como lo es el caso de la Glargina, se obtiene un efecto de farmacocinética mas estable y continuo el cual permite aumentar la dosis basal de insulina sin aumentar de la misma forma el riesgo de hipoglicemia severa. Al utilizar insulinas humanas como en el caso de la NPH existe mayor riesgo de hipoglicemia ya que su farmacocinética presenta un pico de acción que propiciaría efectos adversos.

Respecto al porcentaje de hipoglicemias captadas por el monitoreo previo y posterior al inicio de la terapia con AI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Mediana de la diferencia es 1.0%, ($p = 1,000$), sin embargo, cabe resaltar que el tiempo de monitoreo con MCG fue de siete días, lo cual presenta un sesgo para variables cuantitativas. Por otro lado, los padres si reportaron una disminución importante respecto al número de hipoglicemias por semana y las hipoglicemias presentadas en la madrugada, las cuales tuvieron una mediana de la diferencias previo y posterior al inicio de la terapia con AI de 2,0 hipoglicemias ($p = 0.0001$) y de 1.0 hipoglicemias ($p = 0.0001$) respectivamente la cual si es estadísticamente significativa (Cuadro 2, gráfico 2, gráfico 3). Cabe resaltar como parte de las limitantes del estudio que dicha información es de carácter subjetivo al ser reportada por parte de los padres, sin embargo, a pesar de esto, dichos hallazgos son compatibles con los demostrados en estudios nacionales previos (4,5) y estudios internacionales (24,25,26) como los presentados por la JDRF-CGM en el 2010, donde mostraron reducción en al menos 50% de la incidencia de hipoglicemias severas (27).

Para finalizar, se reportó una sensación de mejoría por parte de los padres del 95.8% de los pacientes en el estudio (Gráfico 4), 14 reportaron mucho mejor, 9 mejor y 1 regular. A pesar de tratarse de una variable subjetiva, nuestros datos son congruentes con los reportados en estudios nacionales previos (4,5) se observa una clara sensación de mejoría y mejora en la calidad de vida los pacientes con el uso tanto de MCG como de AI. Esto afirma lo reportado en estudios como el de Rai et al en el 2016 (27) donde evalúa la aceptación del uso de MCG y de AI donde atribuyen los resultados al mínimo trauma que implica la terapia y la poca incidencia de complicaciones (44).

Conclusiones

Respecto al estudio realizado se lograron evidenciar múltiples conclusiones, sin embargo, citaremos las de mayor importancia. Las características epidemiológicas de los pacientes son semejantes a las reportadas en la literatura nacional (4,5) e internacional (24,25,26,28). En términos generales, nuestro estudio demostró que los pacientes con diagnóstico de DMT1 que recibían terapia con insulinas humanas, en quienes se cambió la terapia por análogos de insulina, mostraron un mejor control de la enfermedad, reflejada en una disminución discreta de la HbAc1, y estadísticamente significativo en la disminución del tiempo en hipoglicemia, hipoglicemias semanales y las que ocurrían de madrugada. Estos hallazgos a pesar de no poder extrapolarse a la población general por las limitaciones del estudio coinciden con la evidencia científica internacional, confirmando los objetivos del estudio, el cual además de evaluar la experiencia institucional mostró hallazgos consecuentes.

Uno de los pilares más importante del estudio fue denotar el excelente nivel de satisfacción de los padres de nuestros pacientes, al cambiar de terapia con insulina humana a AI. Siendo esta percepción de mejoría en la calidad de vida la misma que refleja la literatura internacional. Actualmente el HNN utiliza este tipo de terapia (MCG y AI) a nivel de la seguridad social para el tratamiento de los pacientes con DMT1, siendo este el primer estudio comparativo entre insulinas humanas y análogos, ante los beneficios demostrados tomando en cuenta que no existen estudios previos comparativos sobre la experiencia nacional con AI comparándolos con insulinas humanas, proponemos considerar el realizar mas estudios, los cuales permitan un mayor tiempo de monitoreo de glucosa continuo, una casuística más grande, a nivel de la institución y tal vez a futuro incluyendo otros hospitales, para poder extrapolar los datos recogidos a toda la población pediátrica nacional.

Limitaciones

Se presentaron las limitaciones propias de un estudio retrospectivo, como pérdida de información en expedientes y cuestionarios. Parte de la información es obtenida de los padres, por lo tanto de carácter subjetivo. Debido a la limitante existente en el número de dispositivos de MCG, la población de estudio fue muy pequeña con las limitaciones consecuentes a nivel estadístico. Se utilizaron 7 días tiempo de MCG para valorar las variables del estudio, lo cual presenta un sesgo importante sobre las variables cuantitativas. Los hallazgos encontrados solo representan una pequeña población de pacientes con DMT1 del HNN, por lo que los resultados no son extrapolables al resto de la población diabética pediátrica en Costa Rica, únicamente permite valorar resultados, tendencias y cambios en estos 24 pacientes.

Recomendaciones

Realizar un seguimiento prospectivo de estos pacientes, con un mayor tiempo de monitoreo continuo de glucosa. Debido a los beneficios demostrados a nivel de variabilidad glicémica, especialmente a nivel de percepción de calidad de vida y satisfacción de los pacientes y sus padres, se debe considerar aumentar el número de unidades de MCG de la institución para pacientes con AI con muchas hipoglicemias y datos de variabilidad glicémica.

Tablas

Tabla 1: Costa Rica. Estadísticas descriptivas edad (meses) de los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 agosto 2019). (N = 24 pacientes)

Sexo	Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-cuadrado	Valor de p
Total	24	115,0	38,5	28,9	117,1	87,5	112,4	150,6	-		
Femenino	15	124,4	29,5	80,3	168,4	100,5	126,9	152,9	213,0	2.312	0,1284
Masculino	9	99,4	47,9	28,9	177,1	66,8	95,9	136,3	87,0		

Fuente: Expedientes.

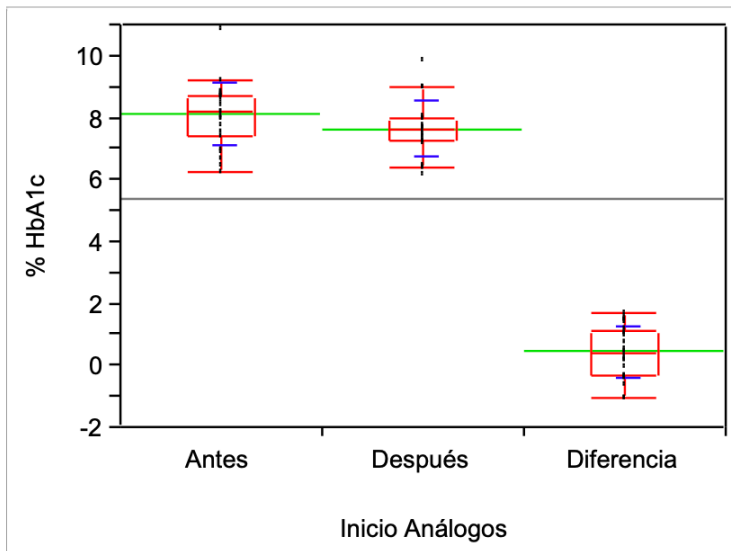
Tabla 2: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del número de hipoglicemias por semana en los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 agosto 2019). (N = 24 pacientes)

No Hipoglicemias por semana	Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Mediana	Q3	Valor de p (Prueba de signos para la mediana)
Antes	24	4,5	2,5	1,0	10,0	2,3	4,0	6,8	
Después	24	2,5	1,5	0,0	6,0	1,3	2,0	3,0	0,0001
Diferencia	24	2,0	2,0	-2,0	6,0	1,0	2,0	3,5	

Fuente: Expedientes.

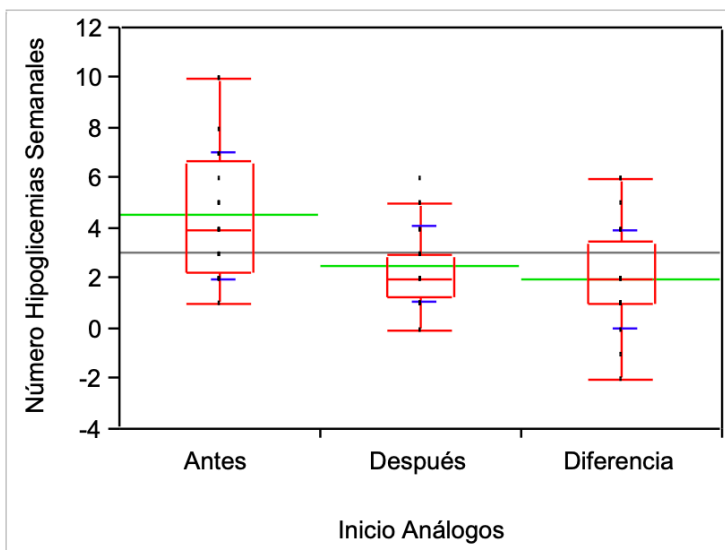
Gráficos

Gráfico 1: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de los porcentajes de HbA1c en los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 agosto 2019). (N = 24 pacientes)



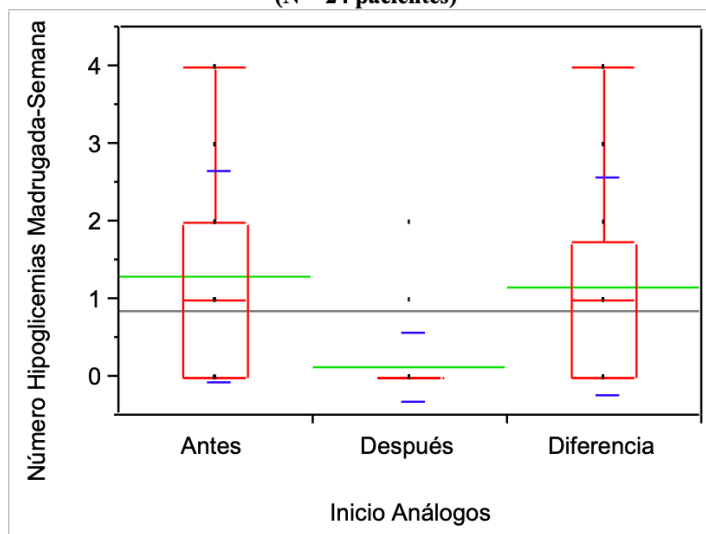
Fuente: Expedientes.

Gráfico 2: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del número de hipoglicemias por semana en los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 agosto 2019). (N = 24 pacientes)



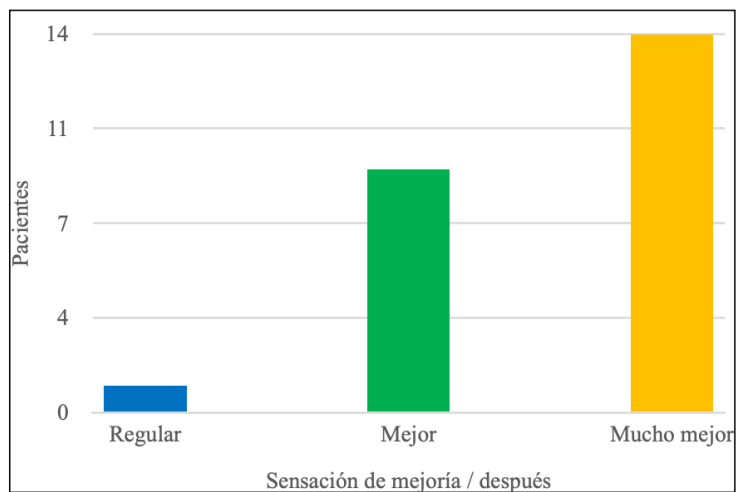
Fuente: Expedientes.

Gráfico 3: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del número de hipoglicemias de madrugada por semana en los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 agosto 2019). (N = 24 pacientes)



Fuente: Expedientes.

Gráfico 4: Costa Rica. Sensación de mejoría luego del uso de análogos en los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 agosto 2019). (N = 24 pacientes)



Fuente: Expedientes.

Bibliografía

1. Meneghini, L., 2016. New insulin preparations: A primer for the clinician. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, [online] 83(5 suppl 1), pp.S27-S33. Available at: <https://www.ccm.org/content/ccjom/83/5_suppl_1/S27.full.pdf>
2. Hemmingsen B, Metzendorf MI, Richter B. (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD013498. Published 2021 Mar 4. doi:10.1002/14651858.CD013498.pub2
3. Lefever E, Vliebergh J, Mathieu C. Improving the treatment of patients with diabetes using insulin analogues: current findings and future directions. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(2):155-169. doi:10.1080/14740338.2021.1856813
4. Pablo José Aguilar Morales. Análisis de la variabilidad glicémica e hipoglicemias en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 menores de 15 años controlados con monitoreo subcutáneo de glucosa en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" en el período del 1 de agosto de 2013 al 31 de agosto de 2015. [Tesis de grado]. Universidad de Costa Rica. 2016.
5. Natalia Solano Tenorio. Experiencia del uso de bombas de infusión continua subcutánea de insulina para el manejo de la Diabetes Mellitus Tipo 1, en el servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 2017 al 2019. [Tesis de grado]. Universidad de Costa Rica. 2020
6. Misra S, Mathieu C. Are newer insulin analogues better for people with Type 1 diabetes?. *Diabet Med*. 2020;37(4):522-531. doi:10.1111/dme.13891
7. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005;352(2):174-183. doi:10.1056/NEJMra040832
8. Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2013;30(2):216-225. doi:10.1111/dme.12041
9. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(7):385-399. doi:10.1038/nrendo.2017.39
10. Clissold R, Clissold S. Insulin glargine in the management of diabetes mellitus: an evidencebased assessment of its clinical efficacy and economic value. *Core Evid*. 2007;2(2):89-110. Published 2007 Nov 30.
11. Adams GG, Meal A, Morgan PS, et al. Characterisation of insulin analogues therapeutically available to patients. *PLoS One*. 2018;13(3):e0195010. Published 2018 Mar 29. doi:10.1371/journal.pone.0195010
12. Bejarano-Roncancio, J., Almarza-Labarca, J. and Veloza-Naranjos, A., 2021. Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras. [online] *Scielo.org.co*. Available at: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112012000400010> [Accessed 20 November 2021].
13. de Luis DA, Romero E. Análogos de insulina: modificaciones en la estructura, consecuencias moleculares y metabólicas [Insulin analogues: modifications in the structure, molecular and metabolic consequences]. *Semergen*. 2013;39(1):34-40. doi:10.1016/j.semergen.2012.04.010

14. Dixon B, Peter Chase H, Burdick J, et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(3):150-154. doi:10.1111/j.1399-543X.2005.00115.x
15. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481-497. doi:10.1016/j.ecl.2010.05.011
16. Rosenbauer J, Dost A, Karges B, et al. Improved metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: a trend analysis using prospective multicenter data from Germany and Austria. *Diabetes Care*. 2012;35(1):80-86. doi:10.2337/dc11-0993
17. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important?. *Diabetes Metab J*. 2015;39(4):273-282. doi:10.4093/dmj.2015.39.4.273
18. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16. doi:10.2337/dc13-2112
19. Päivärinta M, Tapanainen P, Veijola R. Basal insulin switch from NPH to glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(3 Pt 2):83-90. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00341.x
20. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(4):372-378. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00976.x
21. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol*. 2019;56(9):973-980. doi:10.1007/s00592-019-01326-5
22. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:115-135. doi:10.1111/pedi.12718
23. Kaiserman K, Jung H, Benabbad I, Karges B, Polak M, Rosilio M. 20 Years of insulin lispro in pediatric type 1 diabetes: a review of available evidence. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(2):81-94. doi:10.1111/pedi.12401.
24. Rodbard D. Optimizing display, analysis, interpretation and utility of self-monitoring of blood glucose (SMBG) data for management of patients with diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2007;1(1):62-71. doi:10.1177/193229680700100111
25. Smith CB, Choudhary P, Pernet A, Hopkins D, Amiel SA. Hypoglycemia unawareness is associated with reduced adherence to therapeutic decisions in patients with type 1 diabetes: evidence from a clinical audit. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1196-1198. doi:10.2337/dc08-2259
26. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care*. 2015;38(2):316-322. doi:10.2337/dc14-0920.
27. Bejarano-Roncancio, J., Almarza-Labarca, J. and Veloza-Naranjos, A., 2021. Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras. [online] Scielo.org.co. Available at: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112012000400010>

28. Rai S, Hulse A, Kumar P. Feasibility and acceptability of ambulatory glucose profile in children with Type 1 diabetes mellitus: A pilot study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(6):790-794. doi:10.4103/2230-8210.192894.
29. Migdalis IN. Insulin analogs versus human insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93 Suppl 1:S102-S104. doi:10.1016/S0168-8227(11)70023-7
30. Vidyasagar K, Chandrasekar B, Chhabra M, Bhansali A, Bansal D. Efficacy and Safety of Commonly Used Insulin Analogues in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis: A Bayesian Indirect Treatment Comparison. *Clin Ther.* 2020;42(8):e115-e139. doi:10.1016/j.clinthera.2020.06.017.
31. Danne T, Philotheou A, Goldman D, et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia--assessed using continuous glucose monitoring--in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study) [published correction appears in *Pediatr Diabetes.* 2015 Sep;16(6):462]. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(8):593-601. doi:10.1111/pedi.12051
32. Kristensen PL, Hansen LS, Jespersen MJ, et al. Insulin analogues and severe hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;96(1):17-23. doi:10.1016/j.diabres.2011.10.046
33. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(7):553-561. doi:10.1016/S2213-8587(14)70073-7
34. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. *Endocr Rev.* 2020;41(5):733-755. doi:10.1210/endrev/bnaa015.
35. Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:2. Published 2019 Jan 3. doi:10.1186/s13098-018-0397-3.
36. Saiyed M, Saboo B, Pancholi M. Comparison of Analogue insulin with other insulins in patients with type 1 diabetes in Ahmedabad, Western India: A Retrospective study. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):1923-1925. doi:10.1016/j.dsx.2020.09.025.
37. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(1):21-39. doi:10.1002/dmrr.2653.
38. Lucchesi MB, Komatsu WR, Gabbay MA, Dib SA. A 12-wk follow-up study to evaluate the effects of mixing insulin lispro and insulin glargine in young individuals with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(7):519-524. doi:10.1111/j.1399-5448.2012.00867.x
39. Dovc K, Cargnelutti K, Sturm A, Selb J, Bratina N, Battelino T. Continuous glucose monitoring use and glucose variability in pre-school children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;147:76-80. doi:10.1016/j.diabres.2018.10.005

40. Salemyr J, Bang P, Örtqvist E. Lower HbA1c after 1 year, in children with type 1 diabetes treated with insulin glargine vs. NPH insulin from diagnosis: a retrospective study. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(5):501-505. doi:10.1111/j.1399-5448.2010.00723.x
41. Malik FS, Taplin CE. Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Paediatr Drugs*. 2014;16(2):141-150. doi:10.1007/s40272-014-0064-6
42. Shafie AA, Ng CH, Tan YP, Chaiyakunapruk N. Systematic Review of the Cost Effectiveness of Insulin Analogues in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(2):141-162. doi:10.1007/s40273-016-0456-2.
43. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015;15:255. Published 2015 Mar 17. doi:10.1186/s12889-015-1591-y
44. Estudio de la variabilidad glucémica en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 en tratamiento con insulina glargina. www.analesdepediatria.org
<https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S169540330874983X>.
45. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:180-192. doi:10.1111/pedi.12174
46. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(1):17-22. doi:10.2337/dc09-1502
47. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern*

Formato de artículo científico

Experiencia de cinco años, en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, Costa Rica.

Five-year experience in the use of insulin analogues at the National Children’s Hospital “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, Costa Rica.

1 Juan Diego Vargas Cedeño, 2 Natalia Solano Tenorio, 3 Fred Cavallo Aita.

1 Médico Residente de Pediatría, Caja costarricense de seguro social, San José Costa Rica.

2 Médico Pediatra, residente de Neonatología. Caja costarricense de seguro social, San José Costa Rica.

3 Médico Pediatra Endocrinólogo. Caja costarricense de seguro social, San José Costa Rica.

Contactos: fcavallo@gmail.com, juandivc@hotmail.com, naty-st@hotmail.com.

Resumen:

Antecedentes y Objetivos: La insulina exógena es uno de los pilares para el manejo de la Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) (1,2). Los análogos de insulina (AI) se derivan genéticamente con el fin de mimetizar la secreción endógena del páncreas (3). Existe experiencia a nivel nacional respecto al uso de AI, sin embargo (4,5), no existen estudios comparativos, por lo que el objetivo principal del estudio fue evaluar la experiencia clínica actual. Se espera que al cambiar de insulina los pacientes tengan un mejor control de la enfermedad, y una mejoría en la percepción del control de esta (5,6,7).

Métodos: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, donde se estudiaron pacientes con edades entre los 6 meses y 14 años, con diagnóstico de DMT1, quienes cambiaron de terapia de insulinas humanas a AI, que además contaran con un monitoreo continuo de glucosa (MCG) al menos en dos ocasiones, antes de iniciarlas y de 2 a 6 meses después del cambio de insulina, del periodo de agosto 2014 a agosto 2019. Se estudiaron sus niveles de HbA1c, la presencia y número de hipoglicemias, las severas y las que ocurrieron durante la madrugada, la variabilidad glicémica (VG) y la percepción de la afectación de la calidad de vida del paciente.

Resultados: Se estudiaron 24 pacientes de los cuales 15 (62.5%) eran femeninas, 9 masculinos (37.5%), con una edad promedio de 124.5 meses. La mayoría de los pacientes (79.2%) ameritaron cambio de insulina humana a AI debido a la presencia de VG. La diferencia entre los niveles de HbA1c, el promedio de las glicemias, las hipoglicemias severas por año, las hiperglicemias, el tiempo en normoglicemia, el promedio de desviaciones estándar (DE), y las excursiones glicémicas (EG) comparadas previo y posterior al inicio de la terapia con AI no fueron estadísticamente significativas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la mediana del número de hipoglicemias por semana, hipoglicemias de madrugada por semana, y las unidades de insulina por kilogramo de peso requeridas en su tratamiento, previo y posterior al inicio de la terapia con AI.

Conclusión: Se observó que la terapia con AI generó en los pacientes un mejor control de la enfermedad, reflejada en una disminución discreta de la HbA1c, y una disminución estadísticamente significativa en hipoglicemia, especialmente cuando ocurren de madrugada, además de una muy importante mejoría respecto a la percepción de los padres en la calidad de vida de los pacientes. Estos hallazgos a pesar de no poder extrapolarse a la población general por las limitaciones del estudio coinciden con la evidencia científica internacional, confirmando los objetivos del estudio, el cual además de evaluar la experiencia institucional mostró hallazgos consecuentes.

Palabras Clave: Insulina, Análogos, Diabetes Mellitus Tipo 1, monitoreo continuo de glucosa.

Abstract:

Background and Objectives: Exogenous insulin is one of the pillars for the management of Type 1 Diabetes Mellitus (DMT1) (1,2). Insulin analogs (IA) are genetically derived in order to mimic endogenous secretion from the pancreas (3) There is experience at national level regarding the use of IA (4,5) however, there are no comparative studies between them, so the main objective of this study was to evaluate the current clinical experience. We expect with the use of IA that patients will achieve a better control of the disease, as well as an improvement in the perception of its control (5,6,7). *Methods:* Retrospective, observational, descriptive study, where patients with ages between 6 months and 14 years, with a diagnosis of DMT1, who used to be treated with human insulin and were switched to insulin analogues and started receiving IA, who also had continuous glucose monitoring (MCG) at least twice, before starting them and 2 to 6 months after the therapy change, from August 2014 to August 2019. We studied HbA1c levels, severe and early morning hypoglycemia, the glycemic variability (GV) and the perception of the affectation of the quality of life of patients.

Results: 24 patients were studied, of which 15 (62.5%) were female, 9 male (37.5%), with an average age of 124.5 months, most of the patients (79.2%) required a change from human insulin to AI due to the presence of GV. The difference between levels of HbA1c, the average glycemia, the time spent in normoglycemia, yearly severe hypoglycemia, and hyperglycemia, the mean standard deviations (DE), and the glycemic excursions (EG) were not statistically significant when compared against the same variables after insulin analog therapy. We observed that the patients did show statistically significant differences

when comparing the median number of weekly hypoglycemia, early morning weekly hypoglycemia, and the amount of insulin units per kilogram required to improve their glycemic control, before and after the therapy with IA.

Conclusions: We observed that the use of IA generated a better disease control in patients, reflected on hypoglycemia episodes, especially those that occur early in morning, in addition to a very important improvement regarding the perception from the patient's parents, regarding the quality of life.

Key Words: Insulin, Analogs, Type 1 Diabetes Mellitus, continuous glucose monitoring.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1), es una de las enfermedades crónicas más comunes en infancia, causada por la deficiencia de insulina, resultante de la destrucción de las células beta pancreáticas productoras de insulina (1,2,3). r, la cual debe ser, lo más fisiológicamente posible (4,5). La insulina fue la primera proteína humana en poderse sintetizar de forma recombinante (6). Luego de la publicación de los beneficios de la intensificación de la terapia con insulina, han aparecido y continúan en estudio, varias preparaciones de insulina (7,8,9). Algunas de estas actúan de forma más rápida y existen otras basales, de mayor duración, que buscan imitar la secreción fisiológica del páncreas. Existe evidencia internacional donde se demuestra una mejoría importante respecto a, disminución de los episodios de hipoglicemias nocturnas y específicamente las postprandiales (10,11), además respecto a la HbA1c se presentaron discretas mejorías también (12,13). El presente estudio tiene como objetivo general evaluar la experiencia en el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica, con el uso de análogos de insulina para el manejo de la DMT1. Se espera que al utilizar la terapia con AI, los pacientes tengan un mejor control de su enfermedad, con la consecuente mejoría en su calidad de vida.

Métodos

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, descriptivo, observacional donde se estudió a la población de pacientes con DMT1, en control en el servicio de endocrinología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (HNN), que recibían terapia con insulinas humanas, y se cambió la terapia por análogos de insulina, del período 1 agosto 2014 al 30 agosto 2019. Los criterios de inclusión del estudio fueron, que los pacientes tuvieran el cambio de insulina en el período descrito, edades de 6 meses a 14 años, 11 meses y 29 días de edad, con al menos dos monitoreos continuos de glucosa (antes y 2 a 6 meses después del cambio de insulina). No se realizó distinción de género, etnia ni de clases especiales o participantes vulnerables. El criterio de exclusión fue que presentara un faltante de más de 20% de la información. Se analizó un total de 24 pacientes en el estudio dado que se excluyó un paciente por faltante de información. El registro de estos pacientes fue facilitado por parte del servicio de endocrinología del HNN. Se recolectó la información del respectivo expediente digital (EDUS), utilizando como herramienta una hoja de recolección de datos que incluía datos generales sobre la caracterización de cada paciente, edad, fecha de nacimiento, sexo, provincia de procedencia, fecha del diagnóstico, edad al diagnóstico, dosis de insulina, indicación para el cambio de insulina humana a análogos (variabilidad glicémica o hipoglicemias severas y/o recurrentes).

Se recogió información sobre la presencia de hipoglicemias (<70mg/dl) según el reporte de los padres. Además, se valoraron variables que se encontraban descritas en el monitoreo continuo de insulina de los pacientes, como el promedio de glicemias, desviación estándar de glicemias, número de hipoglicemias y porcentaje de tiempo, número de hiperglicemias y su porcentaje de tiempo y el tiempo en rango (70 – 180mg/dl). Se valoró también la percepción de la terapia actual bajo una clasificación de sensación de mejoría con el cambio de insulina basada en los siguientes parámetros: muy poca, poca, igual, mejor y mucho mejor. Se recolectó la información en una base de datos utilizando el programa EpiData 2.0 (The EpiData Association, att. Jens Lauritsen, Enghavevej 34, DK5230 Odense M, Denmark, Europe) y posteriormente se analizó la información utilizando el programa STATA versión 14.

Se aplicó la prueba de T-student a variables continuas para determinar significancia estadística entre medias, con un nivel de significancia de <0.05, y su respectivo intervalo de confianza de 95%. Una vez recolectada la información, se utilizó el programa EpiData 2.0 (The EpiData Association, att. Jens Lauritsen, Enghavevej 34, DK5230 Odense M, Denmark, Europe) para la base de datos y posteriormente analizada utilizando el programa STATA versión 14. Al ser un estudio descriptivo la mayoría de la información se analizó utilizando porcentajes y valores de tendencia central como la media y frecuencias. Se aplicó la prueba de T-student a variables continuas para determinar significancia estadística entre medias, con un nivel de significancia de <0.05, y su respectivo intervalo de confianza de 95%, también se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para la comparación de proporciones, y se utilizaron pruebas no paramétricas en algunos casos. Para el análisis de las variables numéricas medidas antes y después del inicio de análogos (muestras pareadas o dependientes), se utilizó la prueba del signo, y la prueba de rangos de signos de Wilcoxon.

Dispositivos

Todos los participantes utilizaron el mismo modelo de dispositivo de medición continua de glucosa ipro2 de la marca Medtronic. El HNN cuenta con este dispositivo de MCG desde el año 2013.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del HNN con el código CECHNN- 005-2020. Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont. No se discriminaron pacientes por razones sociales, culturales y económicas.

Fuentes de financiamiento

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos extra para la institución de la Caja Costarricense del Seguro Social, puesto que consiste únicamente en una revisión de expedientes clínicos. Los gastos de papelería e impresión fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

Resultados

Características epidemiológicas y demográficas de los pacientes. Se estudio un total de 24 pacientes, de los cuales 15 eran femeninas (62.5%). con un promedio de edad de $124,4 \pm 29.5$ meses. Los pacientes masculinos fueron un total de 9 (37.5%), con un promedio de edad de 99.4 ± 47.9 meses (Cuadro 1).

El promedio de edad de los pacientes fue de $115,0 \pm 38.5$ meses de edad, con un rango entre los 28.9 hasta los 177.1 meses de edad, donde el 75% de los pacientes tenían 100.5 meses o mas. Sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estas dos medianas ($p = 0.1284$)(Cuadro 1).

Valores porcentuales de hemoglobina glicosilada: Al comparar los valores en los pacientes previo y posterior al inicio de la terapia con AI, se encontró que la mediana del porcentaje de HbA1c antes de iniciar la terapia fue de 8.2%, con un rango comprendido entre 6.3% y 10.9%, presentando en un 75% de los pacientes, HbA1c de 8.7%. La mediana del porcentaje de HbA1c posterior al inicio de la terapia con AI fue de 7.7% con un rango comprendido entre 6.2% y 9.9% con un 75% de los pacientes con valores de 8%, siendo esta diferencia previo y posterior al inicio de la terapia con AI no estadísticamente significativa al 5% entre las medianas ya mencionadas ($p = 0.0931$)(Gráfico 1).

Promedio de glicemias según monitoreo: Al comparar la mediana antes (170,0 mg/dL) y después (162,0 mg/dl) del inicio de la terapia con análogos de insulina, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% ($p = 0,3833$).

Tiempo en rango (70 – 180mg/dl): Al comparar la mediana antes (45,0%) y posterior (50,0%) al inicio de la terapia con AI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% ($p = 0,2863$).

Tiempo en hipoglicemia (<70mg/dl) captadas por el monitoreo: Al comparar la mediana antes (7,0%) y posterior (9,0%) al inicio de la terapia con AI, No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las medianas de los valores del porcentaje de hipoglicemias antes y después del inicio de análogos. ($p = 1,000$).

Hipoglicemias por semana (reporte de los padres): La mediana antes del inicio de la terapia con AI fue de 4,0 hipoglicemias, con un rango de entre 1,0 - 10,0 hipoglicemias, donde el 75% de los pacientes presentaron 6,8 hipoglicemias o menos. La mediana del número de hipoglicemias por semana después del inicio de la terapia con AI fue de 2,0 hipoglicemias, con un rango de entre 0,0 - 6,0 hipoglicemias, donde el 75% de los pacientes presentaron 3,0 hipoglicemias o menos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las medias del número de hipoglicemias por semana, antes y después del inicio de la terapia con AI ($p = 0.0001$)(Gráfico 2).

Hipoglicemias severas por año: En cuatro pacientes el número de hipoglicemias severas por año fueron menores luego del inicio de análogos, y en ningún paciente el número de hipoglicemias severas por año fue mayor luego del inicio de la terapia con AI, y en 20 pacientes este valor no cambió, por lo que no se encontraron diferencias entre el porcentaje de hipoglicemias severas antes y después del inicio de análogos, por estar al límite del 5%. ($p = 0,0457$).

Hipoglicemias durante la madrugada (reporte de los padres): La mediana antes del inicio de la terapia con AI fue de 1,0 hipoglicemias, con un rango entre 0,0 - 4,0 hipoglicemias, donde el 75% de los pacientes presentaron 2,0 hipoglicemias o menos. La mediana del número de hipoglicemias de madrugada por semana después del inicio de la terapia con AI en los pacientes en estudio es 0,0 hipoglicemias, con un rango de entre 0,0 hipoglicemias y 2,0 hipoglicemias, el 75% de los pacientes en estudio después del inicio de la terapia con AI tienen 0,0 hipoglicemias o menos. Si se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las medianas del número de hipoglicemias presentadas durante la madrugada, por semana, antes y después del inicio de AI ($p = 0,0001$)(Grafico 3).

Hiperglicemias ($>180\text{mg/dl}$): Al comparar la mediana antes (42,0%) y posterior (37,0%) al inicio de la terapia con análogos de insulina, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% ($p = 0,8238$).

Insulina total por Kg: Al comparar la mediana de las unidades por kg de insulina utilizadas previo (0.7UI/kg) y posterior (0.8UI/kg) a iniciar la terapia con AI, se demostró una diferencia estadísticamente significativa al 5% ($p = 0.0414$)(Cuadro 3).

Sensación de mejoría: El 95.8% de los pacientes en el estudio refirieron una sensación de mejoría entre mejor, y mucho mejor. Catorce pacientes mucho mejor, nueve pacientes mejor, un paciente regular. Desviación estándar de glicemias: Al comparar la mediana antes (81,0 mg/dl) y después (75.0 mg/dL) del inicio de AI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las medianas de las desviaciones estándar de las glicemias antes y después del inicio de análogos. ($p = 0,0931$).

Número de excursiones altas: En 12 pacientes el número de excursiones altas fueron menores luego del inicio de análogos, y en 11 pacientes el número de excursiones altas fueron mayores luego del inicio de análogos, mostrando una mediana en ambos casos de 14, por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% ($p = 1.000$).

Número de excursiones bajas: En 9 pacientes el número de excursiones bajas fueron menores luego del inicio de análogos, en 13 pacientes el número de excursiones bajas fueron mayores luego del inicio de análogos, y en un paciente este valor no cambió, por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de excursiones bajas antes y después del inicio de análogos. ($p = 0,3685$).

Número de excursiones totales: La mediana del número de excursiones antes (24.0) y posterior (25) al inicio de la terapia con AI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% ($p = 0.8318$).

Discusión

La caracterización demográfica de los pacientes del estudio se compone en su mayoría por mujeres, al valorar la literatura internacional no impresiona haber diferencia de género estadísticamente significativa en la incidencia general de DMT1 infantil, especialmente en pacientes menores de 20 años (13,15). Respecto a la incidencia de la enfermedad se reporta a nivel internacional un pico entre los 10 y 14 años. Al comparar la demográfica del estudio con estadística y epidemiología a nivel nacional (4,5), en el 2016. El Dr. Aguilar contempló a 33 pacientes con DMT1 con monitoreo subcutáneo de glucosa, donde 45.4% de los cuales eran femeninas y 54.5% masculinos con un promedio de edad de 9.9 años (4), siendo estos hallazgos y los de la literatura internacional, similares a los nuestros.

Actualmente no existe consenso sobre cuál es el método estándar para la medición de la VG, sin embargo, en la actualidad se utilizan algunos indicadores para su medición (16,17). La glucosa plasmática promedio se ha relacionado directamente con el valor de HbA1c. La desviación estándar (DE) ampliamente usado y conocido tiene como limitante que su medición implica que los niveles de glucosa estén normalmente distribuidos, cuando usualmente no es el caso, sin embargo, los estudios demuestran que la DE corresponde a una medición robusta de la VG (16,17). Tiempo en rango (TIR) es una medida del porcentaje de tiempo en el que el paciente pasa en un rango glicémico normal (70 – 180 mg/dl). Es importante además conocer también los tiempos en hipo e hiperglicemia. Su importancia radica en que permite analizar si hay mejoría en el tiempo, y si una intervención está funcionando.

El área bajo la curva (AUC) brinda información sobre la duración y la severidad de los eventos. MAGE (Mean Amplitude of Glucose Excursion) amplitud media de las excursiones glicémicas, corresponde a la media de las diferencias absolutas entre el pico y el valle de los valores de glucosa en 24 horas, relacionadas a la alimentación (16,17,18). Se han encontrado como desventajas, que su cálculo es operador dependiente ya que el sistema no lo calcula automáticamente, y que excluye las excursiones glicémicas no relacionadas con la alimentación. Además, las excursiones glicémicas pueden ser calculadas de forma más precisa como “área bajo la curva”, y se ha visto una alta relación con la DE.

Existen varios sistemas capaces de monitorizar la glicemia en forma continua algunos de ellos lo hacen en tiempo real incluso con tendencias de glicemias y sistemas de alarma (19). Otros monitores guardan la información y luego se descargan datos en una computadora como en el caso de los monitores que utilizaron los pacientes de nuestro estudio (20,21). El uso del MCG ha tomado mayor importancia en el control de la diabetes y es parte de las guías más actuales del manejo de la DMT1 (19,20,21). El uso frecuente del MCG ha demostrado disminuir la VG en adultos y jóvenes con DM1 y estudios más recientes han mostrado el mismo efecto en poblaciones de niños preescolares (22,23). También existe una asociación significativa entre la VG y el aumento de incidencias de hipoglicemias, que a su vez desencadenan procesos inflamatorios (23). En el HNN se cuenta con MCG (ipro2 de Medtronic®) desde el año 2013. Se utiliza sobre todo en pacientes con diagnóstico de DM1, que presentan variabilidad glicémica o hipoglicemias frecuentes, y que con esos datos se pueda hacer un ajuste más específico. Este ajuste puede ser en la medicación, dosis de insulina e incluso cambio de esta por AI, ajuste en alimentación o en estilo de vida.

El Dr. Aguilar revisó 33 pacientes (5), que se habían sometido al estudio y logró concluir que el uso del MCG en la evaluación del tratamiento de pacientes con DM1 genera beneficios en la reducción de hipoglicemias, episodios de hipoglicemias severas y nocturnas, con mejoría en la reducción de la HbA1c y más de 80% mejoría subjetiva de los pacientes y cuidadores en su control glicémico (11,40) Dicho estudio no estaba diseñado para comparar las diferencias entre insulinas humanas y análogos por lo que no logró evidenciar de forma significativa diferencias entre ambas. Este tipo de insulinas análogas se utilizan en el HNN desde el año 2004 con el objetivo de brindar otra opción terapéutica en aquellos niños con DMT1 que presentaran hipoglicemias repetidamente. Los análogos de insulina se derivan genéticamente con el fin de mimetizar la secreción endógena del páncreas (6,7,8). Son igual de efectivas que las insulinas humanas, pero con un mejor control glicémico postprandial, mejoría en HbA1c y reducción de hipoglicemias, sobre todo nocturnas en caso de las insulinas basales (por ejemplo, Glargina o Detemir) y las hipoglicemias severas (16,17,18), además de ser mejor costo-efectivas en pacientes con DMT1 (14).

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la experiencia en nuestro medio (HNN), en términos de control metabólico, hipoglicemias, dosis requeridas de insulina y la percepción sobre calidad de vida en los pacientes antes y después de iniciar la terapia con AI. Para hablar sobre el control glicémico debemos tomar en cuenta el concepto de variabilidad glicémica (VG), el cual ha cobrado gran importancia en la investigación de la DMT1 durante los últimos años (15,16,17). Este engloba las fluctuaciones del nivel de glucosa plasmática, intradía e interdía, los cuales se correlacionan con niveles de HbA1c, niveles de glucosa plasmática promedio, DE, tiempo en rango, el área bajo la curva, y la magnitud de la excursión glicémica (22,23). Al comparar los valores de HbA1c de los pacientes previo y posterior al inicio de la terapia con AI, se mostró una discreta disminución (mediana de las diferencias de 0.5%), sin embargo, dichos cambios no fueron estadísticamente significativos ($p = 0.0931$)(Gráfico 1). En un estudio retrospectivo con 98 pacientes con DM1, edades entre 7 y 17 años, se comparó la HbA1c de pacientes con NPH versus Glargina. Luego de un año, la HbA1c fue significativamente menor en el grupo que utilizaba Glargina vs. NPH ($6,3 \pm 1,56$ vs $7,1 \pm 1,28$, $p < 0,01$) (10). Esta diferencia en resultados pudiera deberse a la naturaleza de formato de nuestro estudio, debido al sesgo inherente a un estudio observacional, así mismo la cantidad de pacientes evaluados ($n = 24$) presenta una muestra significativamente menor.

En relación con el promedio de glicemias, así como en el caso de la DE, antes y después del inicio de la terapia con AI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% (Mediana de la diferencia del promedio de glicemias fue de 4.5mg/dl, $p = 0,3833$)(Mediana de la diferencia de DE de 8.0mg/dl, $p = 0,0931$). Hallazgos compatibles con los demostrados en los valores de HbA1c debido a su estrecha relación. Sin embargo, el caso de la DE tiene como limitante que su medición implica que los niveles de glucosa estén normalmente distribuidos, cuando usualmente no es el caso, sin embargo, los estudios demuestran que corresponde a una medición robusta de la VG (18,19). La razón por la cual posterior al iniciar la terapia con AI los pacientes presentaron un aumento en la dosis de insulina se podría explicar porque al cambiar de tipo de insulina usualmente se requiere de ajuste de dosis, el cual se titula según la respuesta clínica y glicémica, además de que al utilizar análogos de larga duración como lo es el caso de la Glargina, se obtiene un efecto de farmacocinética mas estable y continuo el cual permite aumentar la dosis basal de insulina sin aumentar de la misma forma el riesgo de hipoglicemia severa.

Al utilizar insulinas humanas como en el caso de la NPH existe mayor riesgo de hipoglicemia ya que su farmacocinética presenta un pico de acción que propiciaría efectos adversos. Respecto al porcentaje de hipoglicemias captadas por el monitoreo previo y posterior al inicio de la terapia con AI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Mediana de la diferencia es 1.0%, ($p = 1,000$), sin embargo, cabe resaltar que el tiempo de monitoreo con MCG fue de siete días, lo cual presenta un sesgo para variables cuantitativas. Por otro lado, los padres si reportaron una disminución importante respecto al número de hipoglicemias por semana y las hipoglicemias presentadas en la madrugada, las cuales tuvieron una mediana de la diferencias previo y posterior al inicio de la terapia con AI de 2,0 hipoglicemias ($p = 0.0001$) y de 1.0 hipoglicemias ($p = 0.0001$) respectivamente la cual si es estadísticamente significativa (Cuadro 2, gráfico 2, gráfico 3).

Cabe resaltar como parte de las limitantes del estudio que dicha información es de carácter subjetivo al ser reportada por parte de los padres, sin embargo, a pesar de esto, dichos hallazgos son compatibles con los demostrados en estudios nacionales previos (4,5) y estudios internacionales (24,25,26) como los presentados por la JDRF-CGM en el 2010, donde mostraron reducción en al menos 50% de la incidencia de hipoglicemias severas (27). Estudio (Gráfico 4), 14 reportaron mucho mejor, 9 mejor y 1 regular. A pesar de tratarse de una variable subjetiva, nuestros datos son congruentes con los reportados en estudios nacionales previos (4,5) se observa una clara sensación de mejoría y mejora en la calidad de vida los pacientes con el uso tanto de MCG como de AI. Esto afirma lo reportado en estudios como el de Rai et al en el 2016 (27) donde evalúa la aceptación del uso de MCG y de AI donde atribuyen los resultados al mínimo trauma que implica la terapia y la poca incidencia de complicaciones (44).

Conclusiones

Respecto al estudio realizado se lograron evidenciar múltiples conclusiones, sin embargo, citaremos las de mayor importancia. Las características epidemiológicas de los pacientes son semejantes a las reportadas en la literatura nacional (4,5) e internacional (24,25,26,28). En términos generales, nuestro estudio demostró que los pacientes con diagnóstico de DMT1 que recibían terapia con insulinas humanas, en quienes se cambió la terapia por análogos de insulina, mostraron un mejor control de la enfermedad, reflejada en una disminución discreta de la HbA_{1c}, y estadísticamente significativo en la disminución del tiempo en hipoglicemia, hipoglicemias semanales y las que ocurrían de madrugada. Estos hallazgos a pesar de no poder extrapolarse a la población general por las limitaciones del estudio coinciden con la evidencia científica internacional, confirmando los objetivos del estudio, el cual además de evaluar la experiencia institucional mostró hallazgos consecuentes.

Uno de los pilares más importante del estudio fue denotar el excelente nivel de satisfacción de los padres de nuestros pacientes, al cambiar de terapia con insulina humana a AI. Siendo esta percepción de mejoría en la calidad de vida la misma que refleja la literatura internacional. Actualmente el HNN utiliza este tipo de terapia (MCG y AI) a nivel de la seguridad social para el tratamiento de los pacientes con DMT1, siendo este el primer estudio comparativo entre insulinas humanas y análogos, ante los beneficios demostrados tomando en cuenta que no existen estudios previos comparativos sobre la experiencia nacional con AI comparándolos con insulinas humanas, proponemos considerar el realizar más estudios, los cuales permitan un mayor tiempo de monitoreo de glucosa continuo, una casuística más grande, a nivel de la institución y tal vez a futuro incluyendo otros hospitales, para poder extrapolar los datos recogidos a toda la población pediátrica nacional.

Limitaciones y Sesgos

- Se presentaron las limitaciones propias de un estudio retrospectivo, como pérdida de información en expedientes y cuestionarios.
- Parte de la información es obtenida de los padres, por lo tanto de carácter subjetivo.
- Debido a la limitante existente en el número de dispositivos de MCG, la población de estudio fue muy pequeña con las limitaciones consecuentes a nivel estadístico.
- Se utilizaron 7 días tiempo de MCG para valorar las variables del estudio, lo cual presenta un sesgo importante sobre las variables cuantitativas.
- Los hallazgos encontrados solo representan una pequeña población de pacientes con DMT1 del HNN, por lo que los resultados no son extrapolables al resto de la población diabética pediátrica en Costa Rica, únicamente permite valorar resultados, tendencias y cambios en estos 24 pacientes.

Recomendaciones

- Realizar un seguimiento prospectivo de estos pacientes, con un mayor tiempo de monitoreo continuo de glucosa.
- Debido a los beneficios demostrados a nivel de variabilidad glicémica, especialmente a nivel de percepción de calidad de vida y satisfacción de los pacientes y sus padres, se debe considerar aumentar el número de unidades de MCG de la institución para pacientes con AI con muchas hipoglicemias y datos de variabilidad glicémica.

Referencias

1. Meneghini, L., 2016. New insulin preparations: A primer for the clinician. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, [online] 83(5 suppl 1), pp.S27-S33. Available at: <https://www.ccm.org/content/ccjom/83/5_suppl_1/S27.full.pdf>
2. Hemmingsen B, Metzendorf MI, Richter B. (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD013498. Published 2021 Mar 4. doi:10.1002/14651858.CD013498.pub2
3. Lefever E, Vliebergh J, Mathieu C. Improving the treatment of patients with diabetes using insulin analogues: current findings and future directions. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(2):155-169. doi:10.1080/14740338.2021.1856813
4. Pablo José Aguilar Morales. Análisis de la variabilidad glicémica e hipoglicemias en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 menores de 15 años controlados con monitoreo subcutáneo de glucosa en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" en el período del 1 de agosto de 2013 al 31 de agosto de 2015. [Tesis de grado]. Universidad de Costa Rica. 2016.
5. Natalia Solano Tenorio. Experiencia del uso de bombas de infusión continua subcutánea de insulina para el manejo de la Diabetes Mellitus Tipo 1, en el servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" del 2017 al 2019. [Tesis de grado]. Universidad de Costa Rica. 2020
6. Misra S, Mathieu C. Are newer insulin analogues better for people with Type 1 diabetes?. *Diabet Med*. 2020;37(4):522-531. doi:10.1111/dme.13891
7. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005;352(2):174-183. doi:10.1056/NEJMra040832
8. Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2013;30(2):216-225. doi:10.1111/dme.12041
9. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(7):385-399. doi:10.1038/nrendo.2017.39
10. Clissold R, Clissold S. Insulin glargine in the management of diabetes mellitus: an evidencebased assessment of its clinical efficacy and economic value. *Core Evid*. 2007;2(2):89-110. Published 2007 Nov 30.
11. Adams GG, Meal A, Morgan PS, et al. Characterisation of insulin analogues therapeutically available to patients. *PLoS One*. 2018;13(3):e0195010. Published 2018 Mar 29. doi:10.1371/journal.pone.0195010
12. Bejarano-Roncancio, J., Almarza-Labarca, J. and Veloza-Naranjos, A., 2021. Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras. [online] *Scielo.org.co*. Available at: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112012000400010> [Accessed 20 November 2021].
13. de Luis DA, Romero E. Análogos de insulina: modificaciones en la estructura, consecuencias moleculares y metabólicas [Insulin analogues: modifications in the structure, molecular and metabolic consequences]. *Semergen*. 2013;39(1):34-40. doi:10.1016/j.semereg.2012.04.010

14. Dixon B, Peter Chase H, Burdick J, et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(3):150-154. doi:10.1111/j.1399-543X.2005.00115.x
15. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481-497. doi:10.1016/j.ecl.2010.05.011
16. Rosenbauer J, Dost A, Karges B, et al. Improved metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: a trend analysis using prospective multicenter data from Germany and Austria. *Diabetes Care*. 2012;35(1):80-86. doi:10.2337/dc11-0993
17. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important?. *Diabetes Metab J*. 2015;39(4):273-282. doi:10.4093/dmj.2015.39.4.273
18. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16. doi:10.2337/dc13-2112
19. Päivärinta M, Tapanainen P, Veijola R. Basal insulin switch from NPH to glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(3 Pt 2):83-90. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00341.x
20. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(4):372-378. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00976.x
21. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol*. 2019;56(9):973-980. doi:10.1007/s00592-019-01326-5
22. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:115-135. doi:10.1111/pedi.12718
23. Kaiserman K, Jung H, Benabbad I, Karges B, Polak M, Rosilio M. 20 Years of insulin lispro in pediatric type 1 diabetes: a review of available evidence. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(2):81-94. doi:10.1111/pedi.12401.
24. Rodbard D. Optimizing display, analysis, interpretation and utility of self-monitoring of blood glucose (SMBG) data for management of patients with diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2007;1(1):62-71. doi:10.1177/193229680700100111
25. Smith CB, Choudhary P, Pernet A, Hopkins D, Amiel SA. Hypoglycemia unawareness is associated with reduced adherence to therapeutic decisions in patients with type 1 diabetes: evidence from a clinical audit. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1196-1198. doi:10.2337/dc08-2259
26. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care*. 2015;38(2):316-322. doi:10.2337/dc14-0920.
27. Bejarano-Roncancio, J., Almarza-Labarca, J. and Veloza-Naranjos, A., 2021. Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras. [online] Scielo.org.co. Available at: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112012000400010>

28. Rai S, Hulse A, Kumar P. Feasibility and acceptability of ambulatory glucose profile in children with Type 1 diabetes mellitus: A pilot study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(6):790-794. doi:10.4103/2230-8210.192894.
29. Migdalis IN. Insulin analogs versus human insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93 Suppl 1:S102-S104. doi:10.1016/S0168-8227(11)70023-7
30. Vidyasagar K, Chandrasekar B, Chhabra M, Bhansali A, Bansal D. Efficacy and Safety of Commonly Used Insulin Analogues in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis: A Bayesian Indirect Treatment Comparison. *Clin Ther.* 2020;42(8):e115-e139. doi:10.1016/j.clinthera.2020.06.017.
31. Danne T, Philotheou A, Goldman D, et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia--assessed using continuous glucose monitoring--in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study) [published correction appears in *Pediatr Diabetes.* 2015 Sep;16(6):462]. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(8):593-601. doi:10.1111/pedi.12051
32. Kristensen PL, Hansen LS, Jespersen MJ, et al. Insulin analogues and severe hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;96(1):17-23. doi:10.1016/j.diabres.2011.10.046
33. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(7):553-561. doi:10.1016/S2213-8587(14)70073-7
34. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. *Endocr Rev.* 2020;41(5):733-755. doi:10.1210/endrev/bnaa015.
35. Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:2. Published 2019 Jan 3. doi:10.1186/s13098-018-0397-3.
36. Saiyed M, Saboo B, Pancholi M. Comparison of Analogue insulin with other insulins in patients with type 1 diabetes in Ahmedabad, Western India: A Retrospective study. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):1923-1925. doi:10.1016/j.dsx.2020.09.025.
37. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(1):21-39. doi:10.1002/dmrr.2653.
38. Lucchesi MB, Komatsu WR, Gabbay MA, Dib SA. A 12-wk follow-up study to evaluate the effects of mixing insulin lispro and insulin glargine in young individuals with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(7):519-524. doi:10.1111/j.1399-5448.2012.00867.x
39. Dovic K, Cargnelutti K, Sturm A, Selb J, Bratina N, Battelino T. Continuous glucose monitoring use and glucose variability in pre-school children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;147:76-80. doi:10.1016/j.diabres.2018.10.005

40. Salemyr J, Bang P, Örtqvist E. Lower HbA1c after 1 year, in children with type 1 diabetes treated with insulin glargine vs. NPH insulin from diagnosis: a retrospective study. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(5):501-505. doi:10.1111/j.1399-5448.2010.00723.x
41. Malik FS, Taplin CE. Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Paediatr Drugs*. 2014;16(2):141-150. doi:10.1007/s40272-014-0064-6
42. Shafie AA, Ng CH, Tan YP, Chaiyakunapruk N. Systematic Review of the Cost Effectiveness of Insulin Analogues in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(2):141-162. doi:10.1007/s40273-016-0456-2.
43. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015;15:255. Published 2015 Mar 17. doi:10.1186/s12889-015-1591-y
44. Estudio de la variabilidad glucémica en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 en tratamiento con insulina glargina. www.analesdepediatria.org
<https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S169540330874983X>.
45. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:180-192. doi:10.1111/pedi.12174
46. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(1):17-22. doi:10.2337/dc09-1502
47. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern*

Anexo 1, gráficos y cuadros.

Cuadro 1: Costa Rica. Estadísticas descriptivas edad (meses) de los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 agosto 2019). (N = 24 pacientes)

Sexo	Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-cuadrado	Valor de p
Total	24	115,0	38,5	28,9	117,1	87,5	112,4	150,6	-		
Femenino	15	124,4	29,5	80,3	168,4	100,5	126,9	152,9	213,0	2.312	0,1284
Masculino	9	99,4	47,9	28,9	177,1	66,8	95,9	136,3	87,0		

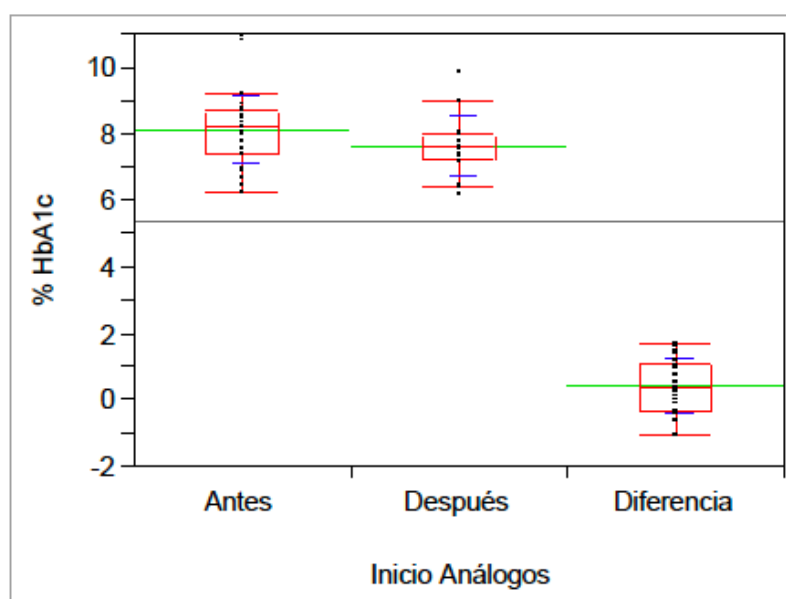
Fuente: Expedientes.

Cuadro 2: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del número de hipoglicemias por semana en los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 agosto 2019). (N = 24 pacientes)

No Hipoglicemias por semana	Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Mediana	Q3	Valor de p (Prueba de signos para la mediana)
Antes	24	4,5	2,5	1,0	10,0	2,3	4,0	6,8	
Después	24	2,5	1,5	0,0	6,0	1,3	2,0	3,0	0,0001
Diferencia	24	2,0	2,0	-2,0	6,0	1,0	2,0	3,5	

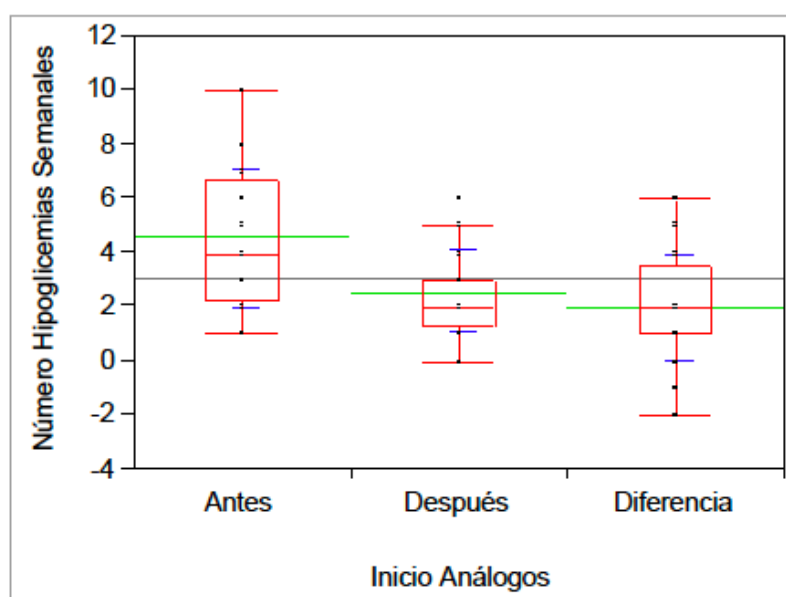
Fuente: Expedientes.

Gráfico 1: Costa Rica. Estadísticas descriptivas de los porcentajes de HbA1c en los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 agosto 2019). (N = 24 pacientes)



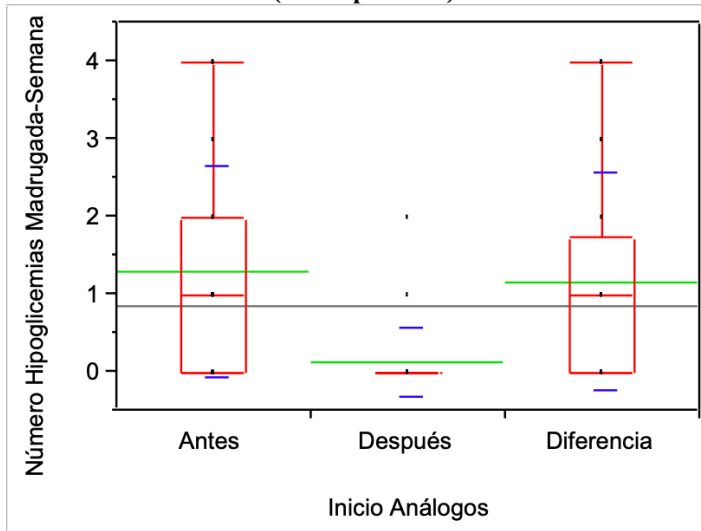
Fuente: Expedientes.

Gráfico 2: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del número de hipoglicemias por semana en los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 agosto 2019). (N = 24 pacientes)



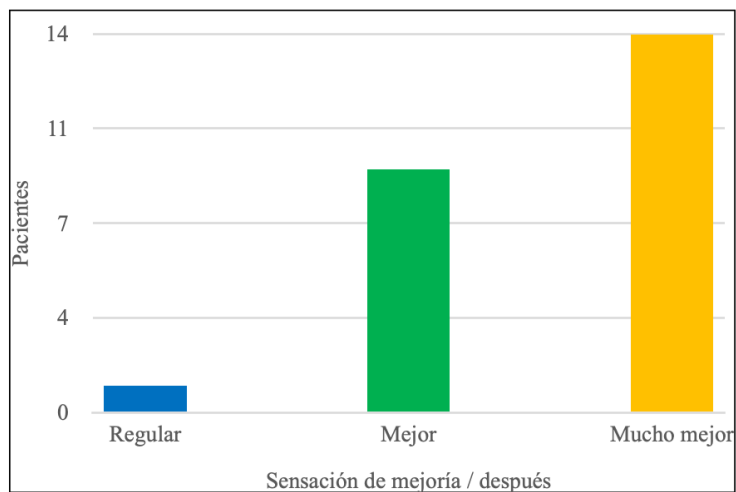
Fuente: Expedientes.

Gráfico 3: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del número de hipoglicemias de madrugada por semana en los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 agosto 2019). (N = 24 pacientes)



Fuente: Expedientes.

Gráfico 4: Costa Rica. Sensación de mejoría luego del uso de análogos en los pacientes evaluados en el uso de análogos de insulina en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, por un periodo de 5 años (1 agosto 2014 al 30 agosto 2019). (N = 24 pacientes)



Fuente: Expedientes.