



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA

Asociación entre el descontrol glucémico y bacteriuria asintomática en escolares y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

PRESENTA

Dra. Ariadne Fabiola Reyes Cortés

TUTORES

Dr. Daniel Octavio Pacheco Rosas
Médico adscrito al servicio de Infectología Hospital de Pediatría CMN SXXI

Dra. Elisa Nishimura Meguro
Médico Jefe de Servicio de Endocrinología pediátrica Hospital de Pediatría CMN SXXI

Asesor metodológico
Dr. Miguel Ángel Villasís Keever
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

México, D.F. marzo 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Colaboradores:

Dr. Roberto Joaquín Robles

Jefe del departamento de Laboratorio Clínico

Personal de laboratorio de bacteriología clínica

PRESIDENTE: **Dra María Guadalupe Miranda Novales**

SECRETARIO: **Dra. Graciela Castañeda Muciño**

VOCALES:

Dr Eric Flores Ruiz

Dr. Miguel Angel Paredes Cuanalo

INDICE

Resumen	6
Antecedentes	8
Justificación	15
Pregunta de investigación	16
Planteamiento del problema	16
Hipótesis	17
Objetivos	18
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	19
Material y Métodos	20
Análisis estadístico	22
Variables	23
Aspectos éticos	25
Resultados	27
Discusión	32
Conclusiones	35
Bibliografía	36
Hoja de recolección de datos	42
Carta de consentimiento informado	43
Cronograma de actividades	44
Anexos	46

RESUMEN

INTRODUCCION: La diabetes mellitus (DM) es un desorden metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica como resultado del defecto en la secreción de insulina, alteración en la acción de la insulina o ambas. Un control metabólico inadecuado predispone al desarrollo de infecciones y colonización bacteriana en estos pacientes, particularmente en la vía urinaria. La bacteriuria asintomática ocurre con frecuencia en adultos diabéticos, sin embargo, son pocos los estudios en niños que describen tal asociación y la relación con el descontrol de la enfermedad.

OBJETIVO: Identificar la asociación que existe entre descontrol glucémico y bacteriuria asintomática en escolares y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

MATERIAL Y METODOS. Transversal analítico. Se incluyeron a pacientes entre 6 y 17 años de edad con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2 atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, se les solicitó muestra de urocultivo y hemoglobina glucosilada que fueron tomadas en el laboratorio central de esta misma unidad con el objetivo de establecer una correlación entre la presencia de bacteriuria y el control metabólico de la enfermedad.

TIPO DE ESTUDIO: Transversal analítico

ANALISIS ESTADISTICO: Se empleó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y cálculo de frecuencias y proporciones para variables cualitativas, para la asociación entre variables de estudio se calculó chi cuadrada para diferencia de proporciones y T de student y U de Mann Whitney para variables cuantitativas.

RESULTADOS: Se incluyeron 86 pacientes de la consulta externa, 50 (58.1%) mujeres y 36 hombres (41.8%) de un total de 256 pacientes. El intervalo de edad fue entre 6 y 16 años 11 meses. Se incluyeron 47 escolares y 39 adolescentes. En todos los casos se realizó medición y registro de peso, talla, Índice de masa corporal (IMC) y percentil de Tensión arterial. Se identificaron 16 pacientes con sobrepeso de acuerdo al IMC. Diez pacientes tuvieron talla baja. No se identificaron pacientes con hipertensión arterial. Se encontraron 64 púberes y 22 prepúberes. La determinación del grado de control se hizo con base en las guías del ADA del 2009 (4) de acuerdo a estos criterios se consideraron 55 pacientes como no controlados y 31 con adecuado control. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media de la edad, siendo mayor en el grupo de controlados, así como la condición puberal asociada a descontrol metabólico ($p= 0.006, 0.004$

respectivamente) La mayoría de los pacientes correspondieron a DM tipo I 78 pacientes (89%), 5 pacientes (6%) DM 2 y el resto (4%) otro tipo de diabetes. El promedio de tiempo de evolución fue de 30.3 meses, con una media en el grupo de controlados de 43.2 y en el grupo de no controlados 53.9 meses. El valor medio de la Hb glicosilada en el total de la población fue de 8.5 (DS+-1.91), entre el grupo de controlados y no controlados fueron de 6.62 (DS+-0.8682) y de 9.6 (DS+-1.45) respectivamente, obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p=0.0001$. En cuanto a la presencia de bacteriuria asintomática, se realizaron tomas de urocultivo, de los cuales se reportaron cuatro positivos en el grupo de no controlados y uno en el grupo de controlados. En 3 de ellos hubo desarrollo de más de 3 microorganismos, por lo que se catalogaron como contaminación. En los otros dos casos en el paciente controlado correspondió a *Staphylococcus simulans* y del otro caso de en paciente no controlado a *Streptococcus viridans*. Con base a lo anterior se puede establecer que la frecuencia de bacteriuria asintomática en el grupo estudiado es de 0.34%, de los cuales correspondió a 0.032% en el grupo de controlados y de 0.018% en el grupo de pacientes no controlados.

CONCLUSIONES: La baja frecuencia de bacteriuria asintomática encontrada en el grupo de pacientes pediátricos con diabetes mellitus apoya la recomendación de no incluir al urocultivo en la valoración rutinaria de estos pacientes. El número de casos con bacteriuria asintomática, no permitió responder la pregunta de investigación. Los microorganismos aislados en este estudio (*Staphylococcus simulans* y *Streptococcus viridans*) fueron diferentes de los reportados por otros grupos.

INTRODUCCIÓN.

Se define como diabetes mellitus (DM) a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica como resultado del defecto en la secreción de insulina, alteración en la acción de la insulina o ambas. (1)

Las anormalidades en carbohidratos, grasas y proteínas en un paciente diabético son secundarias a la acción deficiente de la insulina en sus sitios blanco. De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes en niños el diagnóstico se basa en la medición de glucosa en sangre y la presencia de sintomatología. Existen tres criterios para el diagnóstico que aunado con la presencia de hiperglucemia deberá ser confirmada en un día diferente:

1. Síntomas de Diabetes mas glucemia casual superior a 200mg/dl. Casual se define como en cualquier momento del día sin importar el tiempo desde la última comida.
2. Glucosa en ayuno mayor de 126mg/dl. Se define ayuno como no ingesta calórica en al menos 8 h.
3. Glucosa mayor a 200mg/dl a las 2 horas en una curva de tolerancia a la glucosa. El test se debe realizar con una carga de glucosa con 75 g de glucosa disuelta en agua.

La Diabetes en niños se presenta con la sintomatología clásica caracterizada por poliuria, polifagia, polidipsia, visión borrosa y pérdida de peso en asociación con glucosuria y cetonuria. En su forma más severa en niños, cetoacidosis o menos frecuentes como el estado hiperosmolar pueden llevar a estupor y de no recibir tratamiento conducir a la muerte (1).

En la ausencia de sintomatología o ante la presencia de síntomas leves de diabetes, la hiperglicemia detectada de manera incidental bajo condiciones de estrés tales como procesos quirúrgicos, infecciones, traumatismos, entre otras, suelen ser transitorias y no pueden establecer diagnóstico de diabetes. Será necesaria la confirmación con la realización de una curva de tolerancia a la glucosa o bien toma de glicemia en ayuno posterior (1). La alteración en la tolerancia a la glucosa y del nivel de glicemia en ayuno, son estadios intermedios en la historia natural de los desordenes en el metabolismo de los carbohidratos. No son términos intercambiables y representan diferentes anormalidades en la regulación de la glucosa. La alteración en la glicemia en ayuno es una medida de alteración en el metabolismo de los carbohidratos en un estado basal, mientras que la alteración en la tolerancia a la glucosa es una medición dinámica de intolerancia posterior a una carga de glucosa. Ambos representan estadios tempranos en el desarrollo de Diabetes Mellitus.(1)

Epidemiología

En los países occidentales la diabetes tipo 1 representa el 90% de los casos de diabetes en niños y adolescentes. Más de la mitad de los pacientes con DM1 se diagnostica antes de los 15 años. (2)(3) De acuerdo a consenso se define como “inicio de Diabetes Mellitus” a partir de que se aplica la primera inyección de insulina. (4)

La incidencia varía con respecto a los distintos países, las etnias y grupos de edad. Se ha documentado un incremento en la incidencia principalmente en pacientes menores de 5 años.(5)(6)

En el aspecto genético no se ha establecido un patrón de herencia. El riesgo de diabetes en pacientes gemelos es de 36% aproximadamente y para los hijos de pacientes con DM1 es de 4% antes de los 20 años.(7)(8)

Se ha reportado una incidencia de 10-40 casos nuevos al año por 100, 000 habitantes en Europa y EUA, así como de 1-15 casos al año por 100, 000 habitantes en países en vías de desarrollo, con una tasa de crecimiento de aproximadamente 3% al año(9)

Diabetes e infección.

Los pacientes con diabetes tienen mayor predisposición para el desarrollo de infecciones que aquellos controles sanos(10). En un estudio realizado en el 2003 en Ontario, Canadá, utilizando una cohorte de 513,749 pacientes adultos con diabetes se concluyó que éstos tenían un riesgo 8 veces mayor de presentar infecciones comparados con pacientes sanos y una razón de riesgo de 2.45 veces mayor de hospitalización y visitas médicas en población adulta y de hasta 2.7 en pacientes jóvenes: En este mismo estudio se determinó que la mortalidad asociada a procesos infecciosos fue del 22% siendo mayor en aquellos pacientes con DM, las infecciones que se presentaron con mayor frecuencia fueron osteomielitis y pielonefritis (11)

Los pacientes diabéticos cursan con alteraciones en el sistema de inmunidad innata. Algunos estudios en adultos han demostrado que las concentraciones de citocinas se encuentran alteradas en ellos, así como la capacidad de lisis por parte de los neutrófilos (10). Se identificaron niveles séricos basales elevados de TNF, IL6 e IL8, así como una disminución de la respuesta inmune celular a estímulos con lipopolisacáridos en pacientes con DM1 y DM2. (12)

Los neutrófilos juegan un importante papel en la defensa temprana frente a infecciones mediante una serie de funciones como quimiotaxis, fagocitosis y generación de sustancias reactivas de oxígeno(12).Durante un estudio realizado en el 2008 por Steganga y cols. se demostró que la hiperglucemia tiene un efecto deletéreo sobre la secreción de mieloperoxidasas(10), también que

existe una disminución en la capacidad fagocítica de polimorfonucleares en pacientes diabéticos comparados con los que no lo son, la cual tiene una relación directa con los niveles de Hb1Ac (13). La mayoría de los estudios demostraron que el estallido respiratorio se encuentra disminuido en estos pacientes(12). En cuanto al complemento en un estudio de 86 pacientes con DM1, el 26% de ellos tenían concentraciones menores de C4(14)(15)

Es difícil dilucidar si el efecto deletéreo sobre la inmunidad se debe a las altas concentraciones de glucosa o a la hiperinsulinemia ya que ambos pueden encontrarse al mismo tiempo en los pacientes con mal control glucémico y de acuerdo a la etiología (12). En 2007 en Amsterdam se realizó un estudio en el que se demostró que ambos estados se asocian a una cuenta menor de linfocitos (10). La hiperglucemia induce también, disminución en la actividad bactericida en la orina así como alteración de la motilidad gastrointestinal y urinaria. (14)(16)

En cuanto a las infecciones con mayor prevalencia en pacientes diabéticos predominan las de etiología bacteriana, involucrando piel y tejidos blandos así como del tracto urinario (cuadro 1).

Cuadro 1. Principales infecciones adquiridas en la comunidad en pacientes diabéticos adultos

Pielonefritis bacteriana

Absceso perinéfrico

Infecciones gastrointestinales

H. pylori

Candidiasis oral y esofágica

Hepatitis C

Hepatitis B

Enterovirus

Infecciones de piel y tejidos blandos

Pie diabético

Fascitis necrotizante

Gangrena de Fournier

Otitis invasiva

Casqueiro J., Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis, Indian Journal of Endocrinology and Metabolism 2012, 27-36

Algunos estudios han demostrado que las infecciones tanto comunes como raras tienen mayor prevalencia en pacientes con diabetes con respecto aquellos controles sanos (17)(18). En cuanto a los factores de riesgo identificados en adultos para el desarrollo de las mismas se encuentran un inadecuado control glucémico, tiempo de evolución de la diabetes, microangiopatía diabética, vaginitis de repetición y alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario. (14)

En particular, los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo para bacteriuria asintomática e infecciones de vías urinarias, así como de la piel y mucosas incluida la presencia de *Candida spp.*(19), (20), (21), (22),

Las infecciones de vías urinarias tienen una mayor prevalencia en pacientes con diabetes y de la misma forma el desarrollo de complicaciones o bien infecciones graves. (14)

En 2004 Muller and cols, encontraron que los pacientes con DM1 tienen un riesgo de 1.96 veces más de presentar infecciones de vías urinarias comparadas con controles sin diabetes, tanto en hombres como en mujeres y hasta un riesgo 3 veces mayor de presentar infecciones del tracto urinario de repetición (23). Se ha demostrado que la presencia de glucosuria directamente relacionada con un pobre control metabólico favorece el desarrollo de infecciones de vías urinarias (13).

Bacteriuria asintomática y Diabetes Mellitus.

Se define como bacteriuria asintomática a la presencia de bacterias en la orina en ausencia de síntomas o cambios macroscópicos urinarios. El crecimiento de más de 10^5 UFC/ml del mismo organismo en un cultivo urinario se considera significativo para bacteriuria (24). En cuanto a la definición en niños, en las guías de la Academia Americana de Pediatría publicadas en el 2011, se define como la presencia de bacterias en cultivo urinario más de 50, 000 UFC de un mismo microorganismo en ausencia de piuria, es decir, con prueba de esterasa leucocitaria negativa o menos de 10 leucocitos por campo (25) (26). La bacteriuria asintomática se presenta en el 2-5% de las mujeres adultas sanas, es raro en hombres y se ha sugerido que se presenta de tres a cuatro veces más en pacientes con diabetes que en mujeres sanas con una prevalencia de hasta el 30% (27) (28).

De acuerdo a la evidencia publicada se considera que la identificación y tratamiento de bacteriuria asintomática es clínicamente útil únicamente en pacientes embarazadas al disminuir el riesgo de pielonefritis y nacimientos pre término así como en pacientes diabéticos evitando episodios de hospitalización por uro sepsis(27) (29) (30).

En el 2011 Renko y cols, publicaron un metanálisis sobre la prevalencia de bacteriuria asintomática y diabetes, identificando una prevalencia de 12.2% en pacientes diabéticos comparado con una proporción de 4.5% en controles sanos, con un riesgo de 3 y 3.2 veces mayor para DM1 y DM2 respectivamente (27). En este reporte solamente se incluyeron dos estudios con población pediátrica, en los cuales se encontró una prevalencia de bacteriuria asintomática similar al grupo adulto con diabetes y mucho mayor que los controles sanos (12.9% vs 2.7%, OR= 3.5) (32,33).

En un estudio realizado en 2009 en población pediátrica con Diabetes Mellitus tipo 1 comparada con controles sanos de la misma edad y sexo, se encontró una prevalencia del 30% de bacteriuria asintomática en pacientes con diabetes con respecto al control en el que se encontró 14%, principalmente en el sexo femenino y en la etapa puberal; en este estudio se encontró como factor de riesgo la microalbuminuria, mientras que el control metabólico y el tiempo de duración de la enfermedad no fueron estadísticamente significativos. (34) En otro estudio realizado en Hungría se incluyeron 178 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, con una media de duración de la enfermedad de 6.2 años, comparados con un grupo control de 194 pacientes sanos, se encontró una prevalencia de 10.1% vs 2.6% respectivamente, sin diferencia de género; la leucocituria también fue más frecuente en pacientes con diabetes 14.4% vs 7.6% (33).

Por otro lado, existen reportes de décadas anteriores, en grupos similares de niños con diabetes mellitus tipo 1 en los que la frecuencia de bacteriuria asintomática fue considerablemente menor (35,36,37)

Se ha observado que la frecuencia de microalbuminuria e infección de vías urinarias es mayor en pacientes diabéticos que cursan con bacteriuria asintomática y descontrol metabólico, sin embargo no se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa. Los estudios publicados al respecto en su mayoría incluyen población adulta, particularmente mujeres con Diabetes Mellitus tipo 2. En un ensayo clínico realizado por Harding y colaboradores, en mujeres adultas diabéticas no se demostró impacto del tratamiento de la condición de bacteriuria asintomática y el número de infecciones urinarias sintomáticas u hospitalizaciones (32)(34)(38).

En los estudios previamente descritos se consideró que factores tales como la edad, la duración de la diabetes, el IMC, glucosuria y albuminuria no tuvieron impacto sobre la variable de desenlace. Otros factores tales condición puberal, presencia de leucorrea, grado de actividad física, no fueron considerados. (31)

En cuanto a los microorganismos mas frecuentemente aislados se ha reportado *Pseudomonas* spp, mientras que otros, identifican a microorganismos como *S. agalactiae*, *E. coli*, *K pneumoniae*, entre los principales. Lo anterior sugiere que en este grupo específico de pacientes los patógenos responsables son distintos que en el resto de la población. (33)

En cuanto al tratamiento de la bacteriuria asintomática los consensos internacionales establecen que en el caso de la población pediátrica sana la prevalencia de bacteriuria asintomática es de 1-2%, disminuyendo en forma inversamente proporcional a la edad.(40). No existe evidencia que asocie la presencia de bacteriuria asintomática y el desarrollo de cicatrices renales o insuficiencia renal. (41)En los estudios realizados, no se ha demostrado que exista ventaja del tratamiento de la misma, sobre aquellos pacientes sin tratamiento (42), (43) En el caso de este grupo de pacientes el seguimiento no está indicado ya que incrementa los costos y no mejora el resultado. (44)

En cuanto a los pacientes con Diabetes Mellitus con bacteriuria asintomática, no existen recomendaciones específicas para la población pediátrica. Los estudios que se han realizado en población adulta no han establecido una relación entre la presencia de bacteriuria asintomática y deterioro de la función renal, de la misma forma el tratamiento de la misma no ha demostrado disminuir los episodios de infección de vías urinaria e incluso podría promover la invasión de patógenos mas virulentos, sin embargo se debe realizar un seguimiento cuidadoso ya que se ha demostrado que en mujeres diabéticas con bacteriuria asintomática existe una tendencia al deterioro renal. (31) (22).

En México existen pocos estudios acerca de la frecuencia de infecciones en pacientes con Diabetes Mellitus. En el 2011 se realizó un estudio descriptivo en 373 pacientes adultos del estado de Puebla para determinar las causas más frecuentes de hospitalización. Las infecciones reportadas más frecuentes fueron la neumonía y la infección de vías urinarias, con 21% y 51% respectivamente, sin hacer referencia a factores de riesgo, ni relación entre infección y descontrol de la enfermedad, sin embargo la mayor parte de los pacientes tenían una cifra promedio de glucemia al momento del ingreso entre 100 y 400mg/dl (45). De nuestro conocimiento, no se cuenta con reportes nacionales acerca de la frecuencia de bacteriuria asintomática en niños sanos o con diabetes mellitus, el impacto de su tratamiento y la relación potencial con incremento en la frecuencia de infección de vías urinarias.

La evidencia actual no permite establecer conclusiones claras respecto a la asociación del descontrol metabólico y una frecuencia mayor de bacteriuria asintomática en pacientes diabéticos, los estudios publicados en adolescentes y niños son muy escasos.

JUSTIFICACIÓN

El Hospital de Pediatría es una unidad médica de alta especialidad que concentra pacientes de diferentes zonas geográficas, cuenta con una clínica de pacientes con diabetes mellitus que abarca todos los grupos de la edad pediátrica hasta los 16 años 11 meses.

Los estudios en niños que evalúan la asociación entre bacteriuria asintomática y el descontrol de la diabetes mellitus son escasos, aparentemente no existe una relación significativa y hay duda respecto a la relevancia clínica de identificar esta condición como factor de riesgo para descontrol de la enfermedad y que favorezca un mayor riesgo de infección del tracto urinario. De acuerdo a la evidencia publicada los estudios que evalúan esta asociación se han realizado en su mayoría en mujeres diabéticas adultas, sin poder determinar el impacto de la búsqueda y tratamiento de la bacteriuria asintomática de manera rutinaria(27). Si bien esta condición por definición es una entidad que no requiere tratamiento antimicrobiano en pacientes sanos, pareciera que la prevalencia mayor en pacientes diabéticos pudiera tener impacto clínico al favorecer un riesgo mayor de infección así como la instalación de microalbuminuria. Al igual que adultos la condición de bacteriuria asintomática en niños es una entidad que no requiere de tratamiento antimicrobiano, aunque en la práctica clínica, es común prescribir manejo farmacológico lo que puede favorecer el desarrollo de microorganismos multirresistentes. No existen publicaciones a nivel nacional que aborden la asociación específicamente de bacteriuria y diabetes en población pediátrica por lo que creemos pertinente la realización de este estudio para establecer precedentes y determinar el potencial impacto en la toma de decisiones clínicas. Por otro lado, existen estudios que demuestran diferencias en la inmunidad tanto innata como adquirida entre los distintos grupos étnicos, principalmente caucásicos y africanos, por lo que el comportamiento de la bacteriuria asintomática en nuestra población podría ser diferente de los reportado. (56)(57)

Planteamiento del problema:

Existe evidencia de la mayor frecuencia de bacteriuria asintomática en pacientes diabéticos con respecto a controles sanos, sin embargo no se conoce si la presencia de bacteriuria se encuentra relacionada con el grado de descontrol glucémico. En población pediátrica son pocos los estudios a éste respecto y no existen consensos en cuanto a la relevancia de la misma en esta población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la asociación entre el descontrol glucémico y bacteriuria asintomática en escolares y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI ?

HIPOTESIS

Los pacientes escolares y adolescentes con Diabetes mellitus 1 y 2 con descontrol glucémico tendrán una frecuencia 10% mayor de presentar bacteriuria asintomática con respecto a los pacientes con buen control glucémico.

OBJETIVOS

1. Objetivo general:

- Determinar la asociación entre el descontrol glucémico y bacteriuria asintomática en escolares y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 del grupo de atendidos en la consulta externa de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

2. Objetivos específicos

- Identificar los microorganismos más frecuentemente aislados en urocultivos de pacientes con bacteriuria asintomática

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes escolares y adolescentes entre los 6 y los 17 años con diagnóstico de diabetes mellitus que sean atendidos en la consulta externa de endocrinología
2. Pacientes que aceptaron participar en el estudio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico confirmado de alteraciones anatómico-funcionales de la vía urinaria
2. Pacientes con antecedente de uso de antibióticos 2 semanas previos a la toma de muestra
3. Pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de infección de vías urinarias (fiebre, cambios macroscópicos urinarios, disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, examen general de orina anormal) al momento de la toma de urocultivo
4. Pacientes con diagnóstico de diabetes secundaria a uso crónico de esteroides

MATERIAL Y METODOS

LUGAR DEL ESTUDIO: Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

POBLACION DE ESTUDIO

La población de estudio la constituyeron todos los pacientes con Diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 pertenecientes al grupo de escolares y adolescentes (entre 6 y 17 años) atendidos en la consulta externa de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Tipo de estudio: Transversal analítico, prolectivo.

De acuerdo a los criterios de inclusión señalados, los pacientes con DM fueron invitados a participar. Una vez obtenido el consentimiento informado y la carta de asentimiento, se procedió a solicitar la determinación de HbA1c y urocultivo, en un periodo no mayor de 7 días entre ambos estudios. La visita inicial incluyó un breve cuestionario para identificar la presencia de síntomas sugestivos de infección de vías urinarias (anexo 2), en caso de haber sospecha se refirieron al servicio de admisión continua para su evaluación y tratamiento no siendo considerado en este estudio. La tesista revisó de forma intencionada el expediente electrónico acerca de la presencia o ausencia de sintomatología sugestiva de infección de vías urinarias durante los seis meses a la toma de urocultivo, el resultado del mismo fue informado a los padres y familiares en la cita siguiente a la consulta externa.

Una vez obtenida la muestra, se procesó en el laboratorio de bacteriología de la unidad hospitalaria. Se utilizaron medios de cultivos habituales (agar sangre, agar chocolate, McConkey) para la siembra de muestra urinaria, incluyendo lectura de leucocitos por campo mediante microscopía de luz, en caso de hallazgo sugestivo de presencia de hongos, se procedió a siembra en cultivos especiales. En caso de haber crecimiento bacteriano, la identificación de género y especie de los microorganismos aislados, así como el antibiograma correspondiente se realizó mediante equipo automatizado Vitek II®.

La toma de la muestra urinaria, transporte, almacenamiento y siembra en medios de cultivo así como identificación de los agentes bacterianos se realizó por parte de personal de laboratorio de bacteriología. La toma de muestra y procesamiento de muestra sanguínea para medición de

hemoglobina glucosilada fue realizada por personal de laboratorio clínico mientras que la captación y análisis de ambos estudios de laboratorio fueron responsabilidad de la tesista.

Los pacientes incluidos fueron clasificados de acuerdo a su control metabólico con base en el resultado de Hemoglobina glucosilada y grupo etario con respecto a la clasificación de ADA 2009. La bacteriuria asintomática se determinó dependiendo del resultado de urocultivo con base en la presencia o no de microorganismo en el mismo, así como una cantidad menor a 10 leucocitos por campo. Se estudiaron las variables de género y edad con los datos obtenidos de las notas en el expediente médico. En cuando al estado nutricional, basados en el registro de peso, talla se calculó a si mismo el índice de masa corporal para valorar sobre peso y obesidad. El estadio puberal se estableció con base en el estadio de Tanner al que perteneciera el paciente como pre puber y puber. El tiempo de evolución de la enfermedad se calculó a partir de lo registrado en el expediente clínico como inicio de la enfermedad y se realizó el conteo en meses. El tipo de diabetes se tomó de lo especificado en las notas de la consulta externa.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Descriptiva: Se realizó cálculo de medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (mediana e intervalos) para variables cuantitativas. Frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

Inferencial: Se realizó prueba de chi cuadrada para variables cualitativas y establecer asociación entre la presencia de bacteriuria asintomática y descontrol metabólico. Para establecer diferencia entre variables cuantitativas se empleó T de student y U de Mann Whitney. Se tomaron como resultados estadísticamente significativos aquellos con un valor de $p < 0.05$.

Tamaño de muestra

Se realizó el cálculo del tamaño muestral con base a la fórmula para establecer diferencia entre dos proporciones, estimando un nivel de confianza de 95%, poder estadístico de 80% y prueba bilateral de hipótesis. Se consideró que aquellos pacientes con descontrol glucémico tendrán una frecuencia 10% mayor de presentar bacteriuria asintomática con respecto a los pacientes con buen control glucémico.

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Con base a lo anterior se estimó un tamaño de 135 pacientes incluyendo un 15% de pérdidas potenciales.

VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Operacional	Escala de medición	Tipo de variable	Unidad de medición
Género	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades: mujer u hombre	Definición de mujer u hombre de acuerdo a las caracteres sexuales identificados por exploración física e interrogatorio	Cualitativa nominal dicotómica	Confusión	1.Mujer 2.Hombre
Edad	Variable biológica que hace referencia al tiempo de existencia desde el nacimiento	Definición de edad en meses a partir de la fecha de nacimiento corroborada por expediente o interrogatorio directo a familiar	Cuantitativa continua	Descriptiva	Edad en meses
Estado nutricional	condición resultante de la ingestión, digestión y utilización de los nutrimentos	Se definirá como eutrófico, desnutrición, sobrepeso y obesidad con base en la medición antropométrica registrada en expediente médico comparando con	Cualitativa nominal	Confusión	1.Desnutrido 2.Eutrófico 3.Sobrepeso 4.Obesidad

		<p>tablas de percentilas para edad y sexo de la CDC</p> <p>-P3 (peso/edad) desnutrición</p> <p>P3-P85 (IMC) eutrófico</p> <p>P85-P94 (IMC) sobrepeso</p> <p>P +95 (IMC) obesidad</p>			
Control de diabetes mellitus	Valor óptimo de hemoglobina glucosilada	<p>-Lactantes y preescolares (0 a 6 años) Hb glucosilada menos de 8.5</p> <p>-Escolares (6 años a 12) Hb glucosilada menos de 8</p> <p>-Adolescentes y adultos jóvenes (+12 años) Hb glucosilada menos de 7.5</p>	Cualitativa nominal	VARIABLE INDEPENDIENTE	1.Controlado 2.No controlado
Bacteriuria asintomática	Presencia de bacterias en orina en ausencia de manifestaciones clínicas	Más de 50, 000 UFC en cultivo urinario con menos de 10 leucos por microlitro en muestra única de orina	Cualitativa nominal dicotómica	VARIABLE DEPENDIENTE	1.Si 2.No

Tiempo de evolución de Diabetes Mellitus	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el momento de realización del estudio	Registro de tiempo en meses desde el diagnóstico de diabetes	Cuantitativa continua	Confusión	1.Tiempo en meses
Condición puberal	el tiempo en el cual las características físicas y sexuales de un maduran debido a cambios hormonales	Prepúber: -Mujeres y hombres: Tanner genital, mamario o púbico de 1 Púber: -Mujeres: Tanner mamario igual o mayor a 2 -Hombres: Tanner genital igual o mayor de 2	Cualitativa nominal	Confusión	1. Púber 2.Prepúber
Leucorrea	Flujo vulvar blanquecino	Salida de secreción blanquecina a través de vagina referida por paciente o familiar o bien determinada por personal médico	Cualitativa nominal dicotómica	Confusión	1.Si 2.No

Tipo de Diabetes	Diabetes tipo 1 secundario a producción deficiente de insulina Diabetes Tipo 2 secundaria a utilización ineficaz de la insulina.	Se mantendrá el diagnóstico establecido en la evaluación clínica del especialista en endocrinología pediátrica en el expediente médico	Cualitativa nominal dicotómica	Confusión	1.Diabetes tipo 1 2.Diabetes tipo 2
------------------	---	--	--------------------------------	-----------	--

ASPECTOS ÉTICOS

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con los lineamientos de Helsinki *Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I*, al ser un estudio que requiere de un procedimiento de tipo invasivo por requerir la toma de muestra sanguínea y de orina que se solicitan como estudios de rutina en el paciente sin modificar el tratamiento o curso de la enfermedad se considera como un estudio de investigación con riesgo mínimo, se solicitará consentimiento informado para la autorización de los procedimientos al padre o tutor según sea el caso. La información que se obtenga de cada paciente se utilizará únicamente para fines del estudio, guardando toda confidencialidad de los datos

RESULTADOS:

Se incluyeron 86 pacientes de la consulta de endocrinología, de 01 agosto 2013 a 30 septiembre 2014 , con un total de 50 mujeres y 36 hombres, 58.1 y 41.8% respectivamente. De un total de 256 pacientes atendidos en la consulta externa durante el periodo de estudio. Un paciente fue eliminado ya que al momento de la toma de urocultivo y hemoglobina glucosilada cursaba con infección de vías urinarias y cetoacidosis. La media de edad fue de 10 años con un intervalo entre 6 y 16 años 11 meses. Se incluyeron 47 escolares y 39 adolescentes.

En todos los casos se realizó medición y registro de peso, talla, Índice de masa corporal (IMC) y percentil de Tensión arterial. La mediana del peso fue de 42.7 kg, identificándose 10 pacientes (11.9%) con peso por arriba de la percentil 95%, de acuerdo al índice de masa corporal (IMC), 16 pacientes con sobrepeso y se consideraron eutróficos a 60 pacientes, no hubo pacientes con desnutrición.

La condición puberal se estableció con la escala de Tanner, encontrando un total 64 pacientes púberes y 22 prepúberes.

Cuadro 1. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio

	Controlados (N=31)	No controlados (N=55)	Valor de P *
Edad	6 a 16 años 11 meses (11.5)	6 a 15 años 8 meses (10.9)	0.0083
Género			
Femenino	14 (45.1%)	35 (63.6%)	0.09
Masculino	17 (54.8%)	20 (36.3%)	
Estado nutricional			
Eutrófico	22 (70.9%)	38 (67.8%)	
Sobrepeso	5 (16.1%)	11 (19.6%)	0.48
Obesidad	4 (12.9%)	6 (10.7%)	
Condición puberal			
Prepúber	12 (38.7%)	9 (16.3%)	0.004
Púber	19 (61.2%)	46 (83.6%)	

Grupo etario			
Escolares	21 (67.7%)	26 (47.2%)	0.03
Adolescentes	10 (32.2%)	29 (52.7%)	

*Valor obtenido mediante prueba de T de student y U de Mann Whitney en variables cuantitativas y Chi2 en variables categóricas

En el **cuadro 1** se resumen algunas características generales de ambos grupos de pacientes. La determinación del grado de control se hizo con base en las guías del ADA del 2009 (4) con base en el nivel de hemoglobina glucosilada y el grupo etario al que pertenece el paciente; de acuerdo a estos criterios se consideraron 55 pacientes como no controlados y 31 con adecuado control metabólico. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media de la edad, siendo ligeramente mayor en el grupo de controlados, así como la condición puberal asociado a descontrol metabólico

En relación al diagnóstico de Diabetes Mellitus, la mayoría correspondieron a tipo I con 78 pacientes (89%), 5 pacientes (6%) tenían DM 2 y en el resto (4%) se catalogaron como otro tipo de diabetes. Considerando como tiempo de duración de diabetes, el tiempo transcurrido desde la fecha registrada como diagnóstico inicial hasta el momento de la toma de muestra en la última consulta, el tiempo promedio fue de 30.3 meses, con una media de duración en el grupo de controlados de 43.2 con un intervalo entre 3 y 1735 meses en el grupo de no controlado 53.9 meses con un intervalo entre 1 y 153 meses. Estas características entre pacientes controlados y no controlados se resumen en el **cuadro 2**.

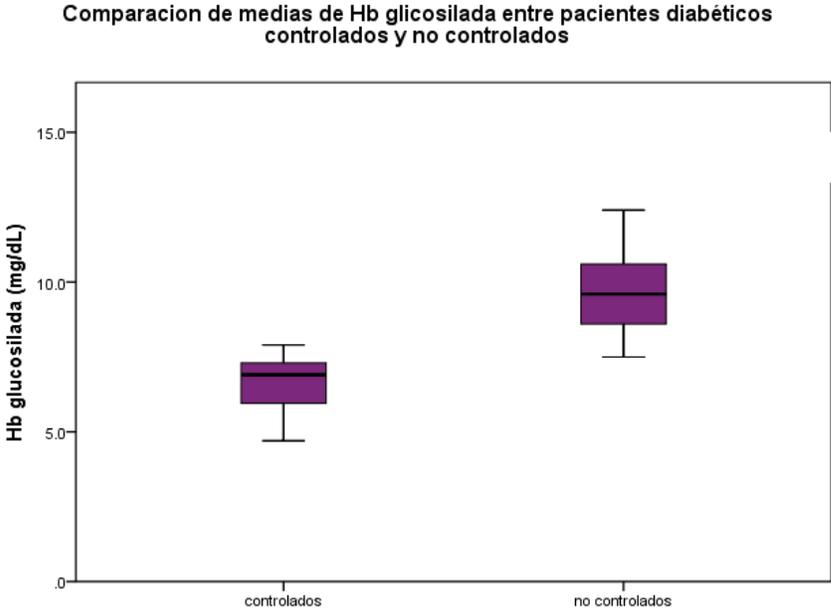
Cuadro 2. Características de Diabetes Mellitus entre grupo controlado y no controlado

	Controlado (N=31)	No controlado (N=55)	Valor de P*
Tipo de Diabetes			
Tipo 1	27 (87.09%)	50 (90.9%)	0.44
Tipo 2	2 (6.4%)	3 (5.4%)	
Otros	2 (6.4%)	2 (3.6%)	
Tiempo de duración de DM			

12 meses o menos	4 (12.9%)	8 (14.54%)	0.55
mas de 12 meses	27 (87%9	47 (85.4%)	

*valor de p calculado con Exacta de Fisher

El valor medio de la Hb glucosilada en el total de la población fue de 8.5 (DE+-1.91). La media e intervalos entre el grupo de controlados y no controlados fueron de 6.62 (DE+-0.8682) y de 9.6 (DS+-1.45) respectivamente, obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa con un valor de p=0.0001(figura 1).



En cuanto a la presencia de bacteriuria asintomática, hubo 5 pacientes con desarrollo microbiológico, 4 de ellos identificados en el grupo de pacientes no controlados. En cuanto a los aislamientos, en 3 hubo desarrollo de mas de 3 microorganismos, por lo que se catalogaron como probable contaminación al momento de la toma de la muestra. En los otros dos casos hubo aislamiento de un solo microorganismo, el primero fue en paciente controlado y correspondió a *Staphylococcus simulans*, y el otro correspondió a un paciente no controlado el aislamiento fue *Streptococo viridans*, ambos se consideraron positivos, al ser crecimiento mayor a 100 000 Unidades formadoras de colonias (UFC) y de una sola cepa.

Las características relevantes de los dos pacientes con aislamiento en urocultivo se resumen en el **cuadro 3**.

Cuadro 3. Características de pacientes con bacteriuria asintomática

Control metabólico (SI NO)	Edad	Sexo	Estado nutricional	Condición puberal	Grupo etáreo	Valor Hb1Ac (%)	Tipo de diabetes	Tiempo de evolución	Aislamiento
SI	8 años	fem	Eutrófico	Púber	escolar	6.8	Tipo 1	18 meses	Staphylococcus simulans
NO	11 años	fem	Obesidad	Púber	escolar	9.9	Tipo 1	73 meses	Streptococcus viridans

Con base a lo anterior se puede observar que la frecuencia de bacteriuria asintomática en el grupo estudiado es de 0.34%, grupo de pacientes controlados es de 0.032% y de 0.018% en el grupo de pacientes no controlados.

DISCUSION

La asociación de bacteriuria asintomática (BA) y descontrol metabólico se ha demostrado principalmente en pacientes adultos con diabetes Mellitus tipo 2 (22),(38),(50),(51),(52). Los estudios que han intentado establecer esta misma correlación en población pediátrica son escasos y continúan siendo objeto de interés en la actualidad. De los estudios más representativos se encuentran el de Roszai y colaboradores quienes en dos publicaciones realizadas en el 2003 y 2006 incluyeron 683 pacientes identificando una frecuencia de bacteriuria asintomática de 12.9% comparado con 2.7% identificada en controles sanos (33). Es de resaltar que en este estudio solo se establece la prevalencia de bacteriuria asintomática en pacientes diabéticos en comparación con controles sanos sin especificar su asociación con descontrol metabólico. Más escasos aún son los estudios de tipo longitudinal donde se intenta relacionar el desarrollo de infecciones de vías urinarias y la presencia de bacteriuria asintomática previa, el tiempo de seguimiento es muy variable así como heterogéneas las características de los pacientes incluidos. De acuerdo a lo anterior, se ha determinado que la razón de momios de presentar una infección de vías urinarias en un paciente con antecedente de bacteriuria asintomática y diabetes es de 2.8 (IC 0.8-9.8) (53), (22), (48), (54). Si bien la condición de bacteriuria asintomática es un fenómeno frecuente y fluctuante en pacientes, no se ha esclarecido el mecanismo fisiopatológico de tal asociación, así mismo la utilidad de su detección y tratamiento no ha demostrado hasta el momento tener un impacto favorable en la frecuencia de infección de vías urinarias, sin embargo la mayoría de las investigaciones han sido realizadas en diabéticos adultos o mujeres embarazadas. El presente estudio se planteó para investigar inicialmente la relación de la bacteriuria asintomática en pacientes pediátricos mexicanos con diabetes mellitus y su control glucémico, considerando que la frecuencia esperada de acuerdo a la literatura permitiría hacer alguna inferencia. Si bien no se diseñó para estimar prevalencias, encontramos que la frecuencia observada de bacteriuria asintomática fue mucho menor que lo reportado en otros grupos de niños con diabetes mellitus tipo 1 . Esto limitó el número de casos disponibles a sólo 2 casos, es decir, menos del 1% de los participantes presentaron esta condición. Al extender la búsqueda de la literatura, se encontraron estudios de hace más de 3 décadas en población pediátrica europea con diabetes mellitus tipo 1, con criterios diagnósticos de bacteriuria asintomática similares a los utilizados por nosotros y recomendados mundialmente, que refieren una frecuencia de bacteriuria asintomática similar a la encontrada por nosotros, de menos del 1% (34,35,36). Ya que se cuidó que la técnica de toma y cultivo de orina fuese adecuada y realizada por personal experimentado, los hallazgos anteriores plantean la posibilidad de que nuestra población por sus características étnicas, podría tener una frecuencia mucho menor de bacteriuria asintomática que lo reportado recientemente, o que a pesar de que estrictamente más del 50% de los casos

estudiados se encontraba descontrolado, el grado de descontrol no era de una magnitud tan importante comparado con los estudios de referencia. Algunos estudios han demostrado diferencias en la inmunidad tanto innata como adquirida entre los distintos grupos étnicos, específicamente caucásicos y raza negra; dado que la mayoría de los estudios relacionados con bacteriuria asintomática y diabetes se han realizado en población caucásica, éstas diferencias podrían influir en el desarrollo de ambas condiciones en nuestra población, por lo que los resultados encontrados en estudios previos no pueden ser aplicados de forma generalizada en los niños mexicanos, lo cual podría explicar la baja frecuencia de bacteriuria en el grupo de estudio. (55)(56). Por lo tanto, el número de casos con bacteriuria asintomática no permitió el análisis de la posible relación de la bacteriuria asintomática y el descontrol glucémico que se planteó originalmente.

El estudio se diseñó de manera que la determinación de hemoglobina glucosilada, reflejo de la glucemia promedio de los 3 meses previos, se determinara prácticamente en forma simultánea a la toma del urocultivo, pero está claro que el diseño transversal empleado no permite establecer una relación de causalidad, ya que existe la posibilidad de relación en ambos sentidos. Es decir, el descontrol glucémico puede favorecer la presencia de bacteriuria asintomática y la presencia de ésta, podría dificultar el control glucémico.

Si bien no podemos ser concluyentes por la limitación ya comentada, llama la atención que los microorganismos aislados en los dos pacientes con bacteriuria asintomática (*Streptococcus viridans* y *Staphylococcus simulans*), no son microorganismos comúnmente reportados como causa de BA en pacientes adultos o pediátricos con diabetes mellitus tipo 1. La presencia de estos microorganismos se considera significativa al ser recuperados como cepa única en cuenta de colonias a partir de un huésped con comorbilidad asociada (57). Comparado con estudios similares en población pediátrica (33) microorganismos aislados fueron *S. Agalactiae*, ($n=6$), *E. Coli* ($n=5$), *Enterococcus spp* ($n=5$) y *K. Pneumoniae* ($=3$) (33). En otro estudio realizado en Egipto por Salem y cols. en 2009 en población pediátrica con Diabetes tipo 1, los principales microorganismos recuperados en pacientes diabéticos con bacteriuria asintomática fueron *E. Coli* 30% , gram positivos en 46.7% y en pacientes del grupo control *Pseudomonas Aeruginosa* en 57.1% (34). En el estudio de Nwokocha y cols del 2014, se incluyeron un total de 628 pacientes escolares y adolescentes encontrando una prevalencia de bacteriuria asintomática en 61 de ello, de los cuales 77.1% fueron Gram positivos y 22.9% Gram negativos, dentro de los Gram positivos el más común fue *Staph. aureus* y *Staph. epidermidis*, (46). En el estudio realizado por Bissong y cols en el 2013 en un grupo de 256 pacientes diabéticos con edades entre 30 y 50 años se encontraron como principales aislamientos *Staphylococcus spp*, *Klebsiella sp*, y *E. Coli* (48). Ulet y cols en 2009

realizaron un estudio con 34367 pacientes adultos, encontrándose bacteriuria asintomática en 387 de los cuales la mayoría de los aislamientos fueron de *E. Coli* y *Staph coagulasa negativo*, encontrándose una prevalencia de 2.6% de *Streptococcus viridans*(49).

Si bien no se realizó un seguimiento sistematizado, se revisó el expediente de todos los casos en estudio antes de presentar este escrito y en ninguno de ellos se refiere la presencia de sintomatología o episodios de infección de vías urinarias documentadas. Lo anterior más la baja frecuencia de BA encontrada, apoya la recomendación general de no incluir en forma rutinaria al urocultivo dentro del escrutinio de control y complicaciones de los pacientes pediátricos con diabetes mellitus. El urocultivo se justificaría en casos individuales, en presencia de alguna condición diferente, como antecedente previo de infección o malformación de vías urinarias, o un examen general de orina francamente sugestivo en un paciente sin causa aparente de descontrol glucémico. Sin embargo, se menciona que la probabilidad de tener bacteriuria asintomática incrementa entre mayor sea el tiempo de transcurrida la enfermedad, sin establecer un tiempo determinado, por lo que quizá su utilidad sería mayor en pacientes con largo tiempo de evolución aunque no se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas. (22),(33),(32). Las complicaciones crónicas genitourinarias relacionadas con la diabetes mellitus descontrolada, de larga evolución o con otras complicaciones son inusuales en el paciente en etapa pediátrica, y de presentarse, es después de 10 o más años de evolución. En el presente estudio los dos pacientes que tuvieron recuperación microbiológica en urocultivo tenían una evolución mayor a doce meses.

CONCLUSIONES

- La baja frecuencia de bacteriuria asintomática encontrada en el grupo de pacientes pediátricos con diabetes mellitus apoya la recomendación de no incluir al urocultivo en la valoración rutinaria de estos pacientes.
- El número de casos con bacteriuria asintomática, no permitió responder la pregunta de investigación.
- Los microorganismos aislados en este estudio (*Staphylococcus simulans* y *Streptococcus viridans*) fueron diferentes de los reportados por otros grupos

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Diagnóstico y Tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2. México: Instituto Mexicano del Seguro social, 2009
- (2) Vandewalle CL, Coeckelberghs MI, De Leeuw IH, DU Caju MV, Schuit FC, Pipeleers DG., Epidemiology, clinical aspects, and biology of IDDM patients under 40 years. Comparison of data from Antwerp with complete ascertainment with data from Belgium with 40% ascertainment. *Diabete Care*. 1997 Oct; 20 (10):1556-1561
- (3) Thunader M, Peterson C, Jonzon K, Fornader J, Ossiansson B, Torn C, Edvardsson S, Landin Olsson M. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Nov;82(22):247-255
- (4) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*. 2009 Ene;32(1) 62-67
- (5) DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diab Med*. 2006 Aug;23(8):857-866
- (6) Petterson CC, Dalquist GG, Gyurus E, Green A, Soltész G; Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009 Jun 13;373(9680):2027-2033
- (7) Concannon P., Chen WM, Julier C, Morahan G, Akolkar B, Erlich HA. Genome wide scan for linkage to type 1 diabetes in 2496 multiplex families from type 1 Diabetes Genetics consortium. *Diabetes Med*. 2009 Apr;58(4):1018-1022
- (8) Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, Cordell HJ, Todd JA, Galea EA, Bingley PJ. Absolute risk of childhood- onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population- based study in the UK. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):4037-43
- (9) Edwin AM, The Rise of Childhood Type 1 Diabetes in the 20th Century. *Diabetes* 2002Apr;51(12):3353-3361

- (10) Stegenga M.E., van der Crabben SN, Blumer RM, Levi M, Meijers JC, Serlie MJ, Tanck MW. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood*. 2008 Jul 1;112(1):82-89
- (11) Hux JE, Ivis F, Flintoft V, Bica A. Diabetes in Ontario: determination of prevalence and incidence using a validated administrative data algorithm; *Diabetes Care*. 2002 Mar;25(3):512-516
- (12) Pickup JC, Crook MA. Is Type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system?. *Diabetology*. 1998 Oct;41(10):1241-8
- (13) Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Immunology and Medical Microbiology*. 1999 Dec;26(3-4):259-65
- (14) Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Mar;16(1):27-36
- (15) Marcel L, van der Poll Y, Buller H. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004 Oct;109:2698-2704
- (16) Stegenga ME, van der Crabben SN, Dessing MC, Pater JM, van den Pangaart PS, de Vos AF, et al. Effect of acute hyperglycaemia and/or hyperinsulinaemia on proinflammatory gene expression, cytokine production and neutrophil function in humans. *Diabet Med*. 2008 Sept;25:157-164
- (17) Calvet HM, Yoshikawa TT. Infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am*. 2001 Jun;15(2):407-21.
- (18) Pozzoli P, Leslie RDG. Infections and diabetes: mechanisms and prospects for prevention. *Diabet Med* 1994;11: 935-41
- (19) Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Chen CL, Normand EH, Yarbrow P. Diabetes and the risk of urinary tract infection among postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2002 Oct;25(10): 1778-1783

- (20) Hu KK, Boyko EJ, Scholes D, Normand EH, Chen CL, Grafton J Fihn SD. Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2004 May 10;164(9):989-993
- (21) Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am.* 1997 Sep;11(3):735-50
- (22) Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netlen PM, Hoekstra JB, Bouler KP, et al. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group. *Diabetes Care.* 2000 Jun;23(6):744-9
- (23) Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudswaard WL, Schellevis FG, et al. Increased Risk of common infections in patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Infect Dis* 2005 Aug 1;41(3):281-88
- (24) Raz R. Asymptomatic bacteriuria: clinical significance and management. *Int J Antimicrob Agents.* 2003 Oct;22(2):45-7
- (25) Subcommittee on Urinary tract infection. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011 Sep;128(3):231-235
- (26) Hoberman A, Wal ER, Reynolds EA, Penchansky L, Charron M. Is the urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children?. *Pediatr Infect Dis J.* 1996 Apr;15(4):304-309
- (27) Renko M, Tapnainen P, Tossavainen P, Pokka T, Uhari M. Meta - Analysis of the Significance of Asymptomatic Bacteriuria in Diabetes. *Diabetes Care.* 2011 Jan;34(1):230-5
- (28) Balasoiu D, van Kessel KC, van Kats-Renaud HJ, Collet TJ, Hoepelman AI. Granulocyte function in women with diabetes and asymptomatic bacteriuria. *Diabetes Care.* 1997 Mar;20(3):392-295
- (29) Smail F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):20-22

- (30) US Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008 Jul 1;149(1):20-24
- (31) Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M, Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med.* 2002 Nov 14;37(20):1576-1583
- (32) Sotiropoulos A, Skourtis S, Merkouris P, Peppas T, Apostolou O, Kontela E, Skiros E, Pappas S. Incidence and outcome of asymptomatic bacteriuria in females with type 2 diabetes mellitus over a 1-year follow-up period and association with risk factors. *Diabetes Med.* 2005 Nov;22(11):1625-6
- (33) Roszai B, Lanyi E, Soltesz G. Asymptomatic Bacteriuria and Leukocyturia in Type 1 Diabetic Children and Young Adults. *Diabetes Care.* 2003;26:2009-2010
- (34) Salem MA, Matter RM, Abdelmaksoud AA, El Masry SA. Prevalence of asymptomatic bacteriuria in Egyptian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Egypt Soc Parasitol.* 2009 Dec;39(3):951-962.
- (35) Lindeberg U, Bergtrom AL, Carlsson E. Urinary tract infection in children with type 1 diabetes. *Acta Paediatr Scand.* 1985 Mar;74(1):85-88
- (36) Donnell D, Etwiler MD. Incidence of Urinary Tract Infections among juvenile diabetics; *JAMA.* 1965 Jan;191(2):81-83
- (37) Pometta D, ress SB, Younger D. Asymptomatic Bacteriuria in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1967 May;276:1118-1121
- (38) Papazafiropoulou A, Daniil I, Sotiropoulod A, Balampani E, Kokolaki A, Bousboulas S, et al. Prevalence of asymptomatic bacteriuria in type 2 diabetic subjects with and without microalbuminuria. *BMC Research Notes.* 2010 Jun;65(4):3-6
- (39) Diamond EF, Leyland D, Novy M Screening of asymptomatic bacteriuria in a disadvantaged school population. *J Fam Practice.* 1981 Dec;160(5):391-3

- (40) Wettergren B, Hellstrom M, Stokland E, Jodal U. Six year follow-up of infants with bacteriuria on screening. *BMJ*. 1990 Oct 13;301(6756):845-848
- (41) Savage DC, Howie G, Adler K, Wilson MI. Controlled trial of therapy in covert bacteriuria of childhood. *Lancet*. 1975 Feb 15;1(7903):358-361
- (42) Lindberg U, Claesson I, Hanson LA, Jodal U. Asymptomatic bacteriuria in school girls: the clinical course and response to treatment. *J Pediatr*. 1978 Feb;92(2):194-97
- (43) Kemper KJ, Ellis D. The case against screening urinalysis for asymptomatic bacteriuria in children. *Am J Dis Chil*. 1992 Mar;146(3):343-346
- (44) Segura HVI, Segura HK, Martínez VE, Gómez AGA, Vega SM, Islas RJA. Prevalencia de infecciones en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus. *Enf Infec Microbiol*. 2011;31(4):127-130
- (45) Meiland R, Geerlings SE, Stolk RP, Netten PM, Schneeberger PM, Hoepelman AI. Asymptomatic Bacteriuria in Women With Diabetes Mellitus: Effect on Renal Function After 6 Years of Follow-up. *Arch Intern Med* 2006 Nov 13;166(20):2222-2227
- (46) Semetkowska-Jurkiewicz E, Horoszek-Maziarz S, Galinski J, Manitus A, Krupa B. The clinical course of untreated asymptomatic bacteriuria in diabetic patients--14-year follow-up. *Mater Med Pol*. 1995 Jul-Sep;27(3):91-95
- (47) Nwokocha A, Ijunwa F, Onukwuli V, Okafor H, Onyemelukwe N. Changing Pattern of Bacteriuria among Asymptomatic Secondary School Adolescents within Enugu South East Nigeria; *Ann Med Health Sci Res*. 2014 Sep;4(5): 728–732
- (48) Bissong MEA, Peter N, Fritz O, Tabe-Besong N, Akenji. Asymptomatic bacteriuria in diabetes mellitus patients in Southwest Cameroon. *African Health Science* 2013;13(3): 661–666

- (49) Ulett K, Benjamin W, Zhuo F, Xiao M, Kong F, Gilbert W, et al. Diversity of Group B Streptococcus serotypes causing urinary Tract Infection in Adults. *Journal of Medical Microbiology*. 2009 Jul;47(7):2055-2066
- (50) Wheat LJ. Infection and diabetes mellitus. *Diabetes care*. 1980 Jan-Feb;3:187-197.
- (51) Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in diabetic women. *Diabetes care*. 2000 Jun; 23(6):722-723
- (52) Zhanel GG, Nicolle LE, Harding GK. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. The Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. *Clin Infect Dis* . 1995 Aug;21(2):316-322
- (53) Karunajeewa H, McGeachie D, Stuccio G, Stingemore N, Davis WA, Dabis TM. Asymptomatic bacteriuria as a predictor of subsequent hospitalization with urinary tract infection in diabetic adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2005 Jul;48(7):1288-1291
- (54) Ribera MC, Pascual R, Orozco D, Pérez Barba C, Pedrera V, Gil V. Incidence and risk factors associated with urinary tract infection in diabetic patients with and without asymptomatic bacteriuria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Jun;25(6):389–393
- (55) Kenney C, Chwa M, Atilano S, Falatoonzadeh P, Ramirez C, Malik D, Tarek M, et al. Molecular and Bioenergetic Differences between Cells with African versus European Inherited Mitochondrial DNA Haplogroups: Implications for Population Susceptibility to Diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2014 feb;1842(2): 208–219.
- (56) Dowd JB, Palermo T, Chyu L, Adam E, McDade TTW. Race/ethnic and socioeconomic differences in stress and immune function in The National Longitudinal Study of Adolescent Health; *Social And science medicine*. 2014 Aug;115:49-52
- (57) Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice J, Schaeffer A, Hooton T. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clin Infect Dis*. 2005 Feb;40:643-654

Hoja de recolección de datos:

Nombre: _____ Folio: _____

No. De seguridad social: _____

Edad: _____

Sexo: _____

Peso _____ Percentil _____

Talla _____ Percentil _____

IMC _____ Percentil _____

Cifra de Tensión arterial _____ percentil _____

Fecha de diagnóstico de diabetes mellitus _____

Tipo de Diabetes: _____

Esquema actual de insulina _____

Fecha de la toma de estudios de laboratorio: _____

Resultado de Hemoglobina glucosilada: _____

Leucorrea: _____

Uso de antibiótico previo: _____ tiempo: _____

Resultado de urocultivo: _____

Microorganismo aislado en urocultivo: _____

Perfil de susceptibilidad: _____

Resultado de Exámen general de orina: _____

Desarrollo de Infección de vías urinarias. SI _____ NO _____

Tiempo de aparición: _____ Microorganismo(s): _____

Tratamiento

antimicrobiano: _____

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se informa de la realización de estudio de investigación “Asociación entre el descontrol glucémico y bacteriuria asintomática en escolares y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI ” , cuyo objetivo principal es detectación de bacterias en la orina y su relación con el descontrol de la diabetes, con lo que se espera detectar oportunamente el desarrollo de infecciones de vías urinarias que podrían alterar el control de la Diabetes Mellitus y el deterioro renal.

El estudio consiste en obtener una muestra para urocultivo y sérica de hemoglobina glucosilada, para lo cual se requiere su cooperación en la toma de las mismas, que se llevará a cabo por personal de laboratorio capacitado. La obtención de muestra será en el laboratorio central del Hospital de Pediatría con aseó previo, , los riesgos de las mismas, son infección del sitio de la punción, lesión vascular por la misma. Como beneficios serán información oportuna del resultado del cultivo, el seguimiento del mismo, orientación específica por parte del personal tanto de Endocrinología como Infectología acerca de la condición del paciente y la necesidad de tratamiento específico en caso necesario.

Yo _____ (padre/madre o tutor) del (la) niño

(a) _____ de _____ años ,

manifiesto que otorgo de manera voluntaria mi permiso para que se incluya como sujeto de estudio en el proyecto de investigación médica

Conozco y comprendo en su totalidad la información sobre dicho proyecto, así como los riesgos y beneficios que conllevan la participación en el mismo.

Nombre y firma del responsable _____

Nombre y fecha del Testigo: _____

Dra. Ariadne Fabiola Reyes Cortés

Residente de tercer año de Pediatría

Mail: ari_blume@hotmail.com

Tel: 5551072895

Dr. Daniel O. Pacheco Rosas

Infectólogo Pediatra

UMAE HP CMN SXXI

Tel: 56 27 69 00 ext 22462

Cronograma de actividades

Actividad	ag o	se p	oc t	no v	di c	en e	fe b	m ar	ab r	m ay	ju n	jul	ag o	sep	nov	dic	ene
Elaboración y aprobación de proyecto																	
Toma de muestras iniciales																	
Recolección de datos																	
Seguimiento tras la medición inicial																	
Recolección e interpretación de datos																	
Realización de discusión y resultados																	
Presentación de proyecto																	

ANEXOS

Anexo 1.

Niveles de Glucosa Plasmática y Hemoglobina Glucosilada para Diabéticos tipo 1 por grupo etareo			
Grupo Etareo	Niveles de Glucosa Sérica		Hemoglobina Glucosilada
	Antes de las comidas	Después de las comidas	
lactantes y preescolares	100-180	110.120	< 8.5%
escolares	90-180	100-180	< 8%
adolescentes adultos jóvenes	90-130	90-150	<7.5%

