



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR SILVESTRE
FRENK FREUND" CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO

*Frecuencia de Enfermedad Celíaca y Enfermedad Tiroidea Autoinmune en Pacientes
con Diabetes Mellitus Tipo 1 en el Hospital de Pediatría de CMNSXXI*

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

TESISTA:

DRA. DANIELA AUGUSTA SAQUICELA NOVILLO

Residente de Endocrinología Pediátrica

Teléfono: 55 30 35 13 10

Correo electrónico: saquiceladaniela@gmail.com

ASESORES DE TESIS:

DRA. MÓNICA MADRIGAL GONZALEZ

Médico adscrito del Servicio de Endocrinología Pediátrica UMAE. Hospital de Pediatría Centro Médico

Nacional Siglo XXI, IMSS

Matrícula: 99368689

monymadrig@gmail.com

DRA. EULALIA GARRIDO MAGAÑA

Encargada del Servicio de Endocrinología Pediátrica. UMAE. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional

Siglo XXI, IMSS

Matrícula: 9237313

garridolulu@hotmail.com

DRA JUDITH FLORES CALDERÓN

Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico

Nacional Siglo XXI, IMSS

Matrícula: 2860228

judith.floresc@imss.gob.mx

DR. ROBERTO JOAQUIN ROBLES RAMIREZ

Jefe del Servicio de Laboratorio y Patología de UMAE Hospital de Pediatría

Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Matrícula: 99223148

CIUDAD DE MÉXICO, 2017



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.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ANTECEDENTES.....	4
3. JUSTIFICACIÓN.....	10
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	11
6. OBJETIVOS.....	11
7. HIPÓTESIS.....	12
8. MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	12
10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	12
11. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	12
12. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	13
13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	13
14. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	13
15. VARIABLES.....	14
16. ASPECTOS ÉTICOS.....	18
17. RESULTADOS.....	18
18. DISCUSIÓN.....	22
19. CONCLUSIONES.....	23
20. PERSPECTIVAS DEL ESTUDIO.....	24
20. REFERENCIAS.....	25
21. ANEXOS.....	29

RESUMEN:

Antecedentes: Existe una clara asociación entre pacientes con Diabetes Mellitus 1 (DM1) y el desarrollo de otras enfermedades de origen autoinmune, la más prevalente la Enfermedad Tiroidea Autoinmune (ETA) y en segundo lugar Enfermedad Celíaca (EC) ya que comparten alteraciones en el HLA como HLA DQ2. Se reporta una incidencia del 30% de ETA en DM1 y la presencia de EC en 6% de los pacientes de los cuales alrededor del 85% son asintomáticos

Objetivo: Determinar la frecuencia de ETA más EC en pacientes con DM1 que acudirán a la consulta externa de Endocrinología pediátrica de CMNSXXI

Material y Métodos: Estudio transversal, prospectivo, descriptivo en adolescentes con diagnóstico de DM1 del HP CMNSXXI que acudieron a la consulta externa de diciembre del 2017 a mayo del 2018, se incluyeron pacientes de 10 a 16 años, se aplicó una encuesta sobre síntomas gastrointestinales y extraintestinales, se realizó antropometría completa, se determinó Ac antitransglutaminasa IgA e IgG, antiendomiso, antitiroperoxidasa y antitiroglobulina.

Análisis Estadístico: Media o medianas, frecuencias simples y porcentajes.

Resultados: Se incluyeron 90 adolescentes, con edad media de 12.9 años \pm 1.8, con predominio del género femenino 55.4%, eutrofos 92%, 6.7% sobrepeso y 1.1% con obesidad, con tiempo de evolución de DM1 de 4.4 años \pm 1.6 y HbA1c 8.9 % \pm 1.5. El 10% presentó al menos 3 síntomas GI, siendo el más frecuente dolor abdominal 33.3%, el 13.3% con al menos 3 síntomas extraintestinales (irritabilidad 35.6%). Los anticuerpos para EC fueron negativos; el 25.6% presentaron ETA de los cuales 30.4% tienen hipotiroidismo.

Conclusión: 12% de nuestros pacientes presentaron síntomas sugestivos de EC, aunque ninguno tiene serología positiva, no se descarta el diagnóstico de EC, ya que podría tratarse de una EC latente. Los síntomas más frecuentes fueron los extra intestinales, en primer lugar irritabilidad en el 35.5%, sin embargo este es un síntoma muy inespecífico. En nuestra población no se consideraría prioritario realizar rutinariamente medición de anticuerpos para EC sino hasta que presenten datos clínicos sugestivos. Respecto a ETA el resultado fue similar a lo descrito en otras poblaciones con DM1, 30% tienen actualmente disfunción tiroidea y se espera que el resto de los pacientes la desarrollen en los siguientes 5 años. El 3.3% de nuestros pacientes con EC latente tienen diagnóstico actual de tiroiditis de Hashimoto.

ANTECEDENTES:

Diabetes Mellitus Tipo 1

La diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune caracterizada por una pérdida de la producción de insulina por parte de las células beta del páncreas(1). La destrucción celular resulta en una deficiencia completa o casi completa de la producción de insulina y los pacientes desarrollan hiperglicemia que se manifiesta clínicamente con pérdida de peso, poliuria y polidipsia. (2)

Es una de las enfermedades crónicas endocrinológicas más comunes en la infancia, su incidencia varía de acuerdo a la localización geográfica, en Suecia, Finlandia, Noruega, el Reino Unido y Cerdeña con la más alta incidencia de aproximadamente >20/100 000 pacientes al año comparado con los estados unidos con una incidencia de 17.8/100 000, se ha reportado que China y Sudamérica tienen una menor incidencia de <1/ 100 000 pacientes al año.(3-6) México ocupa el décimo lugar a nivel mundial en DM1 en niños con un total de 13,500 niños menores a 14 años. (7)

La DM1 es un desorden poligénico, estos genes se clasifican como HLA y no-HLA, y existen aproximadamente 40 genes que confieren mayor susceptibilidad de desarrollar la enfermedad (8-9). Siendo el complejo de HLA localizado en el cromosoma 6 el responsable de más del 50% de los casos de DM1(10). Este complejo se divide en 3 regiones: Clase I, II y III; los alelos de la clase II, DQ y DR (y el menos extenso DP) son los más importantes en la patogenia de la enfermedad. El halotipo DR4/DQ8 incrementa la probabilidad hasta 11 veces de presentar DM1. Por otro lado algunos halotipos HLA también confieren protección contra la enfermedad con una razón de momios de 0.03(11). Con respecto a los genes no HLA, insulina y protein tirosin-fosfato no receptores tipo 22 (PTPN22) también confieren un riesgo de desarrollar DM1 en menor proporción que los genes HLA (12)

La genética por sí sola no es suficiente para desarrollar DM1, el medio ambiente juega un papel importante. Existen algunos factores ambientales detonantes y otros que perpetúan la enfermedad autoinmune previa al evento de hiperglicemia. Se ha demostrado que la presencia de autoanticuerpos contra islote en pacientes de alto riesgo normalmente ocurre entre 9 meses a 2 años antes, lo cual indica que el detonante ambiental ocurre en una etapa muy temprana de la vida probablemente in útero (13).

La presentación clínica clásica de un niño con pérdida de peso de 2-6 semanas de evolución, poliuria y polidipsia nos hara sospechar en el diagnóstico. Algunos niños tienen una progresión rápida y una vez que se instauran los síntomas al

poco tiempo desarrollan cetoacidosis diabética, mientras que otros pueden tener una progresión más lenta hasta de meses. La presentación clínica puede variar desde estados no emergentes hasta grados de deshidratación severa, choque y cetoacidosis diabética. (14)

El mejor marcador de autoinmunidad en DM1 es la presencia de autoanticuerpos pancreáticos, sin embargo del 4 al 7% de los pacientes que padecen la enfermedad no los presentan. (15-17). Se han descrito cinco anticuerpos asociados a DM1; anticuerpos anti-islote (IAAs), anti GAD (GADAs), y anti-insulina (ICAs), anticuerpos anti-protein-tirosin-fosfato (ICA512 o IA2A) y Proteína transportadora de Zinc (ZnT8) (18). La presencia de más de un anticuerpo se ha asociado con un riesgo del 70% de presentar DM1 en 10 años y un riesgo del 84% a los 15 años. (19) La medición de anticuerpos mediante técnicas altamente sensibles detecta hasta el 98% de los individuos. (20)

Enfermedad Celíaca

La enfermedad celíaca (EC) se define como una enteropatía autoinmune causada por una sensibilidad permanente al gluten y proteínas relacionadas de la cebada, centeno y trigo, en sujetos genéticamente susceptibles.(21)

La prevalencia reportada en Estados Unidos y Europa en la población en general es del 0.5-1%(22-26), mientras que la incidencia de la EC en niños de 2.5 a 15 años de edad es de 3-13 por cada 1000 niños, aproximadamente de 1:300 a 1:80 niños. (27)

Dentro de la literatura se describen síntomas gastrointestinales como diarrea, fallo en el crecimiento, dolor abdominal, vómito, constipación, distensión abdominal; sin embargo no se conoce con precisión la prevalencia exacta de cada uno de estos síntomas. (28) En la actualidad no se cuenta con ningún método validado en español para niños para tamizaje de la enfermedad.(21)

Además de la EC típica o claramente definida por la clínica y pruebas diagnósticas se establecen 3 formas clínicas; silente en los pacientes con serología y estudio HLA DQ2/DQ8 positivos, biopsia intestinal compatible, pero asintomáticos. La forma latente en pacientes con HLA DQ2/DQ8 compatible sin enteropatía, pueden tener o no síntomas y/o serología positiva y finalmente la forma clínica potencial en pacientes con serología y HLA DQ2/DQ8 positivos pero sin lesión en mucosa intestinal obtenida por biopsia, pueden o no tener síntomas y pueden o no desarrollar enteropatía en el futuro. (29)

El 98% de los pacientes con EC son positivos para HLA DQ2 o HLA DQ8, la negatividad de estos marcadores tienen un alto valor predictivo negativo. Un 25-

30% de los europeos son HLA-DQ2/DQ8 lo que les confiere un mayor riesgo de desarrollar EC. (27)

La EC se caracteriza por la presencia de varios autoanticuerpos séricos positivos entre ellos anticuerpos contra gliadina, antitrasglutaminasa (ATTG) y antiendomisio (EMA). La positividad de ATTG se ha demostrado en varias enfermedades autoinmunes, tumores, infecciones enfermedades hepáticas, daño miocárdico y psoriasis; esto no sucede con los EMA ya que se reporta un valor predictivo positivo de 31.8 y un valor predictivo negativo de 0.067(IC 95%) así como una razón de momios de 53.6, haciendo a estos últimos más sensibles para el diagnóstico de EC. (30)

La clasificación actual de EC se divide en EC clásica caracterizada por la presencia de síntomas gastrointestinales/extraintestinales, serología positiva y biopsia característica; EC silente, generalmente asintomáticos, con serología positiva y biopsia normal y una tercera categoría EC latente, los pacientes pueden presentar o no síntomas, serología negativa con biopsia normal. (30) Algunos autores mencionan una cuarta categoría denominada EC potencial, muy similar a la anterior. (29)

La Guía para el Diagnóstico de enfermedad Celíaca de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) divide a pacientes sintomáticos y asintomáticos. La guía cuenta con dos algoritmos diagnósticos para cada caso y se adecua al 95% de los niños y adolescentes(29)

A pesar de los avances en las pruebas serológicas, la biopsia intestinal continúa siendo el método estándar de oro para el diagnóstico final de EC, se reporta una sensibilidad del 100% por lo que se recomienda la realización de biopsia en todos los casos. (31). Sin embargo en algunos casos esta se puede obviar como, pacientes sintomáticos con un nivel de ATTG 10 veces de lo normal y EMA y HLA DQ2/DQ8 positivos(29)

La escala histológica de MARSCH modificada por Oberhuber se usa en la actualidad para clasificar el grado de linfocitos intraepiteliales de una biopsia intestinal, se considera positivo un MARSCH 2 y 3.(29)

Diabetes Mellitus tipo 1 y Enfermedad Celíaca

La presencia de enfermedad celíaca asociada a DM1 tiene una prevalencia variable entre 1.6-8.3% (32) y en menor proporción otras alteraciones autoinmunes inespecíficas como vitiligo, hepatitis y lupus.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con DM1 se consideran asintomáticos para EC, siendo un grupo de alto riesgo para desarrollar la patología; la

Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda que se realice un tamizaje sérico con medición de niveles de ATTG y EMA en todos los pacientes desde el momento del diagnóstico o si se presentan síntomas, en aquellos pacientes con resultados positivos deberán ser valorados por gastroenterología pediátrica para

considerar la realización de biopsia intestinal, en aquellos pacientes sintomáticos y anticuerpos positivos más HLA positivo no se requiere biopsia.(33)

Similar a la ADA, las guías del 2005 de la Sociedad Pediátrica de Gastroenterología, Hepática y Nutrición de Norte America (NASPGHAN), se recomienda realizar pruebas diagnósticas en niños asintomáticos con DM1 desde el diagnóstico de esta. Se hace énfasis sobre la importancia de realizar pruebas diagnósticas en pacientes dentro de los grupos de riesgo, que tengan más de 3 años de edad y que lleven al menos un año una dieta con adecuada cantidad de gluten.(31)

De acuerdo a la literatura se describe que existe más posibilidad de desarrollar EC en los pacientes con DM1, de todos los pacientes con EC el 55% presentan anticuerpos positivos a los 3 de evolución de la enfermedad y el 79% a los 5 años de evolución (31)

Se ha demostrado que los pacientes que tienen DM1 y EC tienen mayores alteraciones en diferentes ámbitos de su salud entre ellos se mencionan alteraciones a nivel nutricional como menor peso, talla baja y falla para crecer en comparación con los pacientes que sólo padecen DM1. Se ha reportado un peor control glicémico basado en los niveles de hemoglobina glucosilada y mayor riesgo de hipoglicemias (34)

La frecuencia de EC en población pediátrica con DM1 mediante titulación de niveles séricos de ATTG IgA y AME, se reporta de 1.6% a 33% confirmada mediante biopsia(34)

Cuadro 1. Frecuencia de Enfermedad Celíaca en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 mediante estudios inmunológicos y/o biopsia.

Autor/ Año	Diseño	Población	Instrumento	Resultados
Cerutti, 2004 Italia (35)	Multicentrico n=4322	DM1 Edad: < 18 años	IgA/IgG Ac antigliandina Ac antiendomiso Biopsia intestinal	Confirma Dx Biopsia 6.8%
Pham-Short, 2012 Australia (36)	Transversal n=4379	DM1 Edad: < 18 años 49%	Ac antiendomiso Ac transglutaminasa IgA Biopsia Marsh >III	Confirma DX 33% Ac transglutaminasa o ac

		Hombres		antiendomiso +
Ramirez, 2014 Paraguay (37)	Transversal n= 64	DM1 Edad: 25 años +- 6 años 50% Mujeres	Ac transglutaminasa IgA Biopsia intestinal	Confirma Dx 9.37% 33.3% sintomas clasicos

Enfermedad Tiroidea Autoinmune

La enfermedad tiroidea autoinmune (ETA), es una enfermedad multifactorial, en la cual la autoinmunidad contra antígenos tiroideos específicos se desarrollan tras la exposición a ciertos factores ambientales predisponentes. La ETA tiene un espectro clínico que va de Tiroiditis de Hashimoto (TH) a enfermedad de Graves (EG). (38)

Se han descrito varios factores ambientales predisponentes de esta enfermedad como infecciones virales (rubéola), estrés, niveles de estrógenos circulante, tabaco y embarazo. (39)

El diagnóstico de esta entidad clínica se basa en la determinación de niveles de anticuerpos séricos, entre los más usados tenemos anticuerpos antitiroperoxidasa (antiTPO), estos se encuentran positivos hasta en el 90% de los pacientes con Enfermedad de Graves. Los anticuerpos antitiroglobulina (antiTG) son los más predominantes en aquellos pacientes con tiroiditis de Hashimoto (60%) y en una menor proporción (30%) en los casos de Enfermedad de Graves. Por otro lado los anticuerpos anti-receptor de TSH (antiTSH-R), son los más específicos para enfermedad de Graves. (40-42)

Enfermedad Tiroidea Autoinmune en Diabetes Mellitus tipo 1

La enfermedad tiroidea (ETA) es la primera patología de origen autoinmune asociada a DM1, con una prevalencia a nivel mundial de hasta el 30%. En nuestro país se reporta una prevalencia similar que va del 17 al 30%; también se ha descrito que existe una mayor predisposición en pacientes de sexo femenino con una relación 2:1 con respecto a los hombres.(43)

La ETA es el desorden autoinmune que más comúnmente se asociada a DM1, se caracteriza por ser en la gran mayoría de los casos clínicamente silente, con una progresión lenta que puede desarrollar la presencia de hipotiroidismo o hipertiroidismo subclínico (44)

Varios genes se han asociado a esta patología entre ellos la presencia de HLA2DR2 confieren mayor riesgo para ETA, otros genes que regulan la función de células T como CTLA4, PTPN22, CD25 y algunos genes específicos de la

glándula tiroidea como TG y TSHR, sin embargo de manera individual ninguno de ellos confieren más del 10% de susceptibilidad para desarrollar la enfermedad, no así en conjunto (45)

Los anticuerpos antiperoxidasa (TPOAs) son el mejor marcador para demostrar enfermedad tiroidea autoinmune, la cuál tiene una progresión silenciosa y progresa a hipotiroidismo clínico o subclínico, otro anticuerpo que se utiliza para su diagnóstico son los anticuerpos anti-tiroglobulina (antiTG), que pueden estar positivos hasta en el 9,5% de los casos(46).

Del 20-30% de los pacientes con DM1 tienen TPOAs positivos pero la prevalencia de hipotiroidismo es menor entre el 5-10%, por otro lado se ha descrito una prevalencia menor de hipertiroidismo de aproximadamente 0.5 a 7%.(47)

Se ha descrito ampliamente la relación entre las hormonas tiroideas y sus efectos sobre la homeostasis de la glucosa, el estado hipertiroideo se ve asociado a hiperglicemia y la vida media de la insulina exógena se reduce, incrementa las concentraciones de GLUT2, estimula lipólisis y gluconeogénesis; debido a estos efectos los pacientes con diabetes e hipertiroidismo no tratado presentan un descontrol glicémico y mayor riesgo de cetoacidosis diabética. Por otro lado los pacientes con DM1 e hipotiroidismo presentan mayor predisposición de eventos de hipoglicemia(44); por lo anterior la ADA recomienda que se realice determinación de anticuerpos antiperoxidasa y antiTSH al momento de diagnóstico de DM1.(48)

La relación entre los desórdenes tiroideos y DM1 se caracterizan por una compleja interacción. El estado de hipertiroidismo puede empeorar el control glicémico perpetuando el estado de hiperglicemia, mientras que el hipotiroidismo hace a los pacientes más susceptibles a hipoglicemias empeorando así el control metabólico de la enfermedad. Por otro lado se ha descrito en la literatura una mayor prevalencia de complicaciones de DM1 como retinopatía y nefropatía en aquellos pacientes con DM1 e hipotiroidismo subclínico(49)

Se han realizado varios estudios donde se describe la frecuencia de ETA en pacientes con DM1 en población pediátrica en su mayoría de tipo transversal, se evaluó la presencia de ETA mediante anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina y se reporta una frecuencia de aproximadamente el 12%(49)

Cuadro 2. Enfermedad Tiroidea Autoinmune y Diabetes Mellitus tipo 1

Autor/Año	Diseño	Población	Instrumento	Resultados
Lopez, 2004 España (49)	Transversal n= 63	Edad: 2-14 años 55% femenino	GADA, AAI, anti-TPO, antiTG, TSI, AMA	AntiTPO 11.1%, antiTG 9,5%, AMA 3.1%
Khanpour, 2011 Iran (50)	Transversal n=284	Edad: < 18 años 59% femenino	anti-TPO, anti-TG	Anti-TPO 19.3% vs 5.3% p=0.000, anti-TG 11.1% vs 6.4% p=0.1
Spaans, 2017 Holanda (51)	Retrospectivo n=4089	Edad: 0-14 años 60% Femenino	anti-TPO, anti-TG	Prevalencia de ETA en DM1 3.43%.
Shiva, 2009 Iran (52)	Transversal n=176	Edad:8.3 +- 3.7 años 55% femenino	Anti-TPO, anti-TG	ETA 12%, 8.6% mujeres y 3.4% hombres

JUSTIFICACIÓN

La DM1 es una patología de origen autoinmune, la cual esta asociada a otras enfermedades de fisiopatología similar, siendo la más prevalente la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) hasta 30% de los casos, y en segundo lugar encontramos enfermedad celíaca (EC) con una prevalencia del 8%, por lo que esta indicado en guías internacionales solicitar anticuerpos antitiroideos y anti transglutaminasa, ya que en la mayoría de los casos en ambos escenarios, los pacientes son asintomáticos; el detectar de forma temprana la presencia de éstas enfermedades permitirá ofrecerle al paciente un tratamiento oportuno, mejorando a corto y largo plazo su control metabólico, crecimiento y desarrollo disminuyendo así la presentación de complicaciones asociadas a DM1.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Asociación Americana de Diabetes (2014) recomienda que se debe considerar un tamizaje para EC y ETA en pacientes con DM1 mediante la medición de anticuerpos antitrasglutaminasa IgA y anticuerpos antitiroperoxidasa, al momento del diagnóstico de DM1.

Se ha documentado que hasta el 8% de los pacientes con DM1 tienen enfermedad celíaca y el 85% de estos son asintomáticos, de la misma manera hasta el 30% de los pacientes con DM1 presentan ETA y se ha encontrado que alrededor del 10.8% de quienes padecen DM1 cursan también con ETA y EC en algún momento de su evolución, por lo que las guías internacionales de DM1 recomiendan que se realice un escrutinio de salud intencionado a todos los pacientes.

En México no se han realizado estudios sobre la frecuencia de EC en pacientes con DM1, respecto a ETA se cuenta con un estudio publicado que reporta una cifra similar a la internacional; en la población de nuestro hospital no se ha estudiado la prevalencia de seropositividad para estos padecimientos.

Por lo que surge la siguiente pregunta:

¿Cuál es la Frecuencia de Enfermedad Celíaca y Enfermedad Tiroidea Autoinmune en pacientes con DM1 de 3 años o más de evolución que acudan a la consulta externa de Endocrinología pediátrica de CMNSXXI en el periodo de Diciembre del 2017 a Junio del 2018?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de Enfermedad Celíaca más Enfermedad Tiroidea Autoinmune en pacientes con DM1 que acudan a la consulta externa de Endocrinología pediátrica de CMNSXXI

OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de seropositividad para EC en pacientes con DM1
- Identificar las manifestaciones clínicas más frecuentes de EC en pacientes con DM1
- Determinar la frecuencia de hipotiroidismo en Enfermedad Tiroidea Autoinmune con DM1

HIPÓTESIS GENERAL

- La Frecuencia de Enfermedad Celíaca más Enfermedad Tiroidea Autoinmune en pacientes con DM1 se espera menor del 6%
- **HIPOTESIS ESPECÍFICAS**
- La frecuencia de seropositividad para EC en pacientes con DM1 es menor al 6%
- Más del 85% de los pacientes con DM1 y EC son asintomáticos
- La frecuencia de Enfermedad Tiroidea Autoinmune en pacientes con DM1 es menor al 30%
-

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO: Estudio transversal, prospectivo y descriptivo.

LUGAR DE REALIZACIÓN: En la consulta externa del servicio de Endocrinología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Dr. Silvestre Frenk Freund.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Pacientes de más de 10 años de edad, con diagnóstico clínico de DM1 de al menos 3 años de evolución de DM1 vistos en la consulta externa del hospital de pediatría de CMNSXXI,

Con previa firma de consentimiento informado por parte del tutor legal que acepte participar voluntariamente en el estudio y con asentimiento informado del niño

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Pacientes con diagnóstico establecido por el servicio de gastroenterología de algún padecimiento gastrointestinal crónico.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN: Padres que no deseen que sus hijos una vez admitidos continúen en el estudio.

Pacientes con deficiencia de IgA con niveles por debajo del rango normal para su edad.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculará la muestra de proporción finita de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot q}{d^2 \cdot (N-1) + Z^2 \cdot p \cdot q}$$

n= Población de adolescentes con diagnóstico de DM1, con 3 años de evolución (N=130)

$Z^2 =$ Seguridad de 95% (1.96²)
P=Proporción esperada 33% (0.33)
q= 1-p
d=Precisión (5%)

$$\frac{130 \cdot 1.96^2 \cdot 0.33 \cdot 0.67}{0.052 \cdot (129) + 1.96^2 \cdot 0.33 \cdot 0.67} = 90$$

El tamaño de la muestra de nuestro estudio fue de 90 pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva: Para variables cuantitativas se realizarán media, mediana y desviación estándar (DE)

Para variables cualitativas se calcularan Frecuencia simple y porcentajes

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

En aquellos pacientes que aceptaron participar en el estudio se les aplicó una encuesta individual, que consta de 9 preguntas, en el área de sala de día del servicio de consulta externa de Endocrinología Pediátrica, en un periodo de 15 minutos, en búsqueda de la presencia de signos y síntomas gastrointestinales y extraintestinales de EC; se realizó somatometría completa:

Peso: mediante báscula de marca BAME, se solicitó que se coloque en la parte central del cuadro, descalzo, con ropa interior, con vejiga vacía, erguido, con los talones juntos y las puntas de los pies separadas, con ambos brazos inmóviles a los lados del cuerpo, mateniendose inmóvil durante la medición; se corroboró que el niño no este recargado en ningún objeto cercano, la lectura se registró cuando la barra móvil se alinió con el indicador fijo al final de la barra expresado en kilogramos.

Talla: con estadímetro, con el sujeto descalzo, de pie con los talones juntos, piernas rectas, columna en extensión, hombros relajados, pegado a la superficie vertical en la que se sitúa el estadímetro, se colocó la cabeza en plano de frankfort (el canto externo del ojo debe estar al mismo nivel que el borde superior del pabellón auricular) la medición se realizó con una tracción gentil pero firme de la cabeza alcanzando la máxima extensión fisiológica y se expresó el resultado en centímetros; se calculó porcentiul , z score e índice de masa corporal de acuerdo a las tablas de crecimiento de la CDC.

Estudios de laboratorio: Previo ayuno de 8 horas se procedió a extracción de muestra sanguínea de 5ml de vena ante cubital, para determinación de anticuerpos antitransglutaminasa IgA e IgG, anticuerpos antiendomiso,

anticuerpos antitiroglobulina, anticuerpos antitiroperoxidasa, perfil tiroideo, hemoglobina glucosilada, IgA y biometría hemática, las muestras fueron congeladas a -70 grados para evitar el error intra e inter ensayo. Se consideraron positivos los niveles de anticuerpos antitiroperoxidasa con un valor >35ui/mL y antitiroglobulina >84 ui/mL y niveles de anticuerpos antitranglutaminasa IgA e IgG y anticuerpos antiendomiso c mayor a 3 veces del nivel normal.

dichas muestras fueron enviadas al servicio de Laboratorio clínico de nuestro hospital realizado mediante inmunofluorescencia indirecta (BytoBead®CeliAK)

En este trabajo se decidió por parte del grupo de investigadores, con base a lo descrito en la literatura, se incluyeron sólo a pacientes con más de 3 años de evolución de DM1, ya que a mayor tiempo de evolución de la enfermedad se ha encontrado una mayor prevalencia de positividad de anticuerpos.

En esta primera fase se determinarán los anticuerpos mencionados, dejando para una segunda fase de investigación la determinación de HLA DQ2/DQ8, ya que en este momento no se cuenta con los recursos para su realización.

VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN

Cuadro 3. Variables

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo Variable	Escala Medición	Valor
Edad	Número de años desde el momento de nacimiento hasta la inclusión al estudio	Edad en años referida en el expediente clínico y que se registre en la hoja de datos	Independiente	Cualitativa Continua	Años y meses
Género	Condición biológica que distingue entre hombre y mujer	Género referido en el expediente clínico y se anote en la hoja de recolección de datos	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Hombre -Mujer
Peso	Medida resultante de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre	Medida expresada en kilogramos durante la exploración	Independiente	Cuantitativa Continua	Kilogramos

	la masa del cuerpo	física			
Talla	Medida en centímetros de la estatura o longitud del cuerpo humano desde la planta de los pies hasta el vértice de la cabeza	Medida expresada en centímetros durante la exploración física	Independiente	Cuantitativa Continua	Centímetros
Índice de Masa Corporal	Relación entre el peso y la talla	Relación entre el peso y la talla obtenidas durante exploración física	Independiente	Cuantitativa Continua	Kg/m ²
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta el diagnóstico de DM1	Edad en años registrada en el expediente clínico al Dx de DM1	Independiente	Cuantitativa Continua	Años
DM1	Enfermedad autoinmune caracterizada por una pérdida de la producción de insulina por parte de las células beta del páncreas	Según se refiera en el expediente clínico del paciente como DM1	Dependiente	Cualitativa Nominal	Ausentes Presentes
Marcadores serológicos de enfermedad celiaca	Constituyen las pruebas de elección para realizar tamizaje de enfermedad celiaca generalizada	anti transglutamina	Dependiente	Cuantitativa Nominal Dicotómica	Positivo Negativo
Enfermedad Celiaca	Enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de síntomas GI o anticuerpos positivos + biopsia intestinal	Pacientes con anticuerpos antitransglutaminasa IgA e IgG y antiendomiso con valor >3 veces al corte normal +	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente Ausente

	positiva	biopsia intestinal marsh 2-3			
Seropositividad para EC	Positividad de anticuerpos séricos para EC	Pacientes con anticuerpos antitransglutaminasa IgA e IgG y antiendomiso con valor >3 veces al corte normal	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente Ausente
Enfermedad Tiroidea Autoinmune	Enfermedad autoinmune contra glándula tiroidea con anticuerpos antitiroperoxidasa o antitiroglobulina positivos	Pacientes con anticuerpos antitiroperoxidasa > 35UI/mL y/o anticuerpos antitiroglobulina > 84 UI/mL	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente Ausente
Hipotiroidismo Autoinmune	Desorden autoinmune en el que AC dirigidos contra la glándula tiroide producen inflamación crónica con disminución de producción de hormonas tiroideas	Presencia de anticuerpos antitiroperoxidasa > 35UI/mL y/o anticuerpos antitiroglobulina > 84 UI/mL más un perfil tiroideo con TSH elevada y formas libres bajas de acuerdo a la edad del paciente.	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presenta Ausente
Hemoglobina Glucosilada	Heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina con un glúcido, método bioquímico que expresa el promedio de	Un valor de >7.5% se tomara como mal control metabólico	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Normal Alta

	glicemia de los últimos 3 meses				
Síntomas Gastrointestinales de EC	Percepción sugestiva de disconfort en el aparato gastrointestinal sugestivos de EC	Presencia de alguno de los siguientes síntomas: dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, náusea o falta de apetito. Referido según encuesta individual	Dependiente	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Síntomas y signos Extraintestinales de EC	Presencia de signos y síntomas fuera del aparato gastrointestinal sugestivos de EC	Presencia de alguno de los siguientes signos o síntomas irritabilidad, fatiga, estomatitis herpética, dermatitis herpética, fracturas, amenorrea, falla en el crecimiento, peso bajo, hipoplasia del esmalde dental según se refiere en encuesta individual	Dependien	Cualitativa Nominal	
Escala de MARSH	Escala histológica que se usa para clasificar el grado de linfocitos intraepiteliales de una biopsia intestinal	Resultado obtenido de la biopsia intestinal en una escala del 0-1-2-3	Dependiente	Cuantitativa Continua	0= normal 1= pacientes con dieta libre de gluten 2= alta probabilidad de EC 3= Diagnóstico de EC

8. ASPECTOS ÉTICOS:

El presente estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación de Salud el día 1 de Junio del 2018 con número de registro: R-2018-3603-024

RESULTADOS

Descripción de la población

Se incluyeron 90 pacientes con diagnóstico clínico de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) que acudieron a la consulta externa de endocrinología en el periodo comprendido de Diciembre del 2017 a Mayo del 2018.

De los cuales 55.4% correspondieron a sexo femenino con una media de edad de 12.9 ± 1.7 , tiempo de evolución 4.4 ± 1.6 años, hemoglobina glucosilada de 8.8 ± 1.4 , de las cuales 88% (44) tienen un estado nutricional eutrófico; una TSH de $2 \mu\text{U/mL}$ (0.65-25.1) y T4L $1.08 \pm 0.2 \text{ ng/dL}$. 44.6%(40) fueron del sexo masculino con una media de edad 12.7 ± 1.9 años, tiempo de evolución 4.2 ± 1.6 años, hemoglobina glucosilada de $9.1 \pm 1.6\%$, el 95% (37) fueron eutróficos, TSH de $1.8 \mu\text{U/mL}$ (0.92-4.4) y T4L de $1.15 \pm 0.2 \text{ ng/dL}$

Tabla 3. Características de la Población

VARIABLE	F= 55% (50) Media	M= 45% (40) Media
Edad (años)	12.9 ± 1.7	12.7 ± 1.9
Tiempo de evolución (años)	4.4 ± 1.6	4.2 ± 1.6
Hb1Ac (%)	8.8 ± 1.4	9.1 ± 1.6
Estado Nutricional (%)	Eutrófico 88% (44) Sobrepeso 10% (5) Obesidad 2% (1)	Eutrófico 95% (37) Sobrepeso 5% (2) Obesidad (0)
TSH* $\mu\text{U/mL}$	2 (0.65-25.1)	1.8 (0.92-4.4)
T4L ng/dL	1.08 ± 0.2	1.15 ± 0.2

*Mediana. F=Femenino, M=Masculino, Hb1Ac= Hemoglobina Glucosilada

El 13% (11) de la población presentó 3 o más síntomas, siendo los síntomas extraintestinales los más frecuentes y en primer lugar irritabilidad 35% (32), de los síntomas gastrointestinales los más frecuentes fueron dolor abdominal 33% (30) seguido de distensión abdominal 25% (22).

Gráfico 1. Síntomas sugestivos de EC

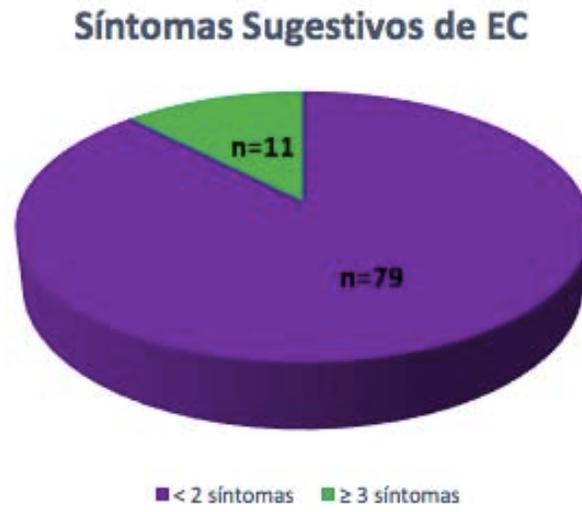


Gráfico 2. Síntomas Gastrointestinales de Enfermedad Celíaca

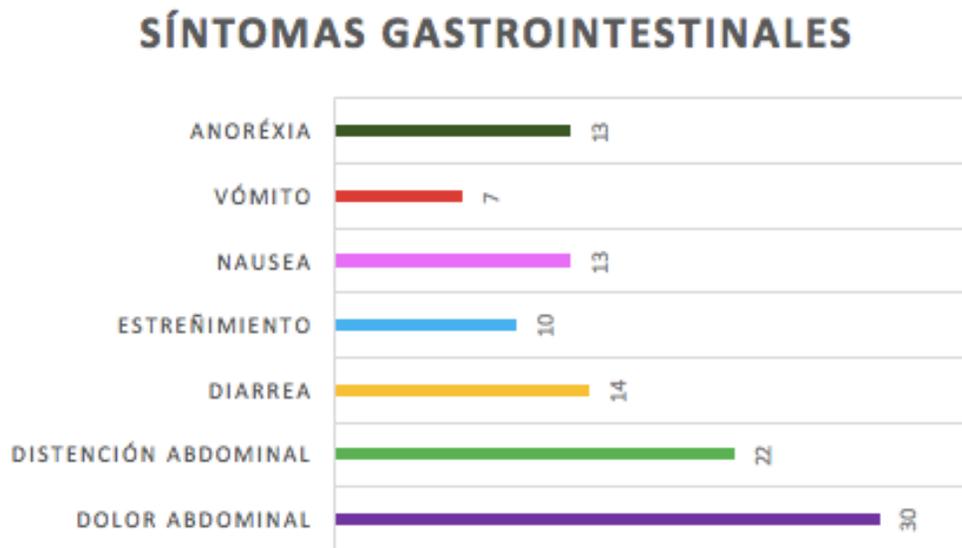
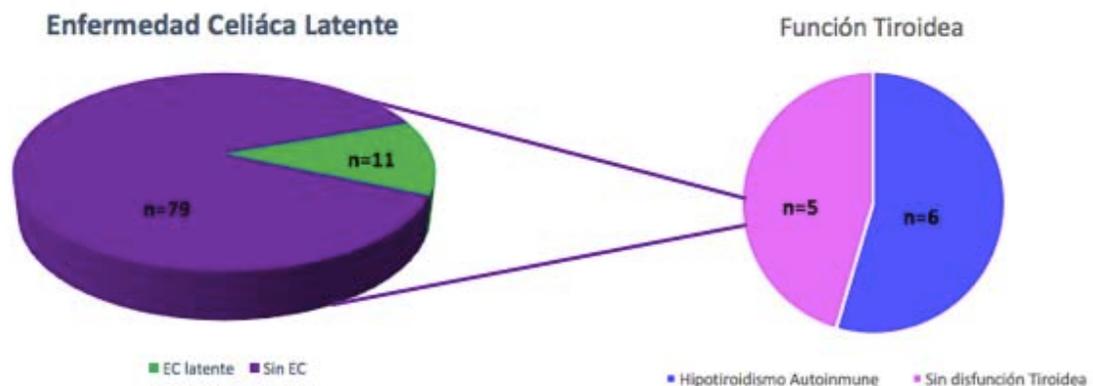


Grafico 3. Síntomas Extraintestinales de Enfermedad Celíaca



Se considera que el 13% (11) de nuestra población tiene EC latente, ya que cuentan con síntomas sugestivos con serología negativa.

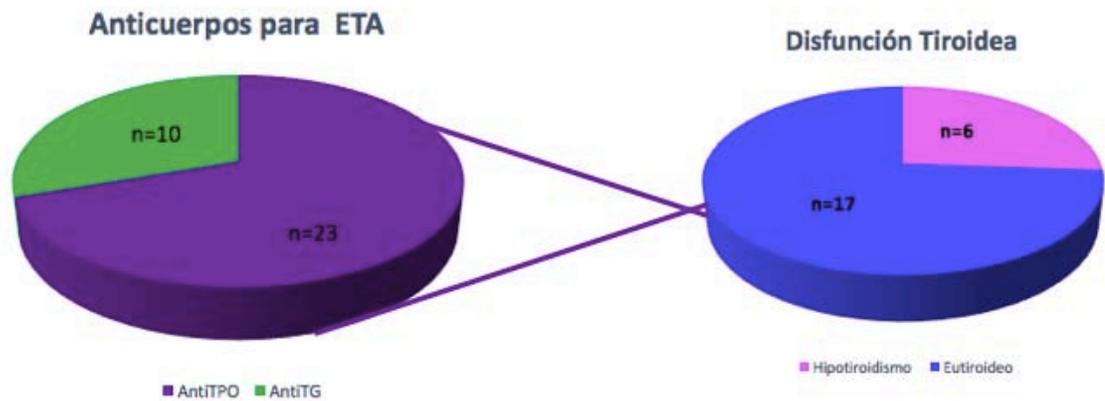
Grafico 4. Enfermedad Celíaca Latente e Hipotiroidismo Autoinmune



Con respecto a enfermedad tiroidea autoinmune se reportó anticuerpos anti-tiroperoxidasa (antiTPO) positivos en 23 pacientes (25.5%) y anticuerpos antitiroglobulina en 10 pacientes (11%)

Sólo el 30% (6) de los 23 pacientes con ETA, presentaron datos bioquímicos de hipotiroidismo, con una TSH de 2uU/mL (0.65-25.1)

Grafico 5. Enfermedad Tiroidea Autoinmune más Disfunción Tiroidea



DISCUSIÓN

Como se menciona en la literatura los pacientes con Diabetes mellitus tipo 1 tienen un mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades de origen autoinmune, siendo la más prevalente la enfermedad tiroidea autoinmune y en segundo lugar enfermedad celíaca.

La frecuencia de ETA en pacientes con DM1 varía de acuerdo a la población estudiada; Lopez y colaboradores en el 2004 en su estudio transversal de 63 pacientes (55% femenino) con una edad de 2 a 14 años, determinaron anticuerpos AAI y GAD para el diagnóstico de DM1 y anticuerpos anti-tiroperoxidasa (antiTPO) y antitiroglobulina (antiTRG) para la evaluación de ETA; se reportó un resultado positivo en el 11% y 9.5% respectivamente.

Spaans y colaboradores en el 2017, reportaron en su estudio retrospectivo en Holanda de 4083 niños de 0 a 14 años, una frecuencia menor a la descrita en otras poblaciones (3.43%); por el contrario en el 2011, en Iran, Khanpour y colaboradores realizaron un estudio transversal en 284 pacientes menores de 18 años (59% femenino) encontraron la presencia de antiTPO en el 19.3% y antiTG en el 11.1%, siendo esta una de las prevalencias más altas reportadas.

En nuestro estudio al igual que en los mencionados anteriormente, la poblacional es predominantemente de sexo femenino (55.6%) y encontramos una frecuencia de ETA en el 25.5% de los pacientes con antiTPO en 23 pacientes y antiTG en 10.

Con respecto a la frecuencia de enfermedad celíaca en pacientes con DM1 se reporta una mayor incidencia en población europea, Cerutti y colaboradores en Italia (2004) realizaron un estudio multicentrico en 4322 pacientes con diagnóstico de DM1 menores de 18 años, se determinó niveles de IgA, anticuerpos antigliandina, antiendomiso y antitransglutaminasa, y se confirmó la presencia de EC mediante biopsia intestinal en el 6.8% de los pacientes.

En Australia, Pham-Short y colaboradores (2012) en su estudio transversal en 4379 pacientes con DM1 (menores de 18 años) encontraron una prevalencia de EC en sólo el 3% con la presencia de anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso confirmado mediante biopsia (MARSH >III).

Ríos y colaboradores en el 2008 en México realizaron un estudio longitudinal en pacientes con DM1 de 28.9 ± 9 años de edad, se determinó niveles de anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso y se confirmó el diagnóstico de EC mediante biopsia intestinal en el 1.9%.

En nuestra población en estudio no se encontró ningún paciente con anticuerpos para EC positivos por lo cual no se realizó biopsia intestinal. Se describe en la

literatura que existe un amplio espectro clínico, serológico e histopatológico de enfermedad celíaca, la cuál puede clasificarse como EC clásica (síntomas clínico, serología positiva y biopsia altrada), EC silente que se caracteriza por pacientes asintomáticos, con serología positiva y biopsia normal, otra variante es la EC latente, se reportan pacientes con o sin síntomas, anticuerpos pueden estar positivos o negativos con una biopsia normal, y finalmente EC potencial muy similar a la anterior. Por lo cual podríamos encasillar al 12% de nuestros pacientes que presentaron síntomas sugestivos con un diagnóstico de EC latente.

CONCLUSIONES

- 12% de nuestros pacientes presentaron síntomas sugestivos de enfermedad celíaca, sin embargo en ninguno se encontró anticuerpos positivos, esto no descarta el diagnóstico de EC, ya que podría tratarse de una de sus variantes, EC latente. En estos pacientes se recomienda iniciar dieta libre de gluten y de persistir con sintomatología valorar la realización de biopsia intestinal para confirmación diagnóstica.
- La presencia de datos clínicos de EC latente y anticuerpos para ETA se presento en el 3.3% de los pacientes con DM1, similar a lo descrito en la literatura.
- Respecto a ETA, el 25% de los pacientes cuentan con anticuerpos positivos, resultado similar a lo descrito en otras poblaciones con DM1, 30% con hipotiroidismo clínico y subclínico y el 70% con función tiroidea normal; se espera que estos desarrollen disfunción tiroidea en los siguientes 5 años.
- De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, ante la ausencia de anticuerpos positivos en toda la población no se considera prioritario realizar rutinariamente medición de anticuerpos para EC sino hasta que presenten datos clínicos muy sugestivos.
- Los síntomas extraintestinales fueron los más frecuentes en un 35.5% de la población, siendo el más común irritabilidad, sin embargo este síntoma es muy inespecífico ya que puede formar parte de diferentes entidades nosológicas como hipoglicemia o por cambios propios de la adolescencia.

PERSPECTIVAS DEL ESTUDIO

- Es importante considerar realizar una nueva determinación de anticuerpos para EC y ETA en el futuro en nuestros pacientes con un mayor tiempo de evolución de DM1, ya que mientras mayor sea la evolución de esta más posibilidad de positividad de anticuerpos para otras enfermedades autoinmunes asociadas.
- Se debe considerar, de ser posible, realizar la determinación de HLA en nuestros pacientes para tener un diagnóstico molecular más preciso y así predecir de manera temprana a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades de origen autoinmune.
- Una de las limitaciones de este estudio es el método subjetivo de determinación de síntomas para enfermedad celíaca, se espera que en el futuro se desarrolle una herramienta estandarizada para el tamizaje de este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 Diabetes. *Lancet* 2014;383:62-82
2. Simmons KM, Michels AW. Type 1 diabetes: A predictable disease. *World J Diabetes*. 2015; 390:1-12
3. Rewers M, Bugawan TL, Norris JM, Blair A, Beaty B, Hoffman M, McDuffie RS, et al. Newborn screening for HLA markers associated with IDDM: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *Diabetologia*. 1996; 39: 807-812
4. Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A; EURODIAB ACE Study Group. Europe and Diabetes. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001; 44 1-30
5. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986; 314: 1360-1368
6. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006; 23: 857-866
7. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). 2016
8. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009; 41: 703-707.
9. Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1134-1148
10. Redondo MJ, Eisenbarth GS. Genetic control of autoimmunity in Type I diabetes and associated disorders. *Diabetologia* 2002; 45: 605-622
11. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* 2008; 57: 1084-1092
12. Polychronakos C, Li Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: advances and prospects. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 781-792
13. Snell-Bergeon JK, Smith J, Dong F, Barón AE, Barriga K, Norris JM, Rewers M. Early childhood infections and the risk of islet autoimmunity: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes Care* 2012; 35: 2553-2558
14. Bertholt ML, Maldonado E, De la Torre S, De la Cruz M, Rubiera G, De Llano J. Características de la Diabetes Mellitus tipo 1 al debut. Evolución de la patología durante los últimos 21 años en un hospital de referencia de segundo nivel. *Endocrinol Pediatr* 2012. 3:1

15. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJK, Genovese S, Bottazzo GF, Gale EAM 1997 Prediction on IDDM in the general population; strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes*. 1997 46:1701–1710
16. Hagopian WA, Sanjeevi CB, Kockum I, Landin-Olsson M, Karlsen AE, Sundkvist G, Dahlquist G, Palmer J, Lernmark A 1995 Glutamate decarboxylase-, insulin-, and islet cell-antibodies and HLA typing to detect diabetes in a general population-based study of Swedish children. *J Clin Invest* 1995:1505– 1511
17. Tiberti C, Buzzetti R, Anastasi E, Dotta F, Vestal M, Petrone A, Cervoni M, Torresi P, Vecci E, Multari G, Di Mario U 2000 Autoantibody negative new onset type 1 diabetic patients lacking high risk HLA alleles in a Caucasian population: are these type 1b diabetes cases? *Diabetes Metab Res Rev*. 2000. 16:8 –14
18. Glastras S, Craig M, Verge C, Chan A, Cusamo J, Donaghue K. The Role of Autoimmunity at Diagnosis of Type 1 Diabetes in the Development of Thyroid and Celiac Disease and Microvascular Complications. *Diabetes Care* 2005; 9: 1-6
19. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473–2479
20. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:17040–17045
21. Remes-Troche J. Enfermedad Celíaca: ¿quién está fuera?. *Gastroenterol Mex*,2008. Vol 73, 2
22. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003;163:286–92.
23. Catassi C, Fabiani E, Ratsch I, et al. The coeliac iceberg in Italy: a multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:29–35.
24. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North America Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 2005
25. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348: 2517–24.
26. Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, et al. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr* 2003; 143:308–14.
27. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North America Society for Pediatric Gastroenterology,

Hepatology and Nutrition. 2005. Vol 3. 3:22

28. Parra R, Molano N, Rojas A, Agmon N, Arango M, Shoenfeld Y. Prevalence of Celiac Disease in Latin America: A systematic Review and Meta-regression. PLOS ONE. 2015. 2,1-19

29. Moscoso F, Quera R. Enfermedad Celíaca: Revisión. REv. Med. CLin. Condes 2015.26(5) 613-627.

30. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not at-risk groups in the United States. Arch Intern Med 2003;163:286–92.

31. Catassi C, Fabiani E, Ratsch I, et al. The coeliac iceberg in Italy: a multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. Acta Paediatr Suppl 1996;412:29–35.

32. Crone J, Rami B, Huber WD, Granditsch G, Schober E: Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 37:67–71, 2003

33. Chiang J, Kirkman S, Laffel L, Peters A. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2014;37.2034-2054

34. Akirov A, Pinhas-Hamiel O. Co-Occurrence of type 1 diabetes mellitus and celiac disease. World J diabetes.2015.3, 707-714

35. Lopez J, Lopez J, Delgado A, Espigares R, Barrionuevo J.L, Ortega L. Autoinmunidad pancreática, tiroidea relacionada con la celiaquía en niños con diabetes mellitus tipo 1. 2013. 1.

36. Khanpour S, Hassanzandeh A, Khalilli N, Hashmipor M, Barekatin R. Thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Isfahan, Iran. Iran J pediatr. 2011. 21:502-508

37. Shiva S, Afshin G. Autoinmunidad thyroid disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in North Iran. SMJ. 2009; 30. 1:7

38. Department of Endocrinology and Metabolism. Autoimmune Thyroid Disease: Old and new players. European Journal of Endocrinology. 2014. 1-11

39. Y. Nagayama, "Graves' animal models of Graves' hyperthyroidism," *thyroid*, vol. 17, no. 10, , 2007. 981–988

40. R. Njemini, I. Meyers, C. Demanet, J. Smits, M. Sosso, and T. Mets, " prevalence of autoantibodies in an elderly sub-Saharan African population,"

Clinical and Experimental Immunology, vol. 127, no. 1. 2002. 99–106.

41. L.M.Silva, J.Chavez, M.H.B.Canalli, and C.R.Zanetti, "Determination of IgG subclasses and avidity of antithyroid peroxidase antibodies in patients with subclinical hypothyroidism—a comparison with patients with overt hypothyroidism," *Hormone Research*, vol. 59, no. 3. 2003. 118–124

42. M. I. Hawa, A. Picardi, F. Costanza et al., "Frequency of diabetes and thyroid autoantibodies in patients with autoimmune endocrine disease from Cameroon," *Clinical Immunology*, vol. 118, no. 2-3, 2006. 229–232.

43. Kurien M, Mollazadegan K, Sanders D, Ludvigsson J. Celiac Disease Increases Risk of Thyroid Disease in patients with Type 1 Diabetes: A nationwide Cohort Study. *Diabetes Care*. 2016. 39. 1-5.

44. Zamanfar D, Aarabi M, Sadeghian I. Type 1 Diabetes Mellitus Associated with Autoimmune Thyroid Disorders in Iranian Children: A review. *J Pediatric Rev*. 2015. 1-5

45. McLachlan SM, Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. *Endocr Rev*. 2014;35:59-105.

46. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Bassir C, Gruters-Kieslich A: Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 19:518–521, 2002

47. Badman MK, Chowdhury TA: Should thyroid function tests be done annually in all patients with diabetes? *Diabet Med* 19: 7–9, 2002

48. Hage M, Zantout M, Azar S. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. *Journal of thyroid research*. 2011.7. 1-8

49. Lopez F. Lopez P, Rodriguez J, Solera A, Celada A, Lopez M. Hipotiroidismo subclínico y riesgo cardiovascular. *Nutr Hosp*. 2011; 26. 1355-1362

50. Khanpour A, Hassanzadeh A, Noushi K, Hashemipou M. Thyroid Disorders in Children and Adolescents with type 1 Diabetes Mellitus in Isfahan, Iran. *Iran J Pediatr*. 2011. 21. 502-506

51. Spaans E, Groenier K, Bilo H, Kleefstra N, Brand P. Thyroid Disease and Type 1 Diabetes in Dutch Children: A nationwide Study (Young Duudes-3) 2017. 187. 189-193

52. Shiva A, Mendalawa A. Autoimmune Thyroid Disease in Children and adolescents with Type 1 diabetes Mellitus in Northwest Iran. *Saudi Med J*. 2009. 30. 673-676.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN Siglo XXI
Servicio de Endocrinología Pediátrica

Se les invita a participar en el estudio ***Frecuencia de Enfermedad Celíaca y Enfermedad Tiroidea Autoinmune en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 en el Hospital de Pediatría de CMNSXXI***

El **propósito del estudio**: Es saber si su hijo (a) padece otra enfermedad del sistema inmune que afecte la tiroides o la absorción intestinal por intolerancia al gluten que es una proteína se encuentra en alimentos como el trigo y así determinar la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad celíaca.

Procedimientos: Si acepta que su hijo (a) participe en el estudio, durante su cita programada a la consulta externa de endocrinología se le realizará un cuestionario de 9 preguntas para conocer si tiene algún síntoma gastrointestinal y se tomará una muestra sanguínea de 8cc (aproximadamente una cucharada y media) de la vena ante cubital en el brazo para determinación de anticuerpos contra la glándula tiroides y para enfermedad celíaca.

Posibles riesgos y molestias: Su hijo podría sentir dolor pasajero en la zona de punción así como un pequeño moretón el cual desaparece en pocos días de manera espontánea. De acuerdo a las normas establecidas del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud en el título segundo, capítulo 1, artículo 17 la investigación se clasifica como categoría de riesgo mínimo.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: El beneficio es determinar si su hijo (a) tiene otra enfermedad asociada a la diabetes y de ser así ofrecer un tratamiento dietético libre de alimentos con gluten y tratamiento para la enfermedad tiroidea y de esta manera mejorar su control metabólico, crecimiento, estado nutricional y calidad de vida.

Participación o retiro del estudio: La participación de su hijo(a) es completamente voluntaria y en el momento que usted o su hijo (a) se niegue a contestar el cuestionario y/o toma de muestra sanguínea no existirá ninguna repercusión en la atención médica de su hijo (a).

Privacidad y confidencialidad: La información proporcionada para identificar a su hijo será guardada de manera confidencial y por separado para mantener la privacidad. Solamente el equipo de investigadores que son parte del servicio de Endocrinología de este hospital sabrá que su hijo (a) está participando en este estudio.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio: Si tienen dudas sobre este estudio de investigación, se podrán comunicar con la Dra. Daniela Augusta Saquicela Novillo o con la Dra. Mónica Madrigal González o Dra. Eulalia Garrido Magaña, investigadoras responsables del estudio, que podrán localizar en el departamento de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI que está ubicado en la calle Cuauhtémoc número 330, colonia Doctores, de lunes a viernes de 14:00 a 19:00 hrs, o comunicándose al celular

5530351310 con la Dra Daniela Augusta Saquicela Novillo en cualquier momento. Para conocer sus derechos como participante de este estudio de investigación, puede dirigirse al Comité de Ética en Investigación de la Comisión Nacional de Investigación del IMSS en Av. Cuauhtémoc 330, Edificio anexo a la Unidad de Congresos, 4° piso bloque "B", Col. Doctores, Cd. de México, C.P. 06720. Teléfono (55) 56276900 ext 21230 (e-mail:comiteeticainv.imss@gmail.com)

Al firmar esta carta están de acuerdo en que su hijo (a) participe en la investigación que aquí se describe.

Ciudad de México a _____ de _____ de _____

Nombre y firma de padre o tutor

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado:

Le he explicado en qué consiste el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Consideró que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento para participar en esta investigación.

Dra. Daniela Augusta Saquicela Novillo Dra. Mónica Madrigal González
Residente de Endocrinología Pediátrica Investigadora responsable.

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia de manera voluntaria.

Nombre y firma (Testigo 1)

Nombre y firma (Testigo 2)

CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL Coordinación de Investigación en
Salud Comisión Nacional de Investigación Científica UMAE HOSPITAL DE
PEDIATRIA CMN Siglo XXI Servicio de Endocrinología Pediátrica

Ciudad de México a _____ de _____ del _____

Soy la Dra. Daniela Augusta Saquicela Novillo, residente de Endocrinología Pediátrica y te invito a participar en un estudio llamado: ***Frecuencia de Enfermedad Celíaca y Enfermedad Tiroidea Autoinmune en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 en el Hospital de Pediatría de CMNSXXI***

El propósito de este estudio es saber si asociado a tu Diabetes Mellitus tienes otras enfermedades por alteración de tus defensas, como son la enfermedad celíaca (que es una intolerancia a una proteína llamada gluten, que se encuentra en varios alimentos derivados del trigo) y/o enfermedad tiroidea autoinmune (cuando tus defensas atacan a la glándula tiroides).

Este estudio se realizará con la compañía de tu mamá o de tu papá, y consiste en que durante tu consulta habitual de Endocrinología te haremos 9 preguntas sobre la presencia o ausencia de síntomas de tu estómago e intestino, sólo debes responder sí o no. También vamos a extraer una muestra sanguínea de 8cc (aproximadamente una cucharada y media de sangre) de una vena en alguno de tus brazos.

Al realizar este estudio podremos saber si padeces de estas otras enfermedades y así iniciarte tratamiento adecuado para mejorar tu estado de salud. En caso que algún estudio salga alterado te evaluará una especialista en gastroenterología para brindarte una dieta adecuada. El riesgo que tienes es de presentar dolor y un moretón en el sitio de la punción.

Te invitamos a que participes en este estudio y si no aceptas no habrá ningún problema, si quieres dejar de contestar el cuestionario puedes decírmelo con confianza y lo suspenderemos. Si tienes dudas me puedes preguntar a mí y te daré toda la información que necesites.

Si aceptas por favor anota tu nombre completo:

ANEXOS

FRECUENCIA DE ENFERMEDAD CELÍACA Y ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE EN PACIENTES CON DM1 EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CMNSXXI

NOMBRE:		
NSS:		
EDAD:	SEXO:	
FECHA NACIMIENTO:		
ORIGINARIO:	TELEFONO:	
PESO:	TALLA:	IMC:
EDAD AL DIAGNÓSTICO:		
TIEMPO DE EVOLUCIÓN:		

**1. EN LA ÚLTIMA SEMANA HAS PRESENTADO
ALGUNO DE LOS SIGUIENTES SÍNTOMAS?**

SÍNTOMAS	AUSENTE	PRESENTE
Dolor abdominal		
Distensión abdominal		
Diarrea		
Estreñimiento		
Nausea		
Vómito		
Fatiga		
Irritabilidad		

Falta de apetito		
------------------	--	--

2. ANTECEDENTE DE:

SIGNO	AUSENTE	PRESENTE
Estomatitis herpética		
Dermatitis herpética		
Fracturas		
Amenorrea		
Falla en el crecimiento		
Peso bajo		
Hipoplasia esmalte dental		

3. LABORATORIOS

LABORATORIO	NORMAL	ALTERADO
Anticuerpos anti-transglutaminasa IgA		
Anticuerpos anti-transglutaminasa IgG		
Anticuerpos antiendomisio		
Anticuerpos antitiroglobulina		
Anticuerpos antitiroperoxidasa		
Anemia normocitica normocromica		
Hemoglobina glucosilada.		