



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE  
DIABETES TIPO 1 EN PACIENTES DEL HOSPITAL INFANTIL DEL  
ESTADO DE SONORA DE 2012 A 2019**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE  
PEDIATRÍA**

**PRESENTA:  
DRA. CAROLINA SANTILLANES LÓPEZ**

**HERMOSILLO, SONORA, A JULIO DE 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**



**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA “DRA. LUISA MARIA GODOY  
OLVERA”**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE DIABETES TIPO 1 EN  
PACIENTES DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA DE 2012 A  
2019**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE  
PEDIATRÍA**

**PRESENTA:  
DRA. CAROLINA SANTILLANES LÓPEZ**

**DR. JOSÉ JESÚS CONTRERAS SOTO  
DIRECTOR GENERAL HIES/HIMES**

**DR. MANUEL ALBERTO CANO  
RANGEL  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE  
ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN,  
CALIDAD Y CAPACITACIÓN  
HIES/HIMES**

**DR. JAIME GABRIEL HURTADO  
VALENZUELA  
PROFESOR TITULAR DE LA  
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA**

**DRA. CYNTHIA BUENO CASTRO  
DIRECTOR DE TESIS**

**HERMOSILLO, SONORA, A JULIO DE 2020**

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo lo dedico principalmente a Dios, por ser el inspirador y darme fuerza para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

A mis padres María Dolores y Miguel Ángel, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ellos he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy. Ha sido el orgullo y el privilegio de ser su hija. A mi hermano Jesús Miguel, por estar siempre presente, acompañándome en todo y por el apoyo moral, que me ha brindado a lo largo de esta etapa.

A mi abuela Rosario, por siempre estar ahí para mí, por ser un pilar muy importante en mi vida. A mis primos y primas, a todos mis tíos y tías y a mis sobrinos.

También a mis amigos de residencia, Kenya y Juan, gracias por hacer más amenos mis días en esta etapa.

## ÍNDICE

<b>1. ABREVIATURAS.....</b>	<b>1</b>
<b>2. RESUMEN/SUMMARY.....</b>	<b>2</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>4. ANTECEDENTES.....</b>	<b>5</b>
<b>5. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>6</b>
<b>6. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....</b>	<b>23</b>
<b>7. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>8. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>9. HIPÓTESIS .....</b>	<b>25</b>
<b>10. OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>25</b>
<b>11. OBJETIVO ESPECÍFICO.....</b>	<b>25</b>
<b>12. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>25</b>
<b>13. OPERACIONABILIDAD DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO.....</b>	<b>27</b>
<b>14. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE SEGURIDAD.....</b>	<b>29</b>
<b>15. RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
<b>16. DISCUSIÓN.....</b>	<b>35</b>
<b>17. CONCLUSIONES .....</b>	<b>38</b>
<b>18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....</b>	<b>38</b>
<b>19. ANEXOS .....</b>	<b>39</b>
<b>20. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>40</b>

## 1. ABREVIATURAS

<b>Término</b>	<b>Abreviatura</b>
Diabetes mellitus	DM
Diabetes tipo 1	DT1
Diabetes mellitus tipo 1	DM1
Organización Mundial de la Salud	OMS
Hospital Infantil del Estado de Sonora	HIES
Curva tolerancia a la glucosa	TTOG
Antígeno leucocitario humano	HLA
Hemoglobina glucosilada	HbA1c
Diabetes mellitus insulino dependiente	DMID
Anticuerpos anti-insulares	ACI
Anticuerpos anti-glutamato descarboxilada	Anti-GAD
Anticuerpos anti-islotas de Langerhans	Anti-IA2
Anticuerpos anti-insulina	AAI
Potencial de hidrógeno	pH
Sodio	Na <sup>++</sup>
Potasio	K <sup>+</sup>
Magnesio	Mg <sup>++</sup>
Cloro	Cl <sup>-</sup>
Protamina neutra de Hagedorn	NPH
Cetoacidosis diabética	CAD
Maturity Onset Diabetes of the Young	MODY
American Diabetes Association	ADA
International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes	ISPAD
National Institute for Health and Care Excellence	NICE

## 2. RESUMEN

**Introducción:** La diabetes tipo 1 es una enfermedad severa, crónica de inicio generalmente en la infancia, caracterizada por una elevación progresiva de la glicemia, con tendencia a la cetoacidosis, proceso consecutivo a la destrucción autoinmune de las células beta ( $\beta$ ) del páncreas responsables de la producción de insulina. **Objetivo:** Describir las características clínicas y epidemiológicas de diabetes tipo 1 en pacientes atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora de 2012 a 2019. **Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, tipo serie de casos. Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 del 2012 a 2019 que acudan a control a la consulta externa de endocrinología pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora. **Resultados:** Se incluyeron 52 pacientes, de los cuales encontramos mayor afectación en el sexo femenino con un 59.6%. La media de edad fue  $8.6 \pm 3.2$ . En cuanto a los antecedentes heredofamiliares, se encontró que el 23% tiene antecedente de diabetes tipo 2 y 3.8% diabetes gestacional. Los antecedentes personales patológicos, el 5.7% presentó hipotiroidismo. El síntoma más frecuente fue poliuria en 80.8%, seguido de polidipsia 76.9%, polifagia 59.6%, el signo más frecuente fue pérdida de peso con 34.6%. El 86.6% debutó con cetoacidosis diabética. En cuanto al laboratorio, pH  $7.09 \pm 0.18$ , glucosa con media  $466.32 \pm 140.77$  mg/dl, hemoglobina glucosilada media de  $12.2 \pm 1.9$ . Se logró tomar a 26 pacientes anticuerpos anti-GAD y anti-IA2 resultando positivos en el 84.6%, así como péptido C que estuvo bajo en el 68.7%. **Conclusiones:** La diabetes tipo 1 ha estado presente a lo largo de los años y se debut típico es la cetoacidosis diabética. Debemos aumentar la información sobre la enfermedad para intentar disminuir la incidencia de cetoacidosis al debut.

**Palabras clave:** *Diabetes tipo 1, infancia, insulina, genética, cetoacidosis diabética, dieta, ejercicio*

## SUMMARY

**Introduction:** Type 1 diabetes is a severe, chronic disease that generally begins in childhood, characterized by a permanent and progressive elevation of glycemia, with a tendency to ketoacidosis, a process that follows the autoimmune destruction of beta cells ( $\beta$ ) of pancreas responsible for insulin production. **Objective:** To describe the clinical and epidemiological characteristics of type 1 diabetes in patients treated at the Hospital Infantil del Estado de Sonora from 2012 to 2019. **Material and methods:** Observational, descriptive study, case series type. Patients diagnosed with type 1 diabetes from 2012 to 2019 who come to the pediatric endocrinology outpatient clinic of the Hospital Infantil del Estado de Sonora. **Results:** A total of 52 patients were included, of whom we found greater involvement in the female sex with 59.6%. The mean age was  $8.6 \pm 3.2$ . Regarding the family history, it was found that 23% have a history of type 2 diabetes and 3.8% gestational diabetes. The personal pathological history, 5.7% presented hypothyroidism. The most frequent symptom was polyuria in 80.8%, followed by polydipsia 76.9%, polyphagia 59.6%, and the most frequent sign was weight loss with 34.6%. 86.6% debuted with a diabetic ketoacidosis. Regarding the laboratory, pH  $7.09 \pm 0.18$ , glucose with mean  $466.32 \pm 140.77$  mg / dl, glycosylated hemoglobin mean of  $12.2 \pm 1.9$ . It was possible to take 26 patients anti-GAD and anti-IA2 antibodies, being positive in 84.6%, as well as C peptide that was low in 68.7%. **Conclusions:** Type 1 diabetes has been present over the years and its typical debut is diabetic ketoacidosis. We must increase the information about the disease to try to decrease the incidence of ketoacidosis at debut.

**Keywords:** *Type 1 diabetes, childhood, insulin, genetics, diabetic ketoacidosis, diet, exercise*

### 3. INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 1 es una enfermedad severa, crónica de inicio generalmente en la infancia y la adolescencia, caracterizada por una elevación permanente y progresiva de la glicemia, con tendencia a la cetoacidosis, proceso consecutivo a la destrucción autoinmune de las células beta ( $\beta$ ) de los islotes de Langerhans pancreáticos responsables de la producción de insulina. La genética humana ha contribuido de forma relevante en el entendimiento de las diferentes etiologías de la diabetes mellitus. El reconocimiento de la asociación entre marcadores genéticos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y la diabetes tipo 1 (DM1), sin que existiera relación con la diabetes tipo 2, sugirió que ambas entidades tenían un origen patogénico diferente. (1,2)

En el curso natural de la DM1, los factores genéticos de predisposición se reconocen como el evento primario, seguido del factor del proceso inmunológico que se hace evidente con la presentación de marcadores de autoinmunidad. El diagnóstico es usualmente sencillo; lo más importante es la difusión del conocimiento sobre la existencia de esta entidad, para que la familia y sobre todo el equipo médico de atención primaria, piensen en ella y puedan rápidamente buscar ayuda. También es fundamental realizar el diagnóstico a tiempo, a fin de corregir los efectos metabólicos severos que este trastorno presenta y evitar las complicaciones que son de rápida evolución, pues por su complejidad comprometen la vida del paciente. (2, 3)

En el manejo crónico de esta entidad es necesario un equipo multidisciplinario, conocedor de la misma, que integre además del personal de salud a la familia, los educadores, a sus compañeros y amigos, quienes deben comprender al paciente, su enfermedad, la importancia del tratamiento para que el joven lleve una vida lo más cercana a la normalidad y se logre una integración a la sociedad lo más aceptable y satisfactoria posible. (3)

#### 4. ANTECEDENTES

En México no se cuenta con ningún estudio que mencione las características de la patología en los niños de nuestro país. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, en 2010, 0.03% del total de la población en América Latina y el Caribe, menor de 15 años vivía con DM1, lo que equivale a 37,000 personas. (3)

En Galicia, España 2001-2002, un estudio titulado: Características epidemiológicas y clínico analíticas de nuevos casos de Diabetes Mellitus tipo 1, niños de 0 a 14 años, revelando que de los 109 niños que diagnosticaron, el sexo masculino tuvo una incidencia de 17,6/100,000/año, donde el 26,6% de los ingresos fueron niños de 0-4 años, 40,3% de 5-9 años y el 33% 10-14 años. Entre los síntomas reportados destacan: 95,8% poliuria y polidipsia así como nicturia, enuresis y pérdida de peso, concluyendo que existe una elevada incidencia de diabetes tipo 1. El 31,7% de los pacientes complicaron con cetoacidosis. (4)

En otro estudio realizado en España sobre las características clínicas de pacientes con diabetes tipo 1 al debut en 2012, se encontró una muestra de 78 pacientes. De los mismos, un 50% eran mujeres y un 50% varones. En cuanto a la división por grupos etarios, obtuvimos los siguientes resultados: 15 pacientes de 0-4 años que suponen un 19%, 32 pacientes de 5-9 (41%) y 31 de 10-14 años (40%). En cuanto a los antecedentes personales, el 91% no contaba con antecedentes de interés. Se recogió el dato de haber recibido lactancia materna en 36 casos, siendo la respuesta positiva en el 72%. En relación a los antecedentes familiares de primer y segundo grado, el 36,8% tenía antecedentes de diabetes mellitus tipo 2; el 17,1% de diabetes mellitus tipo 1; el 5,3% de diabetes gestacional y el 5,3% de otra enfermedad autoinmune. El motivo de consulta predominante fue poliuria, polidipsia y pérdida de peso (80,5%). Debutaron con cetoacidosis 54,3%. En cuanto a los datos de laboratorio al ingreso, la media de glucemia fue de  $432,4 \pm 152,7$

mg/dl. Se solicitó péptido C en 31 casos, siendo normal en 12 niños (38,7%) y bajo en 19 (61,3%). (5)

## **5. MARCO TEÓRICO**

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia debida a defectos en la secreción o acción de la insulina. La Diabetes Tipo 1 (DT1) es un trastorno heterogéneo caracterizado por la destrucción de las células beta pancreáticas, que culmina en deficiencia absoluta de insulina. Existen múltiples procesos fisiopatogénicos involucrados en su aparición, la mayoría de los casos son atribuibles a una destrucción de células beta mediada por autoinmunidad. La diabetes tipo 1 (DT1) se puede divide en: autoinmune (DT1A) e idiopático (DT1B), que son un reducido número de casos no existe evidencia de autoinmunidad ni de otra causa conocida que destruya a las células. Es la idiopática se observa un fuerte componente hereditario. (6)

La DT1 afecta al 5-10 % de la población diabética. Esta enfermedad ha sido históricamente, y sigue siendo, el tipo de diabetes más común en niños y adolescentes. Los informes sobre las tendencias de la diabetes tipo 1 están más disponibles en países con mejores sistemas de vigilancia de salud pública e infraestructura de investigación de diabetes. Como tal, los datos que permitirán el estudio de T1D del mundo en desarrollo son una prioridad de investigación actualmente. (6, 7)

### **Diabetes tipo 1**

La diabetes tipo 1 es una enfermedad heterogénea que produce manifestaciones clínicas tardíamente, en general de forma aguda o subaguda, cuando ya se han destruido la mayoría de

las células. En la gran mayoría de los casos, dicha destrucción está mediada por una reacción autoinmune de tipo celular frente a una o más proteínas de las células (diabetes tipo 1A o autoinmune). Pese a su controvertida participación en el proceso destructivo, se pueden encontrar autoanticuerpos dirigidos frente a diferentes antígenos de las células en el 90-95% de los pacientes en el momento del diagnóstico, por lo que la determinación de anticuerpos se realiza de forma rutinaria para confirmar el diagnóstico de diabetes tipo 1A en la mayoría de los centros hospitalarios.

Desde el punto de vista etiopatogénico se clasifica en tipo 1A y 1B. La diabetes tipo 1A es una enfermedad multifactorial, en cuyo desarrollo intervienen tanto factores genéticos como ambientales. Hasta el momento, se han identificado más de 40 *loci* distintos asociados a la diabetes tipo, pero la mayoría de ellos contribuyen muy poco a la susceptibilidad genética a desarrollar la enfermedad, por lo que su genotipado sistemático no resulta útil en la clínica. Los desencadenantes ambientales que inician la destrucción de las células en individuos genéticamente predispuestos siguen siendo en gran medida desconocidos, pero el proceso destructivo, representado por la infiltración linfocitaria de los islotes de Langerhans, generalmente comienza meses o años antes de que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad. Así, la presentación clínica de la diabetes tipo 1 durante la lactancia es muy poco frecuente, especialmente en los primeros 6 meses de vida, incluso aunque el proceso autoinmune se inicie ya durante la vida intrauterina y puedan encontrarse anticuerpos características de diabetes tipo 1 incluso en sangre de cordón. (6, 7, 8)

Algunos pacientes presentan síntomas típicos de diabetes tipo 1, frecuentemente incluso cetoacidosis diabética, pero carecen de marcadores de autoinmunidad pancreática. Este subgrupo, denominado diabetes tipo 1B o idiopática, es mucho más raro que el anterior y se

presenta sobre todo, aunque no exclusivamente, en individuos de origen africano o asiático. Engloba, a su vez, distintas formas de diabetes, entre las que se encuentran la llamada diabetes «flatbush», en la que se alternan episodios de cetoacidosis diabética por deficiencia grave de insulina endógena con periodos de normalización espontánea de la glucemia durante los que el paciente no requiere ningún tipo de tratamiento, o la diabetes fulminante, en la que los pacientes presentan hiperglucemia grave y cetoacidosis diabética pocos días después de la aparición de los primeros síntomas osmóticos, con frecuencia precedidos de un cuadro seudogripal, junto a niveles normales de HbA1c y elevados de enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa) en el momento del diagnóstico. A diferencia de lo que ocurre en los pacientes con diabetes «flatbush», la destrucción de células es rápida y definitiva en la diabetes fulminante, por lo que característicamente los pacientes no presentan período de remisión parcial tras el inicio del tratamiento con insulina. (7, 8, 9)

Se han publicado recomendaciones específicas, basadas en la presencia o ausencia de ciertas características clínicas o de laboratorio, para facilitar la identificación de los pacientes con poca probabilidad de padecer diabetes tipo 1. Ninguna de dichas características es patognomónica y, por tanto, deben ser consideradas en conjunto más que de forma individual. (8, 9)

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia de DM1 en el mundo oscila entre 0,8 y 4,6/1.000 habitantes, situándose en 1-1,5/1.000 en la mayoría de los casos. En cuanto a la incidencia, se han descrito diferencias por países, razas, edad y sexo. (9)

El proyecto DIAMOND fue iniciado por la Organización Mundial de la Salud en 1990 para abordar las implicaciones de la diabetes tipo 1 en la salud pública, con el objetivo principal de

describir la incidencia en los niños. Un informe inicial en 2000 describió la incidencia de DT1 en niños  $\leq 14$  años de edad en 50 países en todo el mundo con un total de 19,164 casos de una población de 75.1 millones de niños desde 1990 hasta 1994. Aproximadamente la mitad de las poblaciones europeas informaron una incidencia entre 5–10 / 100,000 por año y el resto tiene tasas más altas. La incidencia de diabetes tipo 1 aumentó con la edad en la mayoría de las poblaciones con la mayor incidencia observada en los niños de 10 a 14 años. Nuestro país no se encuentra en dicho proyecto, por lo que no se tienen los registros de la patología (9).

Aunque las enfermedades autoinmunes afectan más a las mujeres, la diabetes tipo 1 afecta por igual a hombres y mujeres. Se ha observado un patrón distintivo tal que las regiones con una alta incidencia de DT1 (poblaciones de origen europeo) tienen un exceso masculino, mientras que las regiones con una baja incidencia (poblaciones de origen no europeo) reportan un exceso femenino (9,10).

### **Genética y Consideraciones Ambientales**

La DT1 es una enfermedad auto-inmune, en la actualidad se conocen mejor los procesos que llevan a la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas, y aún es motivo de estudio. No existe un gen único que explique el problema, algunas condiciones genéticas condicionan un mayor o menor riesgo de daño de las células  $\beta$ . El riesgo de desarrollar DT1 aumenta con la transmisión genética de los antígenos HLA DR3, DR4. (10, 11)

Entre estos factores se han sugerido algunos virus, alimentos como la exposición temprana a la leche de vaca, toxinas, estrés y otros mecanismos actualmente en estudio. La mayoría de los

pacientes con DT1 recién diagnosticados tienen marcadores inmunológicos detectables; anticuerpos anti-insulares (ACI) y anti-GAD, anticuerpos anti-insulina (AAI). (10)

La glutamato decarboxilasa (GAD) es la enzima limitante que cataliza la formación de GABA a partir de ácido glutámico. El GABA es un neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso y también se localiza en los islotes pancreáticos donde, probablemente, esté involucrado en las funciones paracrinas. Existen dos isoformas de esta enzima, GAD65 y GAD67 pero en los islotes pancreáticos solo se expresa GAD65. La prevalencia de los anticuerpos anti GAD en pacientes con diabetes tipo 1 recién diagnosticada es de 20 a 80% y persisten positivos en el 70% de los pacientes con más de 5 años luego del diagnóstico. En pacientes con diabetes tipo 1 recientemente diagnosticados la determinación conjunta de GAD e IA2 tiene una sensibilidad cercana al 90%. Los anticuerpos anti GAD constituyen el marcador más confiable y temprano de diabetes tipo 1, se puede encontrar antes de tener síntomas. Este marcador es útil para hacer diagnóstico de diabetes, si se presenta junto con otros autoanticuerpos.

Los anticuerpos anti-islole de Langerhans son un grupo de anticuerpos dirigido contra todos los tipos de células del islole pancreático. Dentro de ellos se encuentran los autoanticuerpos dirigidos contra una tirosin fosfatasa 2 (anti-IA2) que es una proteína transmembrana que se expresa en los gránulos secretorios de las células beta y en células neuroendocrinas. La presencia de anticuerpos IA2 en pacientes con diabetes tipo 1 está relacionada con la edad y el genotipo de HLA. Su presencia se asocia a una progresión más rápida hacia el inicio de los síntomas clínicos de la enfermedad y generalmente es el último o uno de los últimos autoanticuerpos en aparecer en la fase pre-clínica de la enfermedad. El IA2 tiene un alto valor predictivo positivo pero baja sensibilidad. Se considera que discriminan mejor la progresión de esta enfermedad que los anticuerpos anti-GAD. Su presencia está asociada a un inicio agudo de la

enfermedad. En pacientes diagnosticados recientemente, la determinación de GAD e IA2 tiene una sensibilidad cercana al 90%. En estos pacientes el dosaje de anticuerpos anti-insulina (AAI) no mejora mucho la sensibilidad. (11)

Los estudios epidemiológicos han identificado que los factores ambientales que operan temprano en la vida que parecen desencadenar el proceso inmunomediado en individuos genéticamente susceptibles. Los estudios de migración, el aumento de la incidencia en poblaciones genéticamente estables y los estudios de gemelos demuestran que los factores no genéticos juegan un papel en el desarrollo de la diabetes tipo 1. (12)

Los desencadenantes ambientales que inician la destrucción de las células beta del páncreas, siguen siendo en gran medida desconocidos. Los factores nutricionales que se han investigado incluyen la leche de vaca, la lactancia materna, el gluten de trigo y las vitaminas D y E. La evidencia sobre la introducción temprana de la leche de vaca (o los efectos protectores del consumo de leche materna) en los lactantes que contribuyen al desarrollo de la DT1 infantil es equívoca y puede depender de la susceptibilidad genética. Se ha sugerido que el momento de la introducción de cereales / gluten u otros alimentos a la dieta infantil altera el riesgo de autoinmunidad y desarrollo de DT1. El aumento en el uso de suplementos de vitamina D durante la infancia se ha asociado con un menor riesgo de la enfermedad.

El aumento del consumo materno de vitamina D durante el embarazo también se ha asociado con un menor riesgo de autoinmunidad. Se observó una asociación protectora para el alfa tocoferol sérico en relación con la DT1. A pesar de estas asociaciones intrigantes, hay poca evidencia firme de la importancia de los factores nutricionales en la etiología de la DT1. (10,12)

## **Fisiopatología**

La insulina es la principal hormona anabólica del organismo. Los alimentos ingeridos elevan inicialmente la glicemia, lo que produce secreción de insulina pancreática. La insulina actúa sobre receptores específicos a nivel de membrana de células blanco, sobre todo a nivel de tejidos como hígado, adipositos, y músculo. En estos se estimula la utilización celular y el almacenamiento de la glucosa no utilizada en forma de glucógeno, proteínas y sobre todo tejido adiposo. Cuando la elevación de la glicemia sérica postprandial no es capaz de estimular la secreción de insulina, por haber lesión de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans pancreáticas, se produce un estado catabólico, que aumenta la glucogenólisis, proteólisis y en forma muy importante, la lipólisis, que junto a la disminución en la captación celular de glucosa, produce un estado de hipoglicemia intracelular a pesar de la hiperglicemia extracelular existente, que es responsable del aumento en la osmolaridad plasmática. La lipólisis exagerada, además del signo clínico de pérdida importante de peso corporal es responsable de la producción de cuerpos cetónicos (ácido hidoxibutírico, ácido acetoacético y acetona) lo que explica inicialmente la cetosis (presencia de cuerpos cetónicos en el plasma) y posteriormente la cetoacidosis. (13)

La hipoglicemia intracelular es responsable de la secreción excesiva de hormonas contrarreguladoras las cuales tienden a elevar aún más la glicemia en el medio extracelular, entre estas el cortisol, glucagón, hormona de crecimiento y catecolaminas. Esta condición empeora la hiperglicemia existente, la hiperosmolaridad y el estado de cetoacidosis. La hiperglicemia es responsable de la diuresis osmótica, que va a producir poliuria, y pérdida de electrolitos con sed intensa (polidipsia) y deshidratación con gran pérdida de electrolitos, principalmente  $K^+$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Na^{++}$ ,  $Cl^-$  perdidos por el arrastre de la diuresis osmótica. El grado de lipólisis y proteólisis

junto a la deshidratación y acidosis explica la pérdida de peso. Se agrava con la duración de esta situación y de no ser corregida rápidamente esta condición metabólica lleva a la muerte del paciente. (12,13)

## **CLÍNICA**

El paciente típico suele acudir a urgencias después de unos cuantos días o semanas de no encontrarse bien (menos tiempo en los niños más pequeños) con una historia de poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. La polifagia suele estar ausente en el niño porque la cetonemia precoz induce anorexia. En ocasiones refiere dolor abdominal y vómitos sin que se pueda reconocer un desencadenante claro. En el caso de la cetoacidosis se presenta afebril, con afectación clara del estado general, delgado y con los ojos hundidos. Respira con la boca abierta, lo que provoca sequedad lingual intensa, la respiración es rápida y profunda, en algunos casos con claras pausas inspiratorias (respiración de Kussmaul) y el aliento es cetónico. Existe tendencia a la somnolencia pero mantiene una respuesta normal en la escala de Glasgow. La perfusión periférica no es estrictamente normal, con frialdad periférica, repleción capilar enlentecida (por la acidosis) y taquicardia, aunque suele mantener buenos pulsos, sobre todo los centrales, y una tensión arterial correcta. (13)

En muchos casos se pueden evidenciar niveles bajos o indetectables de péptido C. El péptido C es liberado durante la maduración de la proinsulina a insulina. La proinsulina madura cuando es liberada por el páncreas a la circulación sanguínea, una molécula de péptido C por cada molécula de insulina. El péptido C no tiene actividad biológica, pero parece ser necesario para mantener la integridad estructural de la insulina. El páncreas de los pacientes con diabetes de tipo 1 no

puede producir insulina y, por lo tanto, tendrán un nivel mínimo de péptido C. Estos pacientes pueden tener otras enfermedades autoinmunes, como enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, vitíligo, sprue celíaco, hepatitis autoinmune, miastenia gravis y anemia perniciosa. (13,14)

## **EVALUACIÓN INICIAL**

### **Anamnesis**

Deberemos diferenciar entre dos situaciones:

#### *1. En paciente no diagnosticado:*

- Valorar historia clínica sugestiva de diabetes tipo 1 (poliuria, polidipsia, polifagia, astenia, pérdida ponderal), duración e intensidad de los síntomas, existencia o no de un factor desencadenante previo o coincidente con la clínica actual (infección, situación de estrés) y la existencia de antecedentes familiares de diabetes u otra endocrinopatía autoinmune.

#### *2. En paciente con diagnóstico previo de diabetes tipo 1:*

- Valorar historia clínica sugestiva anteriormente citada, si ha habido descompensaciones previas, duración de los síntomas en el proceso actual, buscar siempre el factor desencadenante y preguntar sobre el actual tratamiento,

## **FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN**

Según el grado de descompensación se distinguen tres estadios sucesivos:

***Hiperglucemia simple sin cetosis:*** Cursa con poliuria, polidipsia y generalmente sin vómitos, con un estado general conservado. Puede existir cetonuria leve pero no acidosis (pH > 7,3, bicarbonato > 15 mmol/L).

***Cetoacidosis leve o moderada:*** Es la forma más frecuente de presentación del debut diabético. A la poliuria y polidipsia se añade pérdida de peso, respiración acidótica, olor a cetonas y a veces alteración de la conciencia. La hiperglucemia es elevada (> 300 mg/dl), con acidosis leve o moderada (pH de 7,3 a 7,1, bicarbonato de 10 a 15 mmol/L).

***Cetoacidosis grave:*** Cuando exista cualquiera de los siguientes puntos como acidosis intensa (pH < 7,1 o bicarbonato < 10 mmol/L), afectación intensa del estado de conciencia, signos de deshidratación intensa o shock, alteraciones electrolíticas graves, trastornos respiratorios o cardíacos. (13,14)

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento debe dividirse en dos etapas bien definidas, pero que inician juntas:

1. El tratamiento de la fase inicial que comprende el estado de cetosis o cetoacidosis y está dirigido a salvar la vida del niño y por supuesto a tratar de evitar complicaciones o secuelas permanentes.
2. Una vez obtenida la estabilización metabólica, el niño debe ubicarse en un servicio donde se pueda valorar su condición psicológica y la de su entorno y comenzar de inmediato con el proceso de educación sobre la diabetes, que comprenda el manejo, el autocontrol de la glicemia, la higiene y la aplicación de la insulina por alguna persona responsable de la familia, preferentemente la madre o padre y tan pronto como sea posible por el mismo paciente, usualmente alrededor de los 8 años.

Durante esta fase el niño y personas cercanas a él, deben aprender a reconocer los síntomas y signos de la hiper e hipoglucemia, así como las infecciones y otras afecciones intercurrentes frecuentes. Una vez estabilizado y luego de comprobar que el manejo es adecuado, estos niños serán vistos con una periodicidad de 3 a 4 veces al año por el equipo interdisciplinario, que consiste en médico endocrinólogo, nutricionista, psicóloga y oftalmólogo. (15)

Lo más actualizado en cuanto al tratamiento se encuentra que la American Diabetes Association (ADA) 2018-2019 recomienda un régimen basal bolo con múltiples dosis de insulina o infusión continua de insulina ICI Modelos predictivos y con sensor incorporado. La International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2018 recomienda un régimen basal bolo con múltiples dosis de insulina o infusión continua de insulina ICI y NICE guideline 2018 recomienda régimen basal bolo con múltiples dosis de insulina o infusión continua de insulina ICI con sensor incorporado. (15, 16)

Las insulina basales intentan simular el patrón basal, para mantener al paciente cerca de la normoglucemia en ayunas y la insulina en bolo son los requerimientos de insulina para mantener la glucosa normal después de las comidas. Idealmente cada una debe provenir de diferente tipo de insulina con su perfil de acción específico. (15)

Para insulina en basal se puede usar: insulina de acción lenta o retardada como la insulina de acción intermedia (NPH), glargina, detemir. En cuanto a los bolos se usan insulinas de acción rápida como son la regular o análogos de acción rápida como aspart y lispro.

La dosis inicial de insulina dependerá de la clínica y la presencia o no de cetonemia/uria al debut de la DT1. El rango de unidades a administrar estará entre 0,5-1,2 u/Kg/día y la insulina utilizada las primeras 24 horas será generalmente la insulina regular vía subcutánea o en infusión

continua. Una vez estabilizado la dosis necesaria de insulina variará según las características de cada sujeto. Tras las primeras horas de tratamiento y ya conseguido un ajuste aproximado de la dosis diaria, ésta se repartirá entre el 60-50% de insulina de acción prolongada o intermedia y un 40-50% de insulina de acción rápida. En algunas etapas de la vida como sucede en la adolescencia se produce un incremento de la insulino-resistencia precisándose dosis de insulina de hasta 1,5-1,6 UI/Kg para conseguir un buen control metabólico. (15, 16)

El estudio de mayor envergadura y que da los mayores datos sobre el manejo de estos niños, lo constituye el “Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT). En él se demuestra que el manejo intensivo del paciente diabético mejora el control glicémico y previene la microangiopatía, incluyendo la retinopatía, nefropatía y neuropatía. (16)

### **Metas del tratamiento**

Las metas de tratamiento para los pacientes con diabetes mellitus han cambiado en las últimas dos décadas a la luz de los resultados de los estudios clínicos controlados del DCCT, UKPDS, Kumamoto, y el estudio epidemiológico DECODE, en los cuales está ampliamente demostrada la relación de la hiperglucemia de ayuno y posprandial con el desarrollo de las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía), así como las macrovasculares (insuficiencia vascular periférica, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular). Por lo que es indispensable obtener la normalización de la glucemia y los factores de riesgo cardiovascular, para disminuir la morbimortalidad asociada a la enfermedad. La reducción del riesgo de desarrollar las complicaciones crónicas de la diabetes está en función de la disminución de los valores de hemoglobina glucosilada A1c logrados por los pacientes en las intervenciones de tratamiento intensivo. Esta determinación permite evaluar el control

glucémico de los tres meses previos, por lo cual es necesario realizarla periódicamente. Para alcanzar los objetivos de tratamiento, los pacientes deben poder ajustar por ellos mismos su tratamiento con el monitoreo diario de la glucemia de ayuno, posprandial y/o al acostarse. (15, 16, 17)

## **DIETA**

El control de la ingesta es parte fundamental del tratamiento de la diabetes tipo 1 para prevenir las complicaciones tanto agudas como crónicas de esta enfermedad. Los requerimientos nutricionales de los niños con diabetes son muy similares a los de los niños de la misma edad no diabéticos. El aporte energético ha de ser suficiente para garantizar un crecimiento adecuado. Los hidratos de carbono deben cubrir 50-55% de las calorías totales. Las grasas: 25-35% (<10% ácidos grasos saturados e insaturados trans; <10% ácidos grasos poliinsaturados; 10-20% ácidos grasos monoinsaturados, especialmente cis; <300 mg/día de colesterol) y las proteínas de 15-20% de las calorías con un aporte de fibra: 30-35 g/día (18).

## **EJERCICIO**

El ejercicio físico regular es parte integral del tratamiento de la diabetes del niño y adolescente. Se recomiendan los ejercicios aeróbicos. El ejercicio ayudará al control diario de la enfermedad ya que su práctica conlleva un descenso de la glucemia y una disminución de las necesidades de insulina por aumento de la sensibilidad a ésta. Además la práctica de deporte en el diabético, al igual que en el niño sano, colaborará en mantener un peso adecuado y en controlar a largo plazo otros factores de riesgo cardiovascular como son el perfil lipídico y la tensión arterial. (19)

## COMPLICACIONES

La preocupación más importante en el tratamiento de la diabetes es evitar las complicaciones tardías. Este problema parece haberse resuelto según el estudio DDCT con el abordaje terapéutico intensivo.

### a) Agudas:

- *Hipoglucemia*. La hipoglucemia es la complicación aguda más frecuente en la DM 1 y la exigencia de un mejor control metabólico, como medida protectora de las complicaciones crónicas de la diabetes, puede aumentar el número de episodios hipoglucémicos.
- *CAD*: La cetoacidosis diabética (CAD) se define por la combinación de cetosis (cetonemia y cetonuria), acidosis metabólica ( $EB < -5$  mEq/L) e hiperglucemia (habitualmente  $> 250$  mg/dl). Un déficit de insulina y un aumento de las hormonas de la contrarregulación (glucagón, cortisol, hormona de crecimiento y catecolaminas) son los responsables de la hiperglucemia (con glucosuria) y de la acidosis metabólica, con hiato aniónico aumentado por una producción hepática desmesurada de cuerpos cetónicos. Algunos factores desencadenantes son la falta de cumplimiento terapéutico insulínico, debut clínico, estrés, traumatismos, enfermedades intercurrentes (infección), fármacos hiperglucemiantes (corticoides). Categorización de la descompensación: valoración de la gravedad del episodio de CAD en base al grado de acidosis metabólica:

- CAD leve: pH venoso  $< 7.3$  o bicarbonato  $< 15$  mmol/L.
- CAD moderada: pH venoso  $< 7.2$  o bicarbonato  $< 10$  mmol/L.
- CAD severa: pH venoso  $< 7.1$  o bicarbonato  $< 5$  mmol/L.

Estimación del grado de deshidratación: no es correcto asumir sistemáticamente una deshidratación (DH) superior o igual a 10%. Conviene valorar por separado el grado de DH

del espacio extravascular y la del espacio intravascular, por medio de la clínica y el laboratorio. El tratamiento es la rehidratación. Inicialmente se administrará solución fisiológica o salina al 0.9%, 10 mL/kg en una hora. La reposición de líquidos se efectuará en 48 horas, pudiendo administrarse 2/3 de los líquidos en las primeras 24 horas de terapia y 1/3 en las siguientes 24 horas, o uniformemente durante los dos primeros días de rehidratación; la solución a usarse puede ser la salina al 0.45% o la fisiológica o salina al 0.9%. (20, 21)

Después de la administración de solución salina al 0.9%, 10 mL/kg/h por 1 a 2 horas, se indica un volumen de líquidos equivalente al líquido de mantenimiento más el líquido que corrija el grado de deshidratación; el total no debe exceder dos veces el líquido de mantenimiento. Se debe de aplicar la regla 4-2-1:

- 4 mL / kg / h, para los primeros 10 kg de peso.
- 2 mL / kg / h, para los siguientes 10 kg de peso (11 a 20 kg).
- 1 mL / kg / h, para cada kg por encima de los 20 kg de peso.

Cuando la glucemia del paciente baja a menos de 250 mg/dL, se inicia la administración de soluciones que contienen glucosa al 5 o al 10%.

Potasio: En promedio, el déficit de potasio en niños con CAD, es de 3 a 5 mEq/kg, aunque puede ser mayor. Una vez que se confirma la adecuada función renal, la hipokalemia se trata adicionando K, 20 a 30 mEq/h, como KCl, a la solución salina al 0.45%.

Bicarbonato: La ADA (American Diabetes Association) sugiere administrar bicarbonato a los pacientes con pH < 6.9; recomendación considerada controversial por varios autores.

Insulina: Se recomienda la infusión endovenosa continua de insulina regular, siendo la dosis estándar de 0.1 U/ kg/h; recientemente se han propuesto dosis bajas de insulina, de 0.03 a

0.05 U/kg/h, las cuales también pueden normalizar los niveles de BOHB, de manera efectiva, con menor riesgo de provocar edema cerebral. Se deben de tomar controles de laboratorio con horario: glicemia capilar cada hora y gasometría cada 2 a 4 horas. (20, 21)

El edema cerebral es la complicación más severa de la CAD; se presenta en 0.5 a 1% de los casos. La etiología es desconocida; se ha asociado con la administración de insulina en la primera hora de rehidratación, con dosis elevadas de insulina en las dos horas iniciales de tratamiento y con el descenso rápido del nivel de glucemia con la terapia con insulina. (21, 22). Las metas para el control metabólico de una cetoacidosis de muestra en la figura 1.

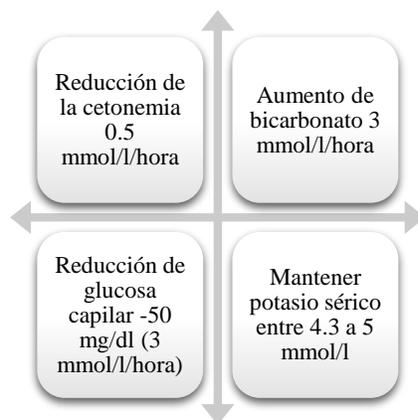


Figura 1. Objetivos metabólicos en el manejo de cetoacidosis, obtenido de Guía de práctica clínica “Diagnóstico y tratamiento de la cetoacidosis diabética en niños y adultos” SS-227-09

La mortalidad antes del descubrimiento de la insulina, la mortalidad por CAD era > 90%; actualmente es cercana al 5% en la población general; siendo < 1% en algunos países desarrollados<sup>19</sup>. La CAD presenta una mortalidad estimada del 2 a 12%, representando la causa principal de muerte en niños diabéticos. El edema cerebral es el responsable en el 60 a 90% de los casos, de la mortalidad por CAD en niños. (22)

**b) Crónicas:**

- *Retinopatía diabética:* La duración de la diabetes, el mal control metabólico y la pubertad son los factores más directamente relacionados con la progresión de la retinopatía. Anualmente en adolescentes tras dos años de evolución de la diabetes y tras cinco años en los niños prepuberales. (23)
- *Nefropatía diabética:* Un 30%-40% de las personas con diabetes desarrollarán microalbuminuria por el daño de los vasos renales. Las recomendaciones actuales incluye la determinación de microalbuminuria anual, tras dos años de diabetes en los adolescentes y tras cinco años en los prepuberales. Reducir la ingesta proteica en niños en crecimiento no es adecuado para prevenir el daño renal (23).
- *Complicaciones macrovasculares:* La enfermedad cardiovascular es la mayor causa de mortalidad en el adulto con diabetes tipo 1, sin embargo es rara su aparición por debajo de los 30 años. Deben controlarse de forma estricta todos los factores de riesgo cardiovascular en el niño diabético y en cada visita se debe realizar medición del peso y la tensión arterial, y anualmente una analítica general que incluya un perfil lipídico completo. (23, 24)

## **OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO**

Los objetivos de control glucémico deben ser individualizados, con HbA1c < 7% para toda la población pediátrica (ADA, ISPAD e IDF 2018). Los objetivos glucémicos deben ser tan próximos a la normalidad como puedan conseguirse, sin incrementar el riesgo de hipoglucemias frecuentes ni graves. Fuera del periodo de remisión parcial, el objetivo es obtener  $\geq 50\%$  de los valores de glucemia entre 70-180 mg/dl y < 10% inferiores a 70 mg/dl (25).

## **6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La diabetes mellitus tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en pacientes pediátricos. En México, el 1% de los diabéticos es tipo 1, de 5 a 10/100,000 por año. La atención primaria cuenta con las herramientas para un diagnóstico adecuado y para su tratamiento inicial, tiene un papel fundamental en el tratamiento de sus complicaciones agudas y de las enfermedades y otros procesos intercurrentes que pueden desencadenarlas. No es posible prevenir la diabetes de tipo 1 con los conocimientos que tenemos actualmente.

Tanto por su frecuencia, carácter de cronicidad, ausencia de un tratamiento curativo en la actualidad y por la existencia de complicaciones agudas y crónicas, supone un importante problema de Salud Pública a nivel mundial, que exige recursos adecuados para su manejo e investigación. A pesar de los avances en epidemiología, genética e inmunología, todavía no se ha aclarado el papel que juega cada uno de los factores (predisposición genética y factores ambientales) en el origen de la enfermedad. El conocimiento de las características epidemiológicas de la enfermedad podría ser de utilidad para orientar los estudios etiológicos y mejorar la planificación de los recursos sanitarios destinados a la misma.

## **7. JUSTIFICACIÓN**

La diabetes representa una gran carga económica para los sistemas de salud del mundo entero y la economía mundial. Esta carga se puede medir en forma de gastos médicos directos; gastos indirectos a causa de la pérdida de productividad; muertes prematuras; y los efectos deletéreos de la diabetes sobre el producto interno bruto (PIB) de los países. No siempre es fácil diagnosticarla, porque en algunas ocasiones la clínica del paciente puede confundirse con algún otro tipo de diabetes. Para hacerlo se realizan pruebas de laboratorio de anticuerpos que son relativamente complejas y no se tiene acceso fácilmente a ellas, sin embargo son muy importantes para hacer el diagnóstico confirmatorio de esta patología cuando la clínica es incierta.

No existen estimaciones mundiales separadas de la prevalencia de diabetes de tipo 1. Buena parte de lo que sabemos acerca de la incidencia de la diabetes de tipo 1 se basa en la población infantil y proviene de iniciativas colaborativas destinadas a crear registros poblacionales estandarizados de casos nuevos en el mundo, tales como el proyecto DIAMOND de la OMS. En los últimos años, la incidencia anual ha aumentado paulatinamente alrededor de un 3% en países de ingresos altos.

Al conocer el comportamiento de la enfermedad en nuestra población, nos ayudará a diagnosticarla en etapas tempranas y así evitar complicaciones a futuro.

## **8. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de diabetes mellitus tipo 1 en los pacientes atendidos en consulta externa de endocrinología del Hospital Infantil del Estado de Sonora de 2012 a 2019?

## **9. HIPÓTESIS**

Los síntomas de diabetes como poliuria, polifagia y polidipsia están presentes en el 80% de la población pediátrica.

## **10. OBJETIVOS GENERAL**

1. Describir las características clínicas de diabetes tipo 1 en pacientes atendidos en consulta de endocrinología en el Hospital Infantil del Estado de Sonora de 2012 a 2019

## **11. OBJETIVO ESPECÍFICO**

1. Describir las características sociodemográficas de la población en estudio.
2. Enlistar las características clínicas en la muestra en estudio.
3. Identificar las complicaciones en los niños muestreados en el presente estudio.
4. Identificar las características laboratoriales en los pacientes

## **12. MATERIAL Y MÉTODOS**

- a) **Tipo de estudio:** Observacional, descriptivo, serie de casos
- b) **Universo de estudio:** Pacientes con diagnóstico actual de diabetes tipo 1 desde 2012 a 2019 que acudan a control a la consulta externa de endocrinología pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora.
- c) **Sitio de estudio:** Hospital Infantil del Estado de Sonora en Hermosillo, Sonora

- d) Criterios de inclusión:** pacientes con diagnóstico actual de diabetes tipo 1 menores de 18 años de edad que acudan a control a la consulta externa de endocrinología pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora
- e) Criterios de exclusión:** pacientes que cuenten con expediente incompleto, pacientes con diagnóstico de diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young/Diabetes del adulto de inicio juvenil), pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2.
- f) Muestreo:** No probabilístico a conveniencia
- g) Descripción del estudio:** Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 desde el 2012 hasta el 2019 del Hospital Infantil del Estado de Sonora. Se capturó la información obtenida de ellos en el programa Microsoft Office Excel 2018, donde se detalló cada una de las variables buscadas. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencia y porcentaje y las variables cuantitativas se expresaron con media y desviación estándar. Al obtener todos los datos buscados se realizó un análisis estadístico con el paquete SPSS.

### 13. CUADRO 1. DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	MEDICIÓN
Sexo	Asignación del individuo de acuerdo al género	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta que se debuta con la patología	Cuantitativa continua	1. Años
Antecedentes heredofamiliares	Distribución de ciertas enfermedades en una familia	Cualitativa nominal	1. Sí 2. No
Antecedentes personales patológicos	Son las enfermedades, cirugías, traumatismos, alergias y transfusiones sanguíneas que haya recibido la gestante a lo largo de su vida.	Cualitativa nominal	1. Sí 2. No
Complicaciones	Daño a órgano secundario al mal control de la patología	Cualitativa nominal	0. No 1. Sí
Anticuerpos anti-IA2	Anticuerpos dirigidos contra una proteína transmembrana que se expresa en los gránulos secretorios de las células beta y en células neuroendocrinas.	Cualitativo nominal	0. Negativo 1. Positivo
Anticuerpos anti-GAD	Los GAD constituyen el marcador más precoz de la diabetes tipo 1 (se detectan una	Cualitativo nominal	0. Negativo 1. Positivo

	década antes de la aparición de los síntomas clínicos de la enfermedad).		
Hemoglobina glucosilada	Se refiere a un grupo de sustancias que se forman a partir de reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (HbA) y algunos azúcares presentes en la circulación sanguínea	Intervalo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menor 6%</li> <li>2. 7-8%</li> <li>3. Mayor 9%</li> </ol>
Glucemia	La glucemia es la medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo	Intervalo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menor 200mg/dL</li> <li>2. 201-400 mg/dL</li> <li>3. Mayor 401 mg/dL</li> </ol>
Signos	Es algo que se identifica durante un examen físico o en una prueba de laboratorio que indica la posibilidad de que una persona tenga una afección o enfermedad	Catórica	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguno</li> <li>1. Pérdida de peso</li> <li>2. Respiración de Kussmaul</li> </ol>
Síntomas	Alteración del organismo que pone de manifiesto la existencia de una enfermedad y sirve para determinar su naturaleza	Catórica	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguno</li> <li>1. Poliuria</li> <li>2. Polifagia</li> <li>3. Polidipsia</li> <li>4. Dolor abdominal</li> </ol>
Gravedad de cetoacidosis	Categorización de la descompensación: valoración de	Catórica	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguna</li> <li>1. Leve</li> </ol>

	la gravedad del episodio de CAD en base al grado de acidosis metabólica		2. Moderado 3. Severo
Días de estancia intrahospitalaria	Son el número total de días que se mantuvo hospitalizado el paciente desde su diagnóstico hasta su alta	Cuantitativa continua	1. Días
Péptido C	El péptido C es una sustancia producida en el páncreas, junto con la insulina.	Cualitativo nominal	0. Ninguno 1. Bajo 2. Normal 3. Alto

#### **14. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS**

Para la realización de este estudio no se contravienen los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial realizado en la ciudad de Fortaleza, Brasil en el año 2013. Este estudio no provee ningún beneficio directo para los elegidos, se mantendrá su integridad por lo que no se mencionará ningún nombre. Los datos serán manejados únicamente por el investigador. De acuerdo a la Ley General de Salud de México y con su reglamento con materia de investigación para la salud en su título II, capítulo I, artículo 17, fracción II, se considera investigación sin riesgo.

#### **CONFLICTOS BIOÉTICOS**

Ninguno.

## **PRESUPUESTO**

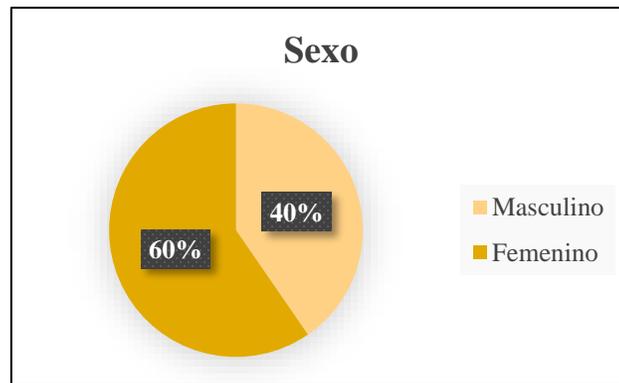
La recolección de los datos buscados será realizada por el residente de pediatría a través del expediente clínico.

## **15. RESULTADOS**

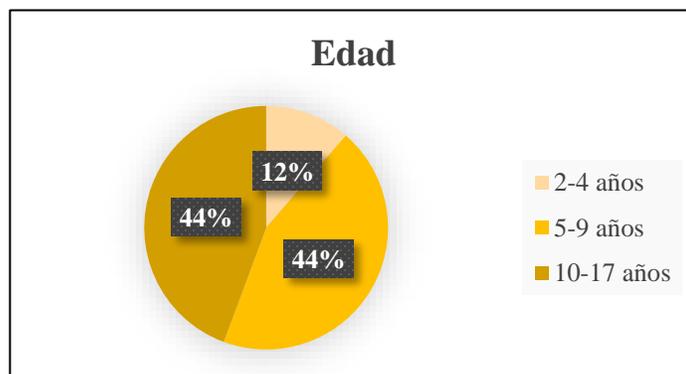
Se obtuvo del departamento de estadística un total de 173 expedientes clínicos correspondientes al diagnóstico de diabetes tipo 1 del Hospital Infantil del Estado de Sonora del 2012 a 2019. Se excluyeron de nuestra muestra 121 expedientes que no cumplían con los criterios de inclusión, ya que algunos no se encontraron en archivo clínico, presentaron otra variable de diabetes, eran mayores de 18 años actualmente o ya no llevaban su control en el hospital.

Se incluyeron en el estudio un total de 52 pacientes que cumplían con diagnóstico actual de diabetes tipo 1, cuentan con expediente clínico completo y llevan actualmente su control en la consulta externa de endocrinología pediátrica de la institución.

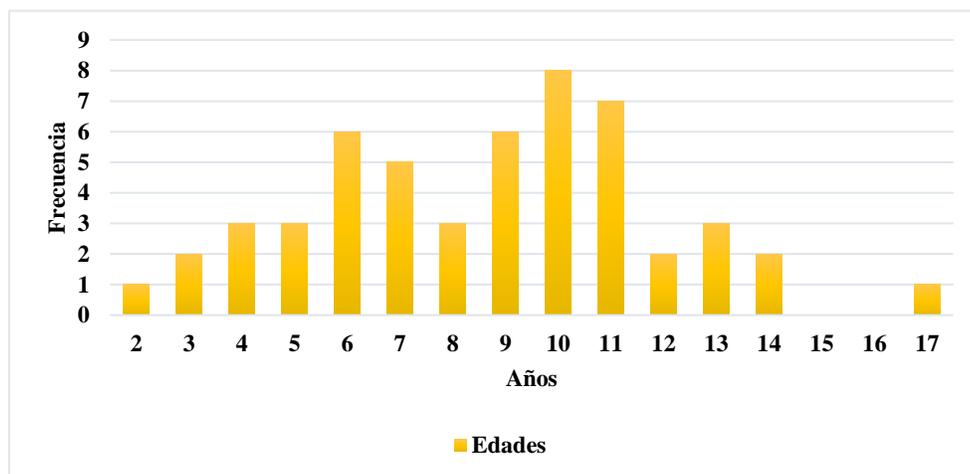
En una comparación de género se encontró mayoría en el sexo femenino con 59.6% mientras que en el sexo masculino fue de 40.4% (Gráfico 1). En cuanto al rango de edad va desde 2 años a los 17 años, se encontró la misma frecuencia en la etapa escolar y adolescencia, con un 44.2%, mientras que en etapa preescolar fue de 11.3%, la media de 8.6 años  $\pm$  3.2 (Gráfico 2). También se hace una relación por la frecuencia de la enfermedad por edad, los datos encontrados se muestra en el gráfico 3.



**Gráfico 1. Sexo de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 en el Hospital Infantil del Estado de Sonora**



**Gráfico 2. Grupos de edad al debut de la enfermedad de diabetes tipo 1 en pacientes del Hospital Infantil del Estado de Sonora.**



**Gráfico 3. Frecuencia de edades al momento del debut de la patología.**

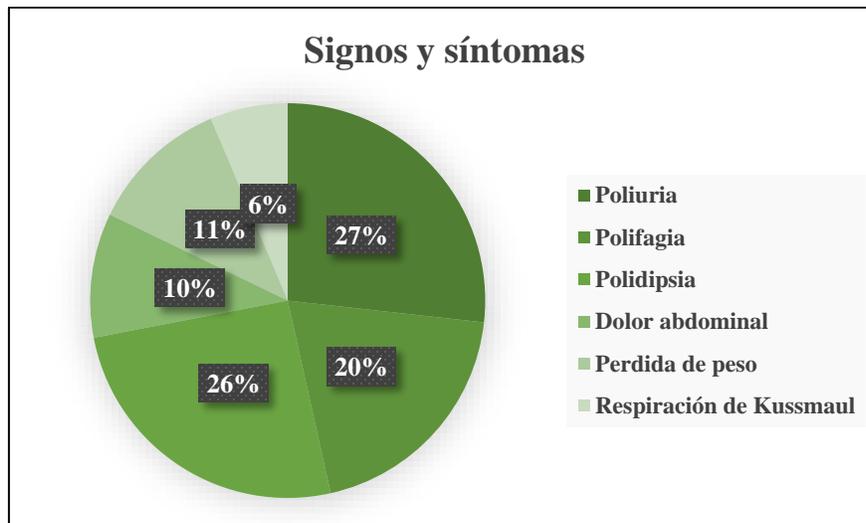
En cuanto a los antecedentes heredofamiliares, se encontró que el 23% tenían antecedente de diabetes tipo 2, 3.8% diabetes gestacional y el 73% no presentó ninguno de interés. En cuanto a los antecedentes personales patológicos el 5.7% presenta hipotiroidismo y el 94.2% se conocía previamente sano (Cuadro 2).

Antecedente heredofamiliares			Antecedentes personales patológicos		
	n	%		n	%
<b>Ninguna</b>	38	73	<b>Ninguna</b>	49	94.2
<b>Diabetes tipo 2</b>	12	23	<b>Hipotiroidismo</b>	3	5.7
<b>Diabetes gestacional</b>	2	3.8			

**Cuadro 2.** Se muestran las patologías encontradas con su frecuencia y porcentaje, donde n=52

En cuanto al cuadro clínico al momento de debut de la patología se encontraron los siguientes datos que los dividimos en signos y síntomas. Los signos que presentaron fue pérdida de peso en un 34.6%, respiración de Kussmaul con un 19.2% y el 46.2% no presentó ninguno. El síntoma de mayor frecuencia fue poliuria con un 80.8%, polifagia con 59.6%, polidipsia con 76.9%, y dolor abdominal con un 30.8%. (Gráfico 4).

De los 52 pacientes estudiados en la muestra, el 86.5% debutó con un cuadro de cetoacidosis diabética, fue severa en un 55.8%, moderado 19.2% y leve 11.5% (Cuadro 3). En cuanto a los datos de laboratorio de ingreso se encontró una media de glicemia de  $466.32 \pm 140.77$  mg/dl (Cuadro 4). El pH se obtuvo una media de  $7.09 \pm 0.18$ . Los niveles de hemoglobina glucosilada el 100% presentó mayor de 9%, se obtuvo una media de  $12.2 \pm 1.9$ . La media de estancia intrahospitalaria al debut fue de  $6.3 \pm 1.5$ .



**Gráfico 4. Frecuencia de signos y síntomas que presentaron los pacientes al diagnóstico.**

<b>Cetoacidosis diabética</b>		
	n	%
<b>Ninguno</b>	7	13.5
<b>Leve</b>	6	11.5
<b>Moderado</b>	10	19.2
<b>Severo</b>	29	55.8

**Cuadro 3. Frecuencia y severidad de la complicación cetoacidosis diabética al diagnóstico de la patología.**

<b>Glucemia</b>		
	n	%
<b>Menor 200 mg/dl</b>	0	0
<b>201-400 mg/dl</b>	16	30.7
<b>Mayor 401 mg/dl</b>	36	69.3

**Cuadro 4. Frecuencia de niveles de glucemia al debut de la patología**

Se logró obtener muestra sanguínea para la realización de anticuerpos anti-GAD a 26 pacientes, de los cuales el 84.6% fueron positivos y el 15.3% fue negativo. Así mismo, se logra realizar

anticuerpos anti-IA2 a los mismos 26 pacientes, de los cuales el 84.6% fue positivo y el 15.3% fue negativo (Cuadro 5). Del estudio muestreado se tomaron niveles de péptido C a 32 pacientes, de los cuales el 68.7% presentó un resultado por debajo de rango normal y el 31.3% se mantuvo en rangos normales (Cuadro 6).

La muestra fue de 52 pacientes, ninguno presenta alguna complicación microvascular, macrovascular o alguna neuropatía diabética por el momento. Sin embargo se encontró que 6 pacientes que corresponde al 11.5% se encuentran con diagnóstico de depresión. El tratamiento actual el 100% se basa en esquema basal-bolo y son manejados en conjunto multidisciplinario con otras especialidades.

	Anticuerpos anti-GAD*		Anticuerpos anti-IA2**	
	n	%	n	%
Positivo	22	84.6	22	84.6
Negativo	4	15.3	4	15.3

**Cuadro 5. Resultados de laboratorio obtenidos donde n=26. Se muestra la frecuencia y el porcentaje.**

**(Anti-GAD: anti glutamato decarboxilasa\*) (Anti-IA2: Anti islotes de Langerhans\*\*)**

Péptido C		
	n	%
Bajo	22	68.7
Normal	10	31.3
Alto	0	0

**Cuadro 6. Resultados de laboratorios correspondientes a péptido C, donde n=32. Se muestra la frecuencia y porcentaje**

## 16. DISCUSIÓN

A lo largo de estos años se han detectado muchos casos de diabetes tipo 1. Las características encontradas en el estudio coinciden con las de estudios anteriores y con la literatura. Los pacientes que actualmente acuden a control a la consulta externa de endocrinología pediátrica del HIES son 52, la mayoría de ellos, en un 86.5% debutó con un cuadro de cetoacidosis diabética y de estos el 55.8% fue un cuadro severo. Muy similar a los resultados que se encontraron en otros estudios (9,10). Esto nos dice que los pacientes inician con los síntomas que son los previamente comentados y muchas veces pueden pasar desapercibidos, no se les da la importancia necesaria o dejan pasar el tiempo pensando que es algo normal, que es parte del crecimiento del paciente y cuando llegan a buscar ayuda médica ya es un cuadro complicado. Se debe de educar a la población sobre esta enfermedad y a los médicos de primer contacto, para lograr detectar a estos pacientes en etapas iniciales e iniciarse el tratamiento adecuado, tratando de evitar la progresión y llegar a presentar alguna complicación.

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune, lo que nos dice que se ve involucrado un proceso inmunológico en la gran mayoría de los casos. Se sabe que las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en mujeres, sin embargo no se ve una diferencia muy marcada en nuestro estudio y comparado con otros estudios el (9, 10) donde el resultado es muy similar, por lo tanto esta patología puede afectar tanto a mujeres como a hombres. El grupo etario más afectado fue en la edad escolar como se menciona en la literatura (1, 2, 3). No se sabe a ciencia cierta porque afecta más en etapa escolar, alrededor de los 10-11 años, pudiera pensarse que los cambios hormonales y la transición a la adolescencia estuvieran involucrados.

En cuanto a los signos y síntomas el de mayor frecuencia fue poliuria en un 80.8%, dato muy similar a otros estudios realizados en otros países (9,10).

Los estudios de laboratorio encontramos que la media de pH fue de  $7.09 \pm 0.18$ , esto confirmado con lo anteriormente comentado, donde la mayoría de los pacientes debutaron con un cuadro de cetoacidosis. Presenta una diferencia importante a otros estudios (9,10) los cuales fueron realizados en otros países. Se podría decir que acuden a recibir atención más tempranamente en países de primer mundo, donde se tiene más información respecto a la enfermedad.

De los 26 pacientes que se solicitaron anticuerpos anti-GAD y anticuerpos anti-IA2 el 84.2% fueron positivos, lo que nos confirma la presencia de un proceso inmunológico donde se ven afectadas en su totalidad las células beta del páncreas. El estudio de estos anticuerpos es algo relativamente nuevo y no se tiene fácil acceso a ellos en todas las instituciones públicas. Otro parámetro de laboratorio que se tomó a unos pacientes fue péptido C, éste no es una prueba diagnóstica de la patología, sin embargo, suele ser útil para descartar otras variedades de diabetes. El péptido C es excretado en cantidades similares a la insulina, por lo que se espera que este disminuido o indetectable en los pacientes con diabetes tipo 1. En nuestro estudio se encontró bajo en el 68.7%. (10,17)

En momento que acuda un paciente con una clínica compatible se debería de mandar a hacer estos anticuerpos previamente mencionados, ya que están presentes desde etapas tempranas de la enfermedad. Si se tuviera acceso a ellos, se pudiera iniciar tratamiento antes de presentar alguna complicación y llevar un control más adecuado de los pacientes.

Sé sabe que muchos factores se ven involucrados para el desarrollo de esta enfermedad. Primero que nada se debe de tener susceptibilidad genética y posteriormente otro factor que lo desencadene, en la literatura se menciona que un proceso infeccioso o estrés juegan un papel importante (6, 7, 11, 12, 13).

El tratamiento es multidisciplinario, debe de ser tratado por un médico endocrinólogo pediatra, quien va a derivar al paciente a sus consultas con otros especialistas para evitar complicaciones a largo plazo. En nuestro estudio no se encontró ninguna complicación micro o macrovascular como era de esperarse, ya que dichas patologías se presentan con los años de evolución de la enfermedad y el mal control de la misma (22, 23). Llama la atención que en 6 pacientes se encontró el diagnóstico de depresión, esto a consecuencia de la misma enfermedad, ya que la mayoría son adolescentes y muchas veces no es fácil adaptarse a los cuidados y medidas higiénico-dietéticas que deben de seguir. Sería muy interesante la realización de un estudio de investigación sobre cómo afecta esta enfermedad en la calidad de vida y salud mental de los pacientes. A todos los pacientes se les inicia tratamiento como lo recomiendan las últimas guías del ISPAD 2018 (12), el ajuste y dosis de insulina se van modificando conforme el monitoreo del paciente. No hay una dosis definitiva ni establecida de insulina.

Actualmente y gracias a la tecnología se cuenta con dispositivos avanzados que ayudan a la aplicación de la insulina, evitando las inyecciones constantes y con la monitorización continua de los niveles de glucosa, los cuales se trasladan a una aplicación desde tu celular. Sin embargo todo este nuevo y maravilloso equipo no está al alcance de todas las personas, ya que por ser nuevos sus costos son aún elevados. Sin embargo, con el paso de los años se espera que el sector

salud cuente con ellos y puedan usarlos todos los pacientes, así facilitaría el tratamiento, monitoreo y calidad de vida de todos los pacientes, hasta podrían llegar a disminuir las complicaciones a consecuencia de la patología.

Debemos de continuar haciendo énfasis en un diagnóstico oportuno o que se pudieran realizar a los pacientes con algún antecedente relevante los estudios de genética, ya que se sabe que a menor edad (antes de los 10 años), se debute con la patología, la expectativa de vida disminuye considerablemente, ya que tienen un riesgo de hasta 30 veces más alto de presentar una enfermedad cardiovascular en comparación con los debutantes de mayor edad (26).

## **17. CONCLUSIONES**

Es la primera revisión de este tipo que se realiza en nuestra región. Con ella podemos ver el comportamiento de diabetes tipo 1, sus características clínicas, de laboratorio y epidemiológicas que presentan los pacientes y que cada vez es más frecuente su diagnóstico.

El diagnóstico es usualmente sencillo; lo más importante es la difusión del conocimiento sobre la existencia de esta entidad, para que la familia y sobre todo el equipo médico de atención primaria, piensen en ella y puedan rápidamente buscar ayuda. También es fundamental realizar el diagnóstico a tiempo, a fin de corregir los efectos metabólicos severos que este trastorno presenta y evitar las complicaciones que son de rápida evolución, pues por su complejidad comprometen la vida del paciente. Aún nos falta mucho en este camino, pero con el paso del tiempo y con los avances de la tecnología se pueden mejorar las estadísticas de estos pacientes. En México no se cuentan con registros oficiales sobre la incidencia anual de la patología y lamentablemente no pertenecemos al proyecto DIAMOND de la OMS.

## 18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MESES									
Actividad	Junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019	Sep. 2019	Octubre 2019	Nov. 2019	Dic. 2019	Enero 2020	Febrero 2020
Elegir tema	✓								
Búsqueda bibliográfica		✓	✓						
Realizar marco teórico		✓	✓	✓					
Completar protocolo				✓	✓				
Recolección de muestra					✓	✓	✓	✓	
Análisis									✓
Resultados									✓

## 19. ANEXOS

### INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

Sexo	Edad	AHF	APP	Comp.	Signos	Sínt.	Glucemia	CAD	Pep. C	Días de EIH	HbA1c	Ac. Anti- GAD	Ac. Anti- IA2

## 20. BIBLIOGRAFIA

1. Iglesias González R., Barutell Rubio L., Sara Artola Menéndez, Serrano Martín R. (2014) Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. *Diabetes Práctica*; 05,1-24.
2. García García E. (2017) Actualización en diabetes tipo 1. *Asociación Española de Pediatría. Curso de Actualización Pediatría*; 3, 397-403.
3. Jane L. Chiang, M. Sue Kirkman, Lori M.B. Laffel, and Anne L. Peters. (2015) Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. *American Diabetes Association*. 2034-2056
4. Cepedano Dans A., Barreiro Conde J., Pombo Arias M. (2005). Grupo de Diabetes Infantil de Galicia. Incidencia y características clínicas de diabetes mellitus tipo 1 en niños de Galicia (España, 2001-2002). *An Pediatr (Barc)*; 62(2):123-7.
5. Bahillo Curieses MP, Hermoso López F, García Fernández JA, Ochoa Sangrador C, Rodrigo Palacios J, De la Torre Santos S y col. (2006). Epidemiología de la Diabetes tipo 1 en menores de 15 años en las Provincias de Castilla y León. *Anales de Pediatría*; 65(1):15-21.
6. Mayer-Davis, E., Kahkoska, A., Jefferies, C., Dabelea, D., Balde, N., Gong, C., Aschner, P. and Craig, M., (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 19, pp.7-19.
7. Sperling M. (2017). *Pediatric Endocrinology Diabetes*, Elsevier Science; 10, 374-421.
8. Adaptado de American Diabetes Association. *Standars of Medical Care in Diabetes - 2019*. *Diabetes Care*; 38:s1-s2.

9. María Laura Bertholt, Esther Maldonado Ruiz, Sara De La Torre Santos. (2012). 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. *Revista Española Endocrinología Pediátrica*. 3;1, 52-55
10. Francisca Salas P., José Luis Santos M. y Francisco Pérez B (2016). Genética de la Diabetes mellitus tipo 1. *Revista Chilena de Endocrinología diabetes*; 6 (1): 15-22
11. Mejía-León, M. E., Ruiz-Dyck, K. M., & Calderón de la Barca, A. M. (2015). HLA-DQ genetic risk gradient for type 1 diabetes and celiac disease in northwestern Mexico. *Revista de gastroenterología de México*, 80(2), 135–143
12. Codner, E., Acerini, C., Craig, M., Hofer, S. and Maahs, D., 2018. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: What is new in diabetes care? *Pediatric Diabetes*, 19, pp.5-6.
13. Massimo Pietropaolo, MD. (2018). Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. In: UpToDate, Basow, DS (Ed). UpToDate, Waltham, MA
14. Calvo Ferrer J., López García F., Rodríguez Rigual M. (2017). Diabetes mellitus tipo 1 tratamiento seguimiento complicaciones agudas. *Sociedad Española de Endocrinología*. 23; 1-29
15. Danne, T., Phillip, M., Buckingham, B., Jarosz-Chobot, P., Saboo, B., Urakami, T., Battelino, T., Hanas, R. and Codner, E., (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 19, pp.115-135.

16. Kuri Morales P., Álvarez Lucas C., Lavalle González F., González Bárcena D. (2015) Uso de insulinas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. *Revista Mexicana de Cardiología*. 18 (2): 57-86
17. Levy-Marchal C, Patterson Cc, Green A. (2001) Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia*; 44(Suppl. 3): B75–B80.
18. Smart, C., Annan, F., Higgins, L., Jelleryd, E., Lopez, M. and Acerini, C., (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 19, pp.136-154.
19. Adolfsson, P., Riddell, M., Taplin, C., Davis, E., Fournier, P., Annan, F., Scaramuzza, A., Hasnani, D. and Hofer, S., (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 19, pp.205-226.
20. Hayes Dorado, J. (2015). Cetoacidosis diabética: evaluación y tratamiento, de *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría* 54 (1): 18 – 23
21. Wolfsdorf, J., Glaser, N., Agus, M., Fritsch, M., Hanas, R., Rewers, A., Sperling, M. and Codner, E., (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*, 19, pp.155-177.
22. *Nursing Children and Young People*, (2017). Long-term complications of type 1 diabetes in children. 29(10), pp.14-14.

23. Donaghue, K., Marcovecchio, M., Wadwa, R., (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 19, pp.262-274.
24. Medina-Bravo P, Medina-Urrutia A, Juarez-Rojas JG, Cardoso-Saldana G (2013) Glycemic control and high-density lipoprotein characteristics in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 14: 399–406.
25. DiMeglio, L., Acerini, C. and Craig, M., (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 19, pp.105-114.
26. Basina, M. and Maahs, D., (2018). Age at type 1 diabetes onset: a new risk factor and call for focused treatment. *The Lancet*, 392(10146), pp.453-454.

<b>Datos del alumno</b>	
Autor	Dra. Carolina Santillanes López
Teléfono	6671185070
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Medicina
Número de cuenta	518210890
Datos del director de tesis	Dra. Cynthia Bueno Castro
<b>Datos de la tesis</b>	
Título	Características clínicas y epidemiológicas de diabetes tipo 1 en pacientes del Hospital Infantil del Estado de Sonora de 2012 a 2019
Palabras clave	Diabetes tipo 1, infancia, insulina, genética, cetoacidosis diabética, dieta, ejercicio
Número de páginas	43