



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

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**

**FRECUENCIA DE ANTICUERPOS IGA
ANTITRANSGLUTAMINASA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA DE DIABETES TIPO 1 DE
LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL
DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE
OCCIDENTE**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dr. Jesus López Soto

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Ana Laura López Beltrán

CODIRECTOR DE TESIS:

Dra. Rosa Ortega Cortés

Ciudad de México, 2023



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.



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



DIRECCIÓN DE OPERACIÓN Y EVALUACIÓN
Unidad de Comunicación Social

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

R-2022-1302-062

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO.

DR. JESÚS LÓPEZ SOTO

“FRECUENCIA DE ANTICUERPOS IGA ANTITRANSGLUTAMINASA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA DE DIABETES TIPO 1 DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE.”

DIRECTOR DE TESIS

DRA. ANA LAURA LÓPEZ BELTRÁN

JEFA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DRA. ROSA ORTEGA CORTÉS

Agradecimientos:

"No entres dócilmente en esa noche quieta.

La vejez debería delirar y arder cuando se cierra el día;

Rabia, rabia, contra la agonía de la luz."

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

Alumno:

Dr. Jesus Lopez Soto

Residente de Endocrinología Pediátrica UMAE Hospital de Pediatría, CMNO. Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matrícula: 99198440

Teléfono: 9512446721

Correo electrónico: lopezsotojesus21@gmail.com

Director de tesis:

Dra. Ana Laura López Beltrán.

MNF Endocrinóloga Pediatra. UMAE Hospital de Pediatría, CMNO Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matrícula: 99262923.

Teléfono: 331605203.

Correo electrónico: analau78@hotmail.com

Co-director de tesis:

Dra. Rosa Ortega Cortés

MNF Pediatra, Doctorado en Ciencias Médicas. UMAE Hospital de Pediatría, CMNO. Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia. CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matrícula: 9951873

Teléfono: 3333991658.

Correo electrónico: drarosyortegac@hotmail.com

Índice

Resumen	1
Marco teórico	3
Antecedentes	14
Planteamiento del problema	16
Justificación	17
Objetivos	19
Hipótesis	20
Material y métodos	21
• Tipo y diseño:.....	21
• Universo de estudio:	21
• Temporalidad:	21
• Calculo muestral:.....	21
• Criterios de selección:.....	22
• Variables del estudio:.....	22
• Definición de variables:.....	22
• Operacionalización de las variables:	22
• Desarrollo del estudio y procedimientos:	27
• Análisis estadístico:.....	27
Aspectos Éticos	29
Resultados	33
Discusión	38
Conclusión	41
Recomendaciones	42
Recursos, financiamiento y factibilidad	43
Referencias bibliográficas	44
Anexos	50
Anexo 1. Hoja de recolección de datos.	50
Anexo 2. Consentimiento Informado.....	52
Anexo 3. Carta de confidencialidad.....	55

Abreviaturas

CTG: Carga de tolerancia a la glucosa

HbA1c : Hemoglobina glucosilada

DM1: Diabetes tipo 1

EC: Enfermedad celíaca

IMC: índice de masa corporal

HLA: Antígeno leucocitario humano

IFN- γ : interferón gamma

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

IgA: Inmunoglobulina A

IgG: Inmunoglobulina G

IC: intervalo de confianza

EMA: Anticuerpos antiendomiso

tTG: anti-transglutaminasa tisular

tTG-IgA: Inmunoglobulina A anti-transglutaminasa tisular

tTG-IgG: Inmunoglobulina G anti-transglutaminasa tisular

DGP: péptido de gliadina desamidado

DE: desviación estándar

LSN: Límite superior normal

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

Resumen

Introducción: Los niños y adolescentes con DM1 tienen un mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes, más comúnmente tiroiditis autoinmune y enfermedad celíaca. Aproximadamente el 5% de los pacientes con DM1 desarrollarán la enfermedad celíaca diagnosticada a través de biopsia del intestino delgado, y entre el 5 a 10% tendrán anticuerpos antiendomisiales o anticuerpos transglutaminasa tisular. La prueba inicial en la evaluación de la EC debe ser la prueba de anticuerpos anti-tTG por su alta sensibilidad y especificidad así como por su amplia disponibilidad.

Objetivo general:

Determinar la frecuencia anticuerpos IgA antitransglutaminasa en pacientes pediátricos de la clínica de diabetes tipo 1 de la unidad médica de alta especialidad hospital de pediatría del centro médico nacional de occidente.

Material y métodos: Se estudiaron a 118 pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de diabetes tipo 1 que son atendidos en el servicio de endocrinología pediátrica. Se analizaron variables sociodemográficas (edad, sexo), antropométricas (IMC y velocidad de crecimiento), estudios de laboratorios (Hb1Ac), así como la variable a estudiar anticuerpos IgA antitransglutaminasa. Un valor por encima del valor de referencia de los laboratorios se considero positivo y fue enviado al servicio de gastroenterología pediátrica para continuar su abordaje diagnóstico. Se analizaron los datos mediante estadística descriptiva con media y DE o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos para variables cuantitativas. Las variables cualitativas se analizarán con frecuencias y porcentajes.

Resultados: Se encontraron en pacientes con DM tipo 1 adscritos al servicio de endocrinología de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO un tamizaje positivo del 1.6% para enfermedad celíaca a través de anticuerpos IgA antitransglutaminasa. La presencia de talla baja se identificó en 6 pacientes (6%) de acuerdo a la DE para la edad y sexo

Conclusión: Se demuestra una frecuencia menor de lo reportado en la bibliografía (1.6 vs 10%) en el tamizaje para enfermedad celíaca en pacientes con DM1 por lo que es necesario realizar más estudios en la población mexicana para determinar la afección real de esta condición y la rentabilidad de la misma al ser una entidad con mínimo impacto en la calidad de vida.

Marco teórico

GENERALIDADES

El término diabetes mellitus describe un trastorno metabólico complejo caracterizado por hiperglucemia crónica que resulta de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambos. La secreción inadecuada de insulina y/o la disminución de las respuestas tisulares a la insulina en las complejas vías de acción de la hormona dan como resultado una acción deficiente de la insulina en los tejidos diana, lo que conduce a anomalías en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas.

Si bien la etiología de la diabetes es heterogénea, la mayoría de los casos de diabetes se pueden clasificar en dos categorías etiopatogénicas amplias (que se analizan más adelante con mayor detalle): diabetes tipo 1, que se caracteriza principalmente por deficiencia en la secreción de insulina; o diabetes tipo 2, que resulta de una combinación de resistencia a la acción de la insulina, así como una respuesta secretora de insulina compensatoria inadecuada para el grado de resistencia a la insulina. ⁽¹⁾

La diabetes tipo 1 se caracteriza por cuatro etapas:

Etapa 1. Múltiples anticuerpos contra los islotes, glucosa en sangre normal y presintomático.

Etapa 2. Múltiples anticuerpos contra los islotes, aumento de la glucosa en sangre y presintomático.

Etapa 3. Autoinmunidad de los islotes, glucosa en sangre elevada y sintomática.

Etapa 4. Diabetes tipo 1 de larga evolución. ⁽²⁾

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios de diagnóstico para la diabetes se basan en mediciones de glucosa en sangre y la presencia o ausencia de síntomas. Se pueden utilizar diferentes métodos para diagnosticar la diabetes y, en ausencia de hiperglucemia inequívoca, se debe confirmar el diagnóstico:

1. Síntomas clásicos de diabetes o crisis hiperglucémica, con concentración de glucosa plasmática $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL).
2. Glucosa plasmática en ayunas $\geq 7,0$ mmol/L (≥ 126 mg/dL). El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 hr.
3. Glucosa $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) después de la carga a las dos horas durante una CTG
4. HbA1c $\geq 6,5$ % ⁽¹⁾

El tratamiento con insulina debe iniciarse lo antes posible después del diagnóstico para prevenir la descompensación metabólica y la cetoacidosis diabética. Los regímenes intensivos de insulina administrados mediante combinaciones de múltiples inyecciones diarias o terapia de bomba con sustitución diferencial de insulina basal y prandial con el objetivo de tener un control metabólico óptimo se han convertido en el estándar de oro para todos los grupos de edad en diabetología pediátrica. La terapia con insulina debe ser individualizada para cada paciente con el fin de lograr un control metabólico óptimo. Las mejoras en el control de la glucemia mediante el tratamiento intensivo con insulina reducen los riesgos de complicaciones agudas y a largo plazo ⁽³⁾.

Dentro del seguimiento el ensayo HbA1c proporciona una medida objetiva a largo plazo de la glucemia y revolucionó el control de la diabetes, ya que refleja la glucemia durante las 4 a 12 semanas anteriores, ponderado hacia las 4 semanas más recientes. Los objetivos para niños, adolescentes y adultos jóvenes (≤ 25 años) con diabetes tipo 1 deben individualizarse. Se recomienda un objetivo de 53 mmol/mol (7,0 %) para las personas que tienen acceso a insulinas análogas, tecnología avanzada de administración de insulina. Los objetivos de HbA1c más altos, < 58 mmol/mol (7,5 %), son apropiados para la mayoría de las personas en los siguientes contextos: incapacidad para articular síntomas de hipoglucemia, conciencia de hipoglucemia, antecedentes de hipoglucemia grave y falta de recursos, entornos limitados⁽⁴⁾

Los niños y adolescentes con DM1 tienen un mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes, más comúnmente tiroiditis autoinmune y enfermedad celíaca. Otras afecciones autoinmunes que se diagnostican con mayor frecuencia en pacientes con diabetes tipo 1 incluyen insuficiencia suprarrenal primaria, enfermedad vascular del colágeno (p. ej., artritis reumatoide, lupus, psoriasis, esclerodermia), otras enfermedades gastrointestinales (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad autoinmune). hepatitis, gastritis autoinmune) y enfermedades de la piel (p. ej., vitiligo, esclerodermia).⁽⁵⁾

ENFERMEDAD CELIACA EN DIABETES MELLITUS TIPO 1

Un estudio del Reino Unido informó que casi una cuarta parte de los pacientes con DM1 menores de 21 años tienen uno o más anticuerpos específicos de otros órganos⁽⁶⁾. Como ocurre con la autoinmunidad en general, las mujeres tienen un mayor riesgo de contraer múltiples autoanticuerpos.

Epidemiología: aproximadamente el 5 por ciento de los pacientes con DM1 desarrollarán la enfermedad celíaca (enteropatía sensible al gluten), diagnosticada mediante una muestra positiva de biopsia del intestino delgado, y entre el 5 y el 10 por ciento tienen anticuerpos antiendomisiales⁽⁷⁾ o anticuerpos transglutaminasa tisular^(8,9).

La mayoría de los casos de enfermedad celíaca (hasta el 79 por ciento en un estudio) se diagnostican dentro de los cinco años posteriores al inicio de la diabetes, 40 % sujetos dentro de 1 año y el 55 % dentro de 2 años⁽¹⁰⁾.

Estas tasas de prevalencia parecen ser las mismas en los Estados Unidos, Europa, Canadá y Asia, aunque un estudio de Suecia ha informado de una tasa de prevalencia más alta del 9%⁽¹¹⁾. En el estudio sueco, el 62 por ciento de los diagnosticados con enfermedad celíaca después de la aparición de DM1 tenían anticuerpos específicos para celíacos positivos dentro de los 24 meses posteriores al diagnóstico de DM1 . Un estudio también informó una mayor incidencia acumulada de enfermedad celíaca en cinco años en Finlandia en comparación con la vecina Estonia (0,77 frente a 0,27 por ciento), No se observaron diferencias en la duración de la lactancia o la edad de

introducción del cereal entre los niños con EC y los niños control. Las infecciones secuenciales en etapas tempranas de la vida pueden aumentar el riesgo de desarrollar EC, aunque no se descartó por completo que se trate de un hallazgo fortuito.⁽¹²⁾

FACTORES DE RIESGO

Un estudio mostró una alta prevalencia (6,8%) de enfermedad celíaca confirmada por biopsia en una gran cohorte italiana de niños y adolescentes con diabetes tipo 1. Además, proporcionó la primera evidencia de que la edad de inicio de la diabetes tipo 1 se asocia negativamente con el riesgo de enfermedad celíaca, incluso después de ajustar posibles factores de confusión como la edad real, el sexo y la presencia de trastornos de la tiroides. De hecho, se evidenció un riesgo tres veces mayor de enfermedad celíaca en los niños de 4 años de edad al inicio de la diabetes que en los de 9 años de edad.⁽¹³⁾

En un análisis multicéntrico alemán-austríaco, encontramos una alta frecuencia de detección de enfermedades autoinmunes asociadas en niños y adolescentes con DM1: el 55 % de los pacientes han sido evaluados al menos una vez para EC y el 62 % de los pacientes han sido evaluados para anticuerpos tiroideos.⁽¹⁴⁾

Los pacientes con anticuerpos positivos eran significativamente más jóvenes al inicio de la diabetes (7,5 años en comparación con 8,1 años) y tenían una duración significativamente mayor de la diabetes (5,5 en comparación con 4,9 años). No se encontró diferencia entre pacientes con anticuerpos positivos y anticuerpos negativos en cuanto a sexo, edad, dosis de insulina, HbA1c, IMC o eventos hipoglucémicos.⁽¹⁵⁾

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

Una susceptibilidad genética tanto a la diabetes tipo 1 como a la enfermedad celíaca comparte alelos comunes. Estos datos sugieren que los mecanismos biológicos comunes, como el daño tisular relacionado con la autoinmunidad y la intolerancia a los antígenos dietéticos, pueden ser características etiológicas de ambas enfermedades.⁽¹⁶⁾

Los haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) -DR3-DQ2 y DR4-DQ8 están asociados con un mayor riesgo de estos trastornos, mientras que los alelos DQB1 * 06: 02 y DRB1 * 04 son protectores.^(17,18)

GENERALIDADES INMUNOLÓGICAS DE LA CELIAQUÍA Y DIABETES MELLITUS TIPO 1

El gluten es una molécula compleja compuesta de gliadina y gluteninas, ambas tóxicas para los pacientes celíacos. Los péptidos derivados de la gliadina son resistentes a la degradación por proteasas, lo que les permite permanecer intactos en el lumen intestinal después de la ingestión. Esto genera la activación de neutrófilos, macrófagos y la liberación de citoquinas proinflamatorias a causa de la activación de las células inmunes en la lámina propia del intestino. Se da el reclutamiento de linfocitos T cooperadores, entre ellos los T CD4+ 1 (Th1) y T CD4+ 17 (Th17) como parte de la respuesta adaptativa, estimulada por la presentación de antígenos en el contexto de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad que expresan alelos DQ2 y DQ8 (HLA DQ2 y HLA DQ8)

La anterior activación de células T desencadena un aumento simultáneo de citoquinas, tales como interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-15 (IL-15), IL-17, IL-18, entre otras. Esto genera activación de linfocitos intraepiteliales y aumento de la permeabilidad intestinal, lo cual conduce a una alteración profunda del tejido y propicia la aparición de inflamación. Estas interacciones antígeno-específicas son las que determinan la producción de anticuerpos (IgA e IgG) contra gliadina y la enzima transglutaminasa tisular^(19,20).

Con respecto a la transglutaminasa tisular (transglutaminasa 2), es una enzima producida principalmente por células endoteliales, fibroblásticas e inflamatorias, la cual se encarga de desaminar ciertos residuos de glutamina en los péptidos de gluten o se entrecruza con estos péptidos para formar, desde el punto de vista inmunológico, un complejo hapteno-portador. Los péptidos de gluten desaminados se presentan en el contexto del HLA DQ2 o HLA DQ8, mencionados anteriormente.

Estos complejos son de especial importancia ya que interactúan en conjunto con la predisposición genética para provocar la respuesta de células T específicas contra el gluten desaminado. Aunque la predisposición genética es necesaria, no es suficiente para desarrollar la enfermedad, por lo que también existen otros cofactores que promueven la manifestación y gravedad de la EC. Entre ellos se incluyen el aumento de la permeabilidad intestinal, estímulos proinflamatorios no relacionados, como las infecciones virales, y, finalmente, predisposiciones genéticas adicionales no ligadas a HLA, como polimorfismos funcionales de genes relacionados con la inflamación. ⁽²¹⁾.

PAPEL DE LA SEROLOGÍA

Dada la alta precisión de las pruebas de anticuerpos utilizadas para el diagnóstico de la EC, se recomiendan pruebas serológicas para la detección inicial de pacientes con sospecha de EC.

Anticuerpos antitransglutaminasa

La prueba inicial en la evaluación de la EC debe ser la prueba de anticuerpos anti-tTG por su alta sensibilidad y especificidad así como por su amplia disponibilidad y el uso de un método automatizado y objetivo (inmunoensayo enzimático). Una revisión sistemática reciente con metanálisis encontró una sensibilidad del 92,8 % (95 % intervalo de confianza [IC], 90,3 %–94,8 %) y una especificidad del 97,9 % (95 % IC, 96,4 %–98,8 %). Títulos de anti-tTG IgA superiores a 10 veces el LSN predicen la presencia de lesiones vellosas con alta especificidad. ⁽²²⁾

Anticuerpos contra el endomisio

Los anticuerpos contra el endomisio reaccionan con el endomisio, el tejido conjuntivo perivascular que recubre los haces de músculo liso. Se dirigen a la transglutaminasa en tejidos como el esófago de mono o el tejido del cordón umbilical, que se utilizan como sustratos en las pruebas desarrolladas para su medición. La precisión diagnóstica de EMA IgA es muy alta, con una alta sensibilidad y especificidad. El principal inconveniente de este marcador es que se mide mediante

inmunofluorescencia indirecta, un método semicuantitativo y subjetivo que es más costoso, requiere personal experimentado y toma más tiempo que la medición de anticuerpos anti-tTG. ⁽²³⁾

Anticuerpos contra formas desaminadas de péptidos de gliadina

Los péptidos de gliadina son desaminados por la transglutaminasa tisular, lo que da como resultado un aumento significativo de su inmunogenicidad. Esto inspiró el desarrollo de métodos para la detección de anticuerpos contra el péptido de gliadina desamidado (DGP), que desde entonces han reemplazado las pruebas utilizadas anteriormente para la detección de anticuerpos contra la gliadina. Una ventaja de los anticuerpos DGP es que se detectan mediante un método objetivo, el inmunoensayo enzimático. La sensibilidad de los anticuerpos DGP IgA e IgG es del 87,8 % (IC del 95 %, 85,6 %–89,9 %) y del 94,1 % (IC del 95 %, 92,5 %–95,5 %), respectivamente.

La prueba de anticuerpos DGP IgG es útil para la evaluación de EC en pacientes con deficiencia selectiva de IgA. Sin embargo, el rendimiento es menor en comparación con los títulos positivos de IgA anti-tTG y los resultados positivos aislados de DGP pueden dar lugar a falsos positivos que aumentan la frecuencia de endoscopias innecesarias ⁽²⁴⁾.

Pruebas rápidas

Se realizan mediante inmunocromatografía, por lo que no son cuantitativos. Implican la aplicación de unas gotas de sangre capilar sobre un soporte sólido y, a medida que la sangre se difunde a través de la matriz, se hace visible una línea en la ventana de prueba si el resultado es positivo. Existen pruebas rápidas para la detección de anti-tTG tipo 2, AGA o una combinación de varios anticuerpos. Estas pruebas se han utilizado para la detección no invasiva de EC y mostraron una buena correlación con las pruebas serológicas estándar, siempre que las interprete personal debidamente capacitado. La sensibilidad y especificidad de estas pruebas es del 94,0 % (IC 95 %,

89,9 %–96,5 %) y 94,4 % (IC 95 %, 90,9 %–96,5 %) respectivamente, aunque actualmente no hay datos suficientes para respaldar su uso en la vida cotidiana ⁽²⁵⁾

Limitaciones de las pruebas serológicas

Las pruebas serológicas deben realizarse mientras el paciente continúa consumiendo gluten, ya que los títulos de anticuerpos disminuyen después del inicio de una dieta baja en gluten o sin gluten. Si un paciente estaba con una dieta restringida en gluten durante la evaluación diagnóstica, los expertos recomiendan el consumo de una dieta normal que incluya al menos 3 rebanadas de pan al día durante 1 a 3 meses para luego repetir la medición de anticuerpos anti-tTG ⁽²⁶⁾.

La evidencia también es insuficiente en cuanto a la correlación de títulos elevados de anti-tTG con la presencia de enteropatía en niños con diabetes tipo 1 (DM1). Además, se han descrito títulos elevados de anticuerpos anti-tTG en estadio 1 de DM1 con normalización espontánea de la serología de EC a títulos moderados, por lo que se recomienda la realización de una biopsia para el diagnóstico de EC en estos pacientes. ⁽²⁷⁾

CUADRO CLÍNICO

Solo una minoría de niños con DM1 y enfermedad celíaca presentan síntomas gastrointestinales de intolerancia a los alimentos, evitación de alimentos, malestar gastrointestinal y diarrea. Los hallazgos iniciales más comunes incluyen mediciones impredecibles de glucosa en sangre, episodios recurrentes de hipoglucemia, control glucémico deficiente y retraso del crecimiento debido a la absorción intestinal errática de nutrientes ⁽²⁸⁾

En un seguimiento de 5 años de un subgrupo de 9805 pacientes (183 de ellos con EC comprobada por biopsia), se encontró al año un DE de peso ligeramente menor en pacientes con EC en comparación con pacientes sin EC y DM1 sin significación estadística. La diferencia se hizo cada vez más pronunciada dentro de los 5 años de seguimiento y fue estadísticamente significativa después de 4 años ⁽²⁹⁾

Además, la mineralización ósea puede reducirse, los sujetos que dieron positivo para IgA antitransglutaminasa tenían una densidad mineral ósea lumbar significativamente más baja, en comparación con los sujetos que dieron negativo para IgA antitransglutaminasa. ⁽³⁰⁾

Los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad son más bajos en los niños con DM1 y enfermedad celíaca en el momento del diagnóstico que en aquellos sin enfermedad celíaca y aumentan después de la implementación de la dieta sin gluten. ⁽³¹⁾

No está claro si una dieta libre de gluten mejora el control glucémico en pacientes con diabetes y enfermedad celíaca. Se ha demostrado que la dieta sin gluten se asoció con una tendencia hacia un mayor índice de masa corporal y una mejora de la salud ósea, sin ningún cambio en las necesidades de insulina. ⁽³²⁾.

Otros estudios han informado de mayores variación glucémicas y un mayor requerimiento de insulina pero niveles de HbA1c sin cambios ⁽³³⁾ , así como una reducción de los episodios hipoglucémicos graves. ⁽³⁴⁾

Algunos han informado de un desequilibrio en los macronutrientes como la vitamina E, folato, calcio y potasio ⁽³⁵⁾, mientras que otros han informado niveles de folato y hemoglobina sin cambios. En un pequeño estudio, una dieta sin gluten no pareció alterar los riesgos de complicaciones crónicas de la diabetes durante la edad adulta. ⁽³⁶⁾

DETECCIÓN DE ENFERMEDAD CELÍACA

Debido a la prevalencia de la enfermedad celíaca y su posible impacto clínico en pacientes con DM1, todos los niños con DM1 deben someterse a pruebas de detección de enfermedad celíaca.

La detección de la enfermedad celíaca con niveles de anticuerpos es relevante sólo cuando el niño está expuesto al gluten en la dieta y no es relevante para aquellos que siguen una dieta libre de gluten. Los niños con DM1 deben someterse a pruebas de detección de enfermedad celíaca midiendo los anticuerpos de inmunoglobulina A contra la transglutaminasa tisular (tTG-IgA) poco después del diagnóstico de DM1. ⁽³⁷⁾

Debido a que estas pruebas se basan en anticuerpos IgA, también se debe obtener un nivel cuantitativo de IgA en suero durante el proceso de selección para asegurar que los niveles no sean falsamente bajos debido a una deficiencia de IgA. En pacientes con deficiencia de IgA, la detección se puede realizar midiendo péptidos de gliadina desamidados con inmunoglobulina G (IgG) o tTG-IgG. La prueba de HLA DQ2 / DQ8 para determinar la susceptibilidad genética a la enfermedad celíaca generalmente no es un método adecuado para detectar la enfermedad celíaca, porque la mayoría de los individuos con DM1 son portadores de estos alelos de riesgo.⁽³⁸⁾

TOMA DE BIOPSIA

Si la prueba de detección es positiva se debe derivar al paciente a un gastroenterólogo para una biopsia confirmatoria del intestino delgado. Si la biopsia del intestino delgado es compatible con enfermedad celíaca, el paciente debe seguir una dieta sin gluten. El diagnóstico se confirma mediante la resolución de los síntomas con una dieta sin gluten y una disminución de los títulos de anticuerpos.

El asesoramiento nutricional debe ser proporcionado por un dietista registrado que tenga experiencia en el cuidado de pacientes con diabetes y enfermedad celíaca. Debido a que los sustitutos de la dieta sin gluten a menudo tienen un alto contenido de carbohidratos, identificar productos sin gluten con un contenido aceptable de carbohidratos es esencial para el manejo exitoso de estos pacientes.⁽³⁷⁾

La implementación de una dieta sin gluten se asocia con una disminución de los síntomas gastrointestinales y episodios de hipoglucemia grave y un aumento de la necesidad de insulina.⁽³⁴⁾

Curiosamente, se ha informado que el desarrollo de la enfermedad celíaca en niños con DM1 tiene un impacto mínimo en la calidad de vida de estos niños⁽³⁹⁾

La verificación de los niveles de anticuerpos en niños con DM1 y enfermedad celíaca que siguen una dieta libre de gluten puede ser útil para evaluar la adherencia a esta dieta.

Para los pacientes y las familias que se muestran reacios a realizar una biopsia del intestino delgado, la orientación depende del título de anticuerpos tTG-IgA:

- Para pacientes seleccionados con niveles muy altos de tTG-IgA (> 10 veces el LSN), es razonable hacer un diagnóstico provisional de enfermedad celíaca sin biopsia intestinal. El diagnóstico se confirma si el título de anticuerpos tTG se normaliza después de instituir una dieta libre de gluten. Este enfoque se sugiere como una opción para pacientes sin DM1 que desean evitar la biopsia intestinal ⁽⁴⁰⁾ y también está respaldado por un estudio en pacientes con DM1. ⁽⁴¹⁾

- Se debe recomendar encarecidamente a los pacientes con títulos intermedios de tTG-IgA (de 3 a 10 veces el LSN) o aquellos que tienen síntomas gastrointestinales a que procedan con una biopsia intestinal en lugar de comenzar empíricamente una dieta sin gluten. Esto se debe a que las restricciones dietéticas necesarias para controlar tanto la diabetes tipo 1 como la enfermedad celíaca representan una carga sustancial de por vida. La tipificación de HLA proporciona poco valor diagnóstico adicional porque prácticamente todos los pacientes con anticuerpos tTG positivos tendrán haplotipos de HLA asociados a celíacos. ^(40,42)

Si la prueba de detección es positiva en el límite (tTG-IgA de 1 a 3 veces el LSN) y el paciente está asintomático, es razonable medir un segundo anticuerpo específico para celíacos, como anticuerpos antiendomisiales o péptido de gliadina desaminado, para ayudar a categorizar riesgo y decidir si procede a una biopsia intestinal o un seguimiento estrecho

Si la prueba de detección es negativa, los pacientes deben ser evaluados nuevamente para la enfermedad celíaca dentro de los dos años posteriores al diagnóstico y luego nuevamente después de cinco años. ⁽³⁶⁾ Las pruebas de detección más frecuentes y las pruebas de detección repetidas después de cinco años del diagnóstico son apropiadas para los niños que desarrollan síntomas que sugieren la enfermedad celíaca (síntomas gastrointestinales, crecimiento deficiente, pérdida de peso o mayor incidencia de hipoglucemia) o para aquellos que tienen un pariente de primer grado con enfermedad celíaca. enfermedad. No es necesario repetir la prueba para los niveles de IgA. ⁽³⁷⁾

Antecedentes

En 2011 Gabriel et al. Publicó un estudio que muestra un aumento de la prevalencia, del 9,2%, de anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, lo que evidencia la necesidad de continuar y ampliar el programa de cribado de la enfermedad celíaca en todos los niños con diabetes mellitus tipo 1. Los anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA son marcadores muy específicos, Sensibilidad de 82,6 % y VPN 93,5 % en el cribado de la enfermedad celíaca, pero los resultados deben confirmarse con anticuerpos IgA antiendomiso, debido al valor predictivo positivo bajo, VPP 57,1%). Los resultados obtenidos además muestran que los anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular también son marcadores de la evolución desfavorable de la asociación enfermedad celíaca-diabetes mellitus tipo 1. (43)

En 2018 Velazco-Benitez et al. publico un estudio incluidos 155 niños colombianos, 83 del sexo masculino, con edad promedio de 11 años (2-18), con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, quienes tuvieron una duración promedio de la enfermedad de 46.1 meses (0-180 meses), con promedio de un episodio de coma cetoacidótico (0-7 episodios) y con presencia del último episodio cetoacidótico promedio de 20.5 meses (0-163 meses) Los paraclínicos fueron: hemoglobina glicosilada de 9.1% (5.2-19.0%) y glicemia de 193.1 g/dL (36.1-600.0 g/dL). De los 155 niños incluidos, 13 tuvieron IgA antitransglutaminasa tisular positiva (8.4%), y a once de ellos, se les realizó endoscopia de vías digestivas altas con toma de biopsias intestinales y haplotipos HLA DQ2 y HLA DQ8 . Cuatro presentaron EC (2.6%), siete EC potencial (4.5%) y nueve HLA DQ2/DQ8 (5.8%). Los niños con diabetes mellitus tipo 1 y EC presentaron más pronto su último episodio cetoacidótico (21.5 ± 30.4 meses versus 69.5 ± 38.8 meses, $p= 0.0260$) que los niños con DM1 y EC potencial. No hubo diferencias con la antropometría ni con los paraclínicos del control glicémico. (44)

En 2020 Ladino et al publico un estudio descriptivo de corte transversal con población compuesta por niños con DM1 que asistieron al servicio de consulta externa en dos

centros de endocrinología pediátrica en Bogotá D.C., Colombia. Para detectar la presencia de tTG-IgA se aplicó el test Biocar-dTM Celiac®. Además, se indagó sobre los síntomas gastrointestinales y se realizó valoración nutricional antropométrica de los participantes. La muestra final estuvo compuesta por 45 niños con una edad promedio de 10.6 ± 4.1 años, de los cuales 53% eran varones. Ninguno de los pacientes presentó positividad cualitativa en el test aplicado para detección de IgA-TGT. Los síntomas gastrointestinales más frecuentes fueron flatulencias (48.9%) y dolor abdominal (28.9%). Solo en 3 niños (6.7%) se observó talla baja con respecto a su edad. ⁽⁴⁵⁾

Planteamiento del problema

La presencia de enfermedad celíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tiene una prevalencia mayor que en la población general según la literatura a nivel mundial, que puede condicionar un cuadro con síntomas gastrointestinales inespecíficos, repercutiendo de forma importante en el crecimiento y control de la diabetes mellitus. Ante ello, la importancia del tamizaje en diferentes momentos después del diagnóstico.

Esta relación es conocida, sin embargo, hacen falta un mayor número de estudios para determinar la afección real de esta asociación en los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1, incluidos los pacientes atendidos en nuestra unidad, por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de anticuerpos IgA antitransglutaminasa en pacientes pediátricos de la clínica de diabetes tipo 1 de la unidad médica de alta especialidad hospital de pediatría del centro médico nacional de occidente?

Justificación.

Magnitud

La diabetes tipo 1 es considerada la enfermedad endocrinológica más común, cuyas complicaciones a corto, mediano y largo plazo disminuyen el adecuado funcionamiento del individuo y la sociedad en general. Este problema afecta principalmente a la población pediátrica, donde observamos que tendrán repercusiones derivadas del mal control a largo plazo.

La enfermedad celíaca ha cobrado importancia en los últimos años, no sólo por su prevalencia asociada a diabetes tipo 1 si no que en recientes investigaciones, su asociación al descontrol glucémico la colocan como un blanco terapéutico.

Trascendencia

A pesar de lo anterior, escasean los estudios que analizan la prevalencia de la enfermedad celíaca en niños y, en forma más particular, en aquellos que padecen diabetes tipo 1.

He ahí que este proyecto fue una oportunidad para investigar y establecer la condición actual del tamizaje para enfermedad celíaca en la población con diabetes tipo 1 de nuestra unidad, con vista de evaluar la necesidad de posterior intervención en los pacientes para de esta manera contribuir a la prevención de mayores problemas a largo plazo en el adulto derivadas de la diabetes en la población infantil.

Vulnerabilidad

El objetivo de este estudio fue determinar la presencia de anticuerpos IgA antitransglutaminasa en los pacientes pertenecientes a la clínica de diabetes tipo 1 del CMNO, así como la presencia de síntomas gastro y extraintestinales, por lo que no se realizaron de primer momento medidas de intervención relacionadas con la enfermedad celíaca, realizándose derivación correspondiente a gastroenterología.

Factibilidad

El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente es una unidad de

referencia para múltiples padecimientos de la edad pediátrica, entre ellos la diabetes tipo 1. Para este grupo poblacional, el servicio de endocrinología pediátrica ofrece hasta 60 consultas mensuales según registros de años recientes, por lo que este número de pacientes es suficiente para los objetivos del proyecto.

Los anticuerpos a determinar en los pacientes están incluidos en las pruebas con que cuenta el laboratorio de la unidad, incluso de manera rutinaria, por lo que no se requiere financiamiento extra para el estudio. Finalmente la antropometría y cálculo de IMC son pruebas clínicas de rigor en el paciente con diabetes realizadas por personal capacitado para las mismas.

Objetivos

Objetivo general

- Determinar la frecuencia anticuerpos IgA antitransglutaminasa en pacientes pediátricos de la clínica de diabetes tipo 1 de la unidad médica de alta especialidad hospital de pediatría del centro médico nacional de occidente

Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes pediátricos de la clínica de diabetes tipo 1 de la unidad médica de alta especialidad hospital de pediatría del centro médico nacional de occidente
- Establecer las características antropométricas en pacientes pediátricos de la clínica de diabetes tipo 1 de la unidad médica de alta especialidad hospital de pediatría del centro médico nacional de occidente
- Indicar el grado de control glucémico a través de hemoglobina glucosilada en pacientes pediátricos de la clínica de diabetes tipo 1 de la unidad médica de alta especialidad hospital de pediatría del centro médico nacional de occidente
- Determinar la presencia de sintomatología gastrointestinal en pacientes pediátricos con IgA antitransglutaminasa positivos de la clínica de diabetes tipo 1 de la unidad médica de alta especialidad hospital de pediatría del centro médico nacional de occidente

Hipótesis

Hipótesis nula

- ❖ Existe una frecuencia menor al 10% de anticuerpos antitransglutaminasa IgA en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 de la unidad médica de alta especialidad hospital de pediatría del centro médico nacional de occidente

Hipótesis alterna

- ❖ Existe una frecuencia mayor al 10% de anticuerpos antitransglutaminasa IgA en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 de la unidad médica de alta especialidad hospital de pediatría del centro médico nacional de occidente

Material y métodos.

- Tipo y diseño:
Estudio transversal descriptivo.
- Universo de estudio:
Pacientes pediátricos de la clínica de diabetes tipo 1 que acudan a la consulta externa de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, del IMSS.
- Temporalidad:
Pacientes pediátricos de 1 a 18 años de edad con diagnóstico de diabetes tipo 1, según los criterios establecidos por ISPAD que acudan a la consulta del mes octubre a diciembre de 2022.
- Cálculo muestral:

Se utiliza la siguiente fórmula para el cálculo del tamaño de la muestra por proporciones para población infinita:

$$N = \frac{(Z\alpha)^2 (p) (q)}{\delta^2}$$

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.08) (0.92)}{(0.08)^2}$$

En donde:

N= es el tamaño de la muestra que se requiere.

p= proporción de sujetos portadores del fenómeno en estudio (8%= 0.08)

q= la resta de: 1- p = valor (0.92)

δ= Precisión o magnitud del error que estamos dispuestos a aceptar. (se estima del 8%)

Zα= Distancia de la media del valor de significación propuesto. Con un nivel de confianza (IC) 95%, siendo el valor Z = 1.96

Se obtuvo una muestra (N) de 112 pacientes para el estudio más el 5% por pérdida de pacientes con un total (N) de 118 pacientes.

- Criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

-Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 en seguimiento por el servicio endocrinología pediátrica de CMNO entre 1 y 18 años

-Pacientes con expediente completo

Criterios de no inclusión: Pacientes quien con diagnóstico establecido de enfermedad celíaca previo al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1

Criterios de eliminación: Datos incompletos en el expediente clínico.

- Variables del estudio:

Variables dependiente: En este caso corresponderá a anticuerpos IgA antitransglutaminasa

Variables independientes: En este caso corresponderá a edad actual, tiempo de evolución de diabetes mellitus tipo 1, género, peso, talla, IMC velocidad de crecimiento, hemoglobina glucosilada

- Definición de variables:

Edad: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. Unidad de medición: meses.

Género: Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer. Unidad de medición: femenino/ masculino.

Tiempo de evolución: Tiempo transcurrido a partir del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 de un individuo. Unidad de medición: meses.

Diarrea crónica o intermitente: Cuatro o más deposiciones sueltas diarias indoloras y duración mayor de 4 semanas Unidad de medición: presente/ausente

Distensión abdominal: sensación de hinchazón del abdomen y puede acompañarse o no del aumento objetivo del perímetro abdominal. Unidad de medición: presente/ausente

Náuseas y vómitos de repetición: sensación desagradable de vómito inminente o presencia de vómitos que se pueden presentar de forma independiente o en combinación por lo menos durante 2 meses. Unidad de medición: presente/ausente

Dolor abdominal crónico: Cuadros de dolor abdominal, continuo o intermitente, que no que no cumplen criterios para ser clasificados como dispepsia funcional, intestino irritable o migraña abdominal Unidad de medición: presente/ausente

Estreñimiento crónico: Debe incluir al menos 2 de los siguientes durante al menos un mes: 1. Dos o menos deposiciones por semana 2. Historia de retención fecal excesiva 3. Historia de defecación dolorosa o de deposiciones duras 4. Historia de deposiciones voluminosas 5. Presencia de una gran masa fecal en el recto Unidad de medición: presente/ausente

Peso: Cantidad de masa que posee un cuerpo expresada en unidades. Unidad de medición: kilogramos.

Talla: Estatura de un individuo desde los pies hasta el techo de la bóveda craneal expresada en unidades. Unidad de medición: metros.

IMC: Es el índice de peso en relación con la estatura de un individuo. Unidad de medición: Kilogramos/m².

Velocidad de crecimiento: es la cantidad de centímetros en un individuo en un periodo de tiempo: Unidad de medición: cm/año

Hemoglobina glucosilada: Nivel reportado de hemoglobina glucosilada por laboratorio de la unidad. Unidad de medición: porcentaje

IgA total: Nivel reportado de IgA total por el laboratorio de la unidad. Unidad de medición: mg/dl

IgA antitransglutaminasa: Ratio reportado de IgA antitransglutaminasa por el laboratorio de la unidad, Unidad de medición: ratio

Dosis de insulina: Cantidad de insulina total administrada en 24 horas dividida entre el peso del paciente. Unidad de medición: IU.kg.día

- Operacionalización de las variables:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	PRUEBA ESTADÍSTICA
Edad	Cuantitativa	Discreta	Meses	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Media y DE o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos.
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino/ Masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer	Frecuencias y %
Tiempo de evolución	Cuantitativa	Discreta	Meses	Tiempo transcurrido a partir del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 de un individuo	Media y DE Correlación de Pearson
Diarrea crónica o intermitente	Cualitativa	Nominal	Presente/ ausente	Debe incluir al menos 2 de los siguientes durante al menos un mes: 1. Dos o menos deposiciones por semana 2. Historia de retención fecal excesiva 3. Historia de defecación dolorosa o de deposiciones duras 4. Historia de deposiciones voluminosas 5. Presencia de una gran masa fecal en el recto	Frecuencias y %

Distensión abdominal	Cualitativa	Nominal	Presente/ ausente	sensación de hinchazón del abdomen y puede acompañarse o no del aumento objetivo del perímetro abdominal	Frecuencias y %
Náuseas y vómitos de repetición	Cualitativa	Nominal	Presente/ ausente	sensación desagradable de vómito inminente o presencia de vómitos que se pueden presentar de forma independiente o en combinación por lo menos durante 2 meses.	Frecuencias y %
Dolor abdominal crónico	Cualitativa	Nominal	Presente/ ausente	Cuadros de dolor abdominal, continuo o intermitente, que no que no cumplen criterios para ser clasificados como dispepsia funcional, intestino irritable o migraña abdominal	Frecuencias y %
Estreñimiento crónico	Cualitativa	Nominal	Presente/ ausente	Debe incluir al menos 2 de los siguientes durante al menos un mes: 1. Dos o menos deposiciones por semana 2. Historia de retención fecal	Frecuencias y %

				<p>excesiva 3. Historia de defecación dolorosa o de deposiciones duras 4. Historia de deposiciones voluminosas 5. Presencia de una gran masa fecal en el recto</p>	
Peso	Cuantitativa	Continua	Kilogramos	Cantidad de masa que posee un cuerpo expresada en unidades.	Media y DE o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos.
Talla	Cuantitativa	Continua	Metros	Estatura de un individuo desde los pies hasta el techo de la bóveda craneal expresada en unidades.	Media y DE o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos.
IMC	Cuantitativa	Continua	Kilogramos/m ²	Es el índice de peso en relación con la estatura de un individuo.	Media y DE o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos.
Velocidad de crecimiento	Cuantitativa	Continua	Metros	Es la cantidad de centímetros que crece un individuo en un periodo de tiempo.	Media y DE o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos.
Hemoglobina glucosilada	Cuantitativa	Continua	Kilogramos/m ²	Es el índice de peso en relación con la estatura de un individuo.	Media y DE o mediana y rango de acuerdo a

					distribución de datos.
IgA total	Cuantitativa	Continua	mg/dl	Nivel reportado de IgA total por el laboratorio de la unidad	Media y DE o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos.
IgA Antitransglutaminasa	Cuantitativa	Continua	Ratio <1: negativo >1: positivo	Nivel reportado de IgA antitransglutaminasa por el laboratorio de la unidad	Media y DE o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos.
Dosis de insulina	Cuantitativa	Continua	UI.kg.dia	Cantidad de insulina total administrada en 24 horas dividida entre el peso del paciente	Media y DE o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos.

- Desarrollo del estudio y procedimientos:

Durante el periodo octubre a diciembre del 2022, en la consulta de endocrinología pediátrica se seleccionaron a los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 (según criterios ISPAD), de los cuales se recabaron los datos de género y edad así como variables antropométricas peso, talla, IMC, todos estos datos fueron registrados en la hoja de recolección de datos (Anexo).

Se solicitaron exámenes de laboratorio en los que se cuenta con ayuno de al menos 10 a 12 horas, en los que se incluyo hemoglobina glucosilada IgA total y anticuerpos IgA antitransglutaminasa. Esta muestra sanguínea fue tomada y procesada por personal del departamento de inmunología del propio laboratorio del hospital. Posteriormente se recabaron los resultados del sistema de consulta del laboratorio Pasteur y en caso de haber tenido un valor por encima del valor de referencia se

considero positivo fue enviado al servicio de gastroenterología pediátrica para continuar su abordaje diagnóstico.

La recolección de datos y el procesamiento de muestras se realizó en un periodo comprendido de octubre a diciembre de 2022 con base al censo de pacientes que se realiza en el servicio, verificando que se encontrara completo el perfil de laboratorio requerido. Durante la consulta con los padres, se otorgó explicación del procedimiento y obtención de consentimiento informado. Posteriormente, se vació dicha información en el programa para estadística.

- Análisis estadístico:

Se analizaron los datos mediante estadística descriptiva con media y DE o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos para variables cuantitativas. Las variables cualitativas se analizaron con frecuencias y porcentajes.

Se vaciaron los datos en el programa de Excel y posteriormente se analizaron los datos en el programa SDPSS versión 24.0.

Aspectos Éticos.

El proyecto fue sometido para su revisión y dictamen por el Comité local de investigación en salud y el Comité de ética en investigación en salud 1302 respetando en todo momento los principios éticos y científicos que justifican la investigación.

Los procedimientos realizados en esta investigación se llevaron a cabo con estricto apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su última reforma publicada DOF 02-04-2014 Título II, Capítulo I, en los siguientes artículos:

Artículo 13: respetamos la dignidad del paciente en todo momento así como la protección a sus derechos y bienestar. En el momento de la exploración física, específicamente durante la medición de peso y talla para no incomodar al paciente o su privacidad, esta exploración se realizó en un consultorio privado donde solo tuvo acceso el padre o tutor y el investigador principal para disminuir la incomodidad que el paciente pudiera tener.

Artículo 14: la investigación que se desarrolló se adaptó a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su contribución a la solución de problemas de salud, específicamente a determinar si la presencia de anticuerpos IgA antitransglutaminasa en los pacientes de diabetes tipo 1 fundamentada en estudios previos sobre la misma temática, prevaleciendo ante todo los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles, ya que de encontrarse una alteración bioquímica se notificará al afectado y fue enviado de manera oportuna a servicio de gastroenterología pediátrica para abordaje diagnóstico. Por otra parte, se contó con el asentimiento del paciente y consentimiento informado de su representante legal, en términos de lo dispuesto por este Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables. Este protocolo de estudio fue realizado por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúa bajo la supervisión de las autoridades

sanitarias competentes y que cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación. Contó con el dictamen favorable de los Comités de Investigación y Local de Ética en Investigación, de conformidad con lo dispuesto en el presente Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables. El investigador principal suspendí la investigación de inmediato si el sujeto de investigación o su tutor lo solicitó o en caso se encontraba que el sujeto de investigación corre algún riesgo. Y fue responsabilidad de la institución de atención a la salud en la que se realiza la investigación proporcionar atención médica al sujeto de investigación que sufra algún daño, si estuvo relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponde

Artículo 16: Como ya se mencionó anteriormente se protegió la privacidad del individuo sujeto de investigación al identificarlo por un número que se le dio al inicio de la investigación y no por su nombre o número de afiliación. En todo momento del estudio se respeto y resguardo la identidad de los pacientes, ya que no se identifico mediante su nombre o número de afiliación se les asigno un número consecutivo conforme se incluyó en el estudio, la información de la relación de dicho número con sus datos generales se anotó en una base datos a la cual únicamente tuvo acceso los investigadores (Investigador: Dr. Lopez Soto Jesus, teléfono: 9512446721, directora de tesis: Dra. Ana Laura López Beltrán Teléfono: 331605203 y co-directora de tesis: Dra. Rosa Ortega Cortés Teléfono: 3333991658) lo anterior en caso de que alguno de los resultados del estudio resultara alterado y comprometia la salud del paciente y por lo tanto requiera ser contactado para recibir atención y tratamiento. La información generada de dicho estudio fue documentada y resguardada en un armario bajo llave al que solo tendrá acceso el investigador principal, director y co-director de Tesis, se elaboraron los informes preliminares necesarios que el Comité Local de Ética en Investigación cuando así lo solicite para su verificación, toda la información se conservará por 5 años.

Artículo 17: la presente investigación se consideró como de riesgo mínimo ya que los datos fueron obtenidos mediante procedimientos comunes (antropometría, entrevista

médica), la extracción de sangre por punción venosa que solo implicó la extracción de un volumen de 10 ml máximo.

Artículo 20: el estudio requirió consentimiento informado firmado por triplicado, el cual estuvo escrito de forma sencilla y clara, en prosa y en primera persona y este se firmó por parte del padre o tutor del sujeto de investigación, este último emitió su asentimiento si es mayor de 7 años de edad previo a la firma del consentimiento. La decisión de acceder a participar en la investigación fue con capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

Artículo 21: Previa autorización de ambos comités se inició la recolección de pacientes a los cuales se les explicó siempre acompañados de su padre o tutor de manera detallada en qué consiste el estudio, sus riesgos y beneficios hasta resolver toda duda que pudieran tener al respecto.

Artículo 34: Además de las disposiciones generales de ética que debieron cumplir en esta investigación, también se debió satisfacer lo que se establece en el capítulo III.

Artículo 35: En esta investigación se aseguró en base a la búsqueda de artículos y bibliografía médica actualizada que previamente se han realizado estudios semejantes en personas mayores de edad.

Artículo 36: Para esta investigación que se realizó en menores de edad, se obtuvo el escrito de consentimiento informado de quienes ejerzan la patria potestad o la representación legal del menor.

Artículo 37: También se obtuvo la aceptación del menor de edad, sujeto de investigación, a través de un asentimiento informado, después de explicarle con un lenguaje claro y sencillo lo que se pretende hacer durante la investigación.

Artículo 38: Esta investigación de riesgo mínimo, justificó su realización por la

importancia del beneficio que recibirá el menor, al informarse a él o ella a su padre y/o tutor sobre los niveles IgA antitransglutaminasa de la que es portador(a), ya que se hace evidente la importancia de detección de manera oportuna en este grupo de riesgo para enfermedad celíaca.

Por lo tanto, esta investigación se apegó a las directivas de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización que contienen 13 principios básicos, los cuales se basan en las regulaciones de la ley general en salud y las regulaciones locales

Resultados

Durante el periodo a evaluar desde el mes de septiembre a diciembre de 2022, se captaron un total de 118 pacientes; siendo el 100% de la muestra calculada de nuestro estudio. Donde se abarcó solamente a pacientes con DM tipo 1 en el rango de edad comprendido entre 1 a 18 años, siendo valorados por la consulta externa de endocrinología pediátrica.

No se descartaron pacientes para el desarrollo de nuestro estudio.

Del total de pacientes captados se valoraron las siguientes variables: edad, tiempo con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 género, peso, talla, IMC velocidad de crecimiento, hemoglobina glucosilada así como la frecuencia de anticuerpos IgA antitransglutaminasa

La población se conformó por 62 pacientes del sexo masculino (52%) y 56 pacientes del sexo femenino (48%) (Gráfica 1). La edad cronológica al momento de la consulta fue entre 40 meses (3.3 años) y 215 meses (17.9 años) obtenida tuvo un promedio de 146 meses (12.16 años).

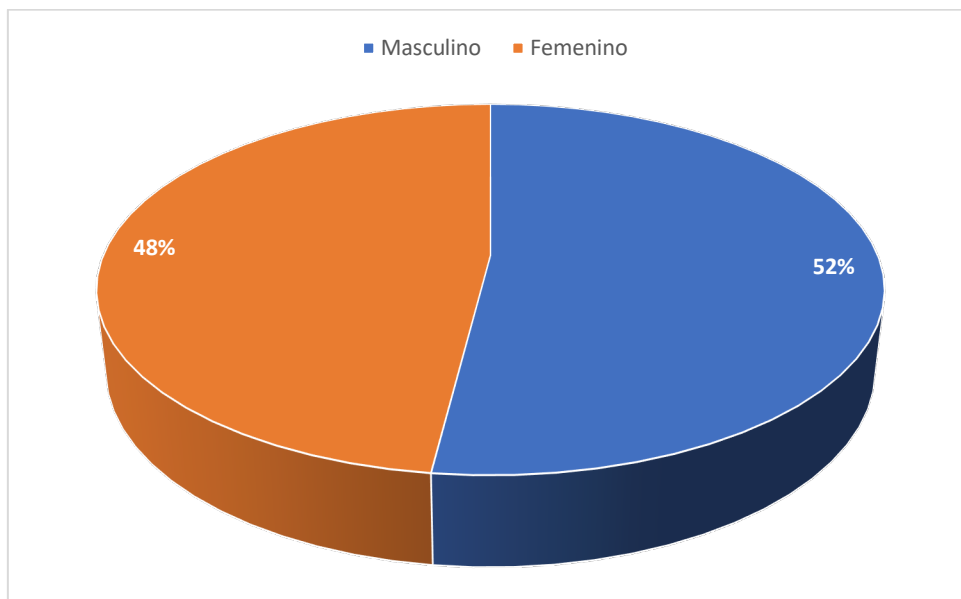


Gráfico 1. Sexo en pacientes con diabetes tipo 1.

La edad de diagnóstico de DM1 de nuestra población comprende entre 15 meses (1.25 años) y 192 meses (16 años), tuvo un promedio de 110 meses (9.1 años). Teniendo un comportamiento bimodal con 2 picos de inicio entre los 6-7 años y 9-11 años acorde con lo reportado en la literatura mundial (Gráfica 2).

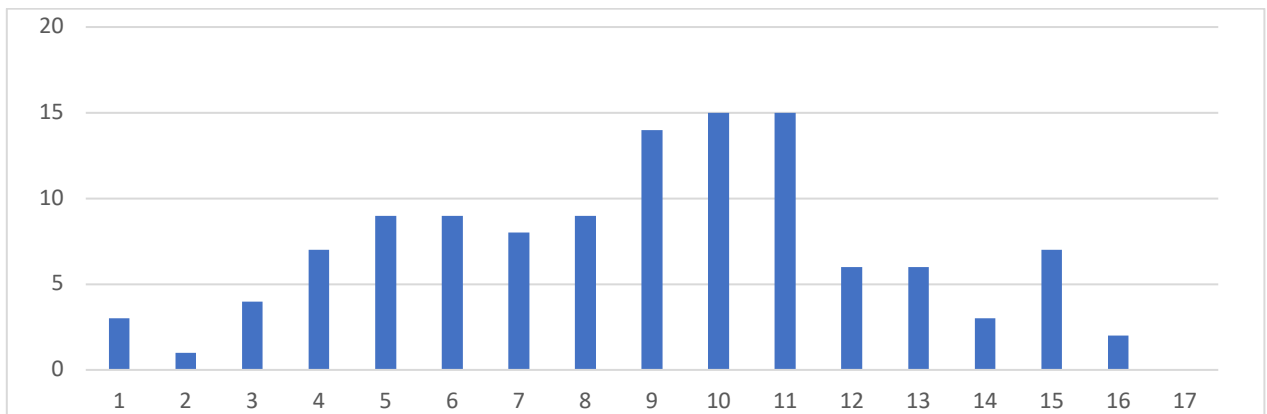


Gráfico 2. Edad de diagnóstico diabetes tipo 1.

En cuanto al tiempo de evolución a partir del diagnóstico de DM1 se conformó en 55 pacientes menores a 2 años (47%), 36 pacientes entre 2 y 5 años (30%) y 27 pacientes con evolución mayor a 5 años (23%) (Gráfico 3).

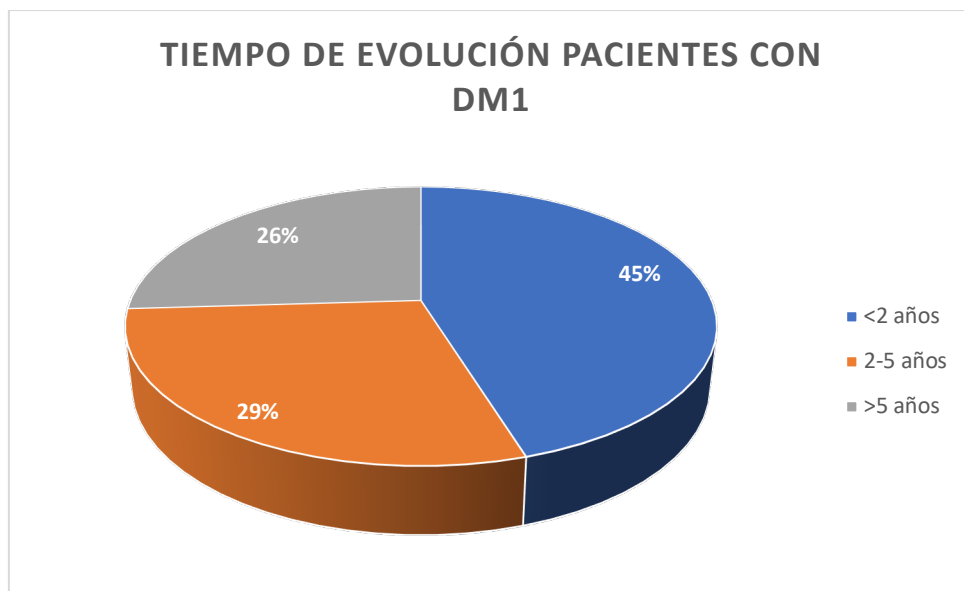


Gráfico 3. Tiempo de evolución diabetes tipo 1.

El IMC que se calculó en durante la somatometría, se conformó en 10 pacientes con peso bajo (8%), 82 pacientes con IMC adecuado (69%), 16 pacientes con sobrepeso (14%) y 69 pacientes (9%) aplicándose según sus percentiles para la edad. (Gráfico 4).

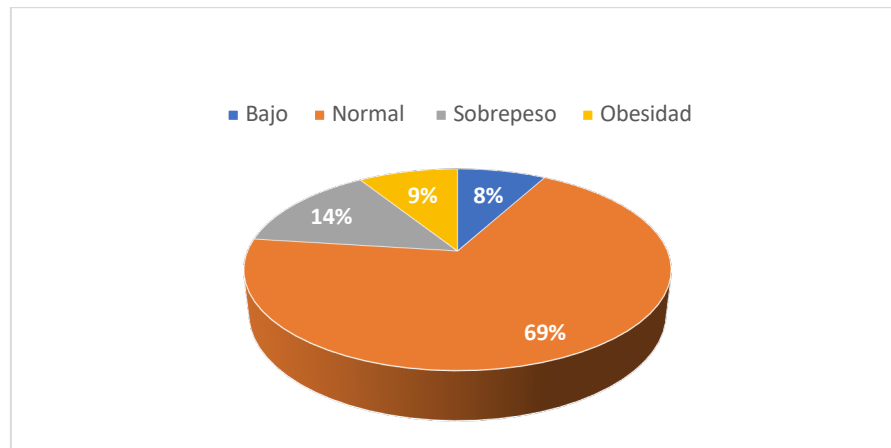


Gráfico 4. Índice de masa corporal con diabetes tipo 1.

Así también se se valoró el control metabólico teniendo la meta de Hb1Ac menor 7% según la ADA, el cual se presentó en 25% de los pacientes comparado con el 75% restante que se encontraban por arriba de este nivel. Pero considerando los primeros 2 años pueden cursar con el periodo de “luna de miel”, los pacientes con una evolución mayor a 2 años en control corresponde únicamente al 6%. (Gráfica 5).

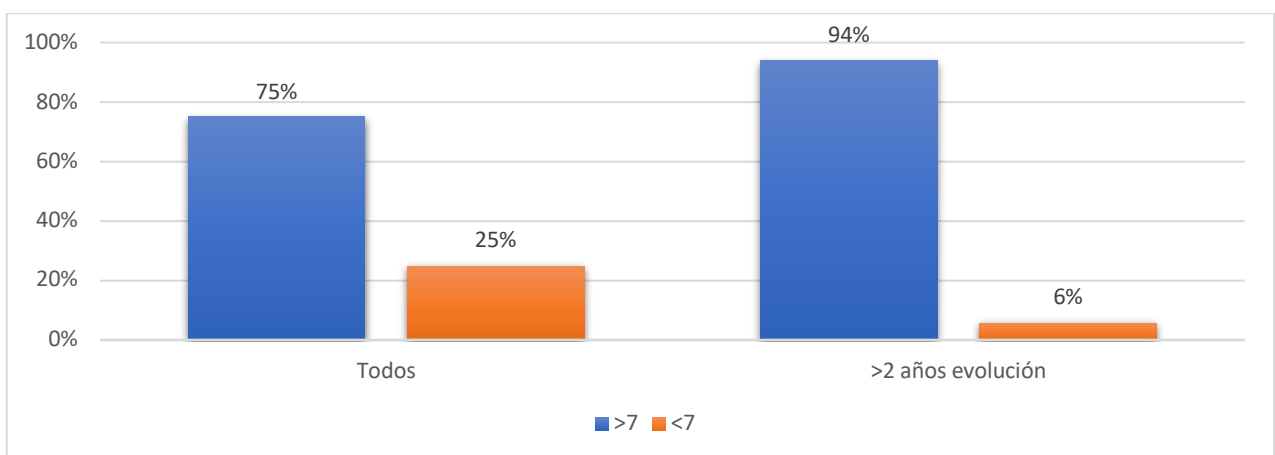


Gráfico 5. Comparación de metas de Hb1Ac en pacientes con diabetes tipo 1.

Si bien la evaluación del crecimiento longitudinal es complejo, la presencia de talla baja ha sido descrito como indicador de mal control metabólico. De acuerdo a graficas de la CDC, la presencia de talla baja se identifico en 6 pacientes (6%)y 112 presentaron con talla adecuada (94%) de acuerdo a la DE para la edad y sexo. (Gráfico 6).

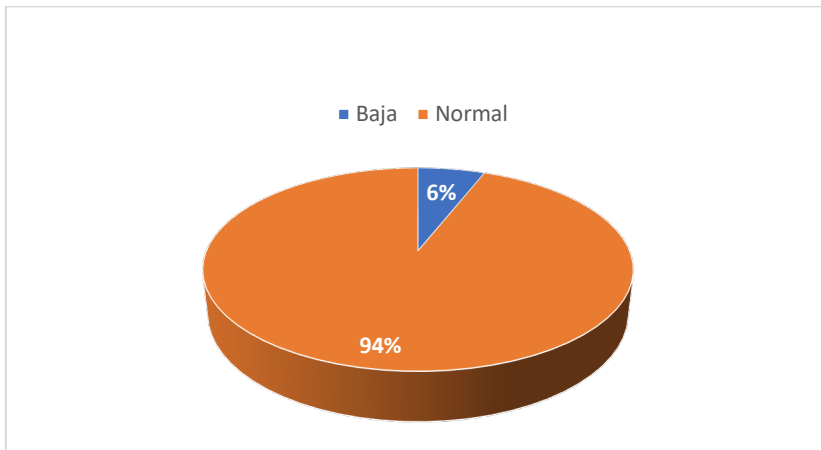


Gráfico 6. Frecuencia de talla baja en pacientes con diabetes tipo 1.

Se obtuvieron los resultados para la frecuencia de anticuerpos IgA antitransglutaminasa, siendo un tamizaje positivo por arriba del rango de referencia. Se catalogaron como tamizaje positivo para enfermedad celíaca en pacientes pediátricos con DM tipo 1 en 2 pacientes, lo que corresponde únicamente al 1.6% de la población estudiada. (Gráfico 7).



Gráfico 7 . Resultados tamizaje de presencia de anticuerpos IgA antitransglutaminasa

De estos 2 pacientes positivos en el tamizaje a continuación se describen las sus características sociodemográficas y clinico-laboratoriales

Características	Paciente 1	Paciente 2
Sexo	Masculino	Masculino
Edad	16 años 9 meses	5 años 10 meses
Edad al diagnóstico	10 años 9 meses	6 años 6 meses
Tiempo de evolución	6 años	4 meses
Talla	181 cm (SZ 0.82)	114 cm (SZ -0.34)
IMC	25 (p86)	16.2 (p72)
VC	0 cm (normal)	3 cm (bajo)
Hb Glucosilada	11.9%	5.5%
IgA total	121	178
IgA antitransglutaminasa	15.82 (positivo ratio > 1)	37 U (positivo>20)
Dosis de insulina	1.36 UI/kg/dia	0.66 UI/kg/dia
Sintomatología	Asintomático	Asintomático

Tabla 1 . Características de pacientes con anticuerpos IgA antitransglutaminasa positivo.

Discusión

La DM1 es la enfermedad endocrina crónica más común en la infancia teniendo como pilares en su tratamiento la dieta, ejercicio, insulina y educación continua para mejorar el control metabólico, así como la detección temprana de complicaciones micro/macrovasculares y condiciones patológicas asociadas.

Particularmente, se sabe que niños y adolescentes con DM1 tienen un mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes comparada con la población general, más comúnmente tiroiditis autoinmune y enfermedad celíaca. En el caso de la enfermedad celíaca la determinación de anticuerpos IgA antitransglutaminasa sigue siendo la prueba de tamizaje inicial, siendo el diagnóstico definitivo complejo ya que se realiza mediante cuadro clínico, exámenes de laboratorio y el Gold estándar actual la toma de Biopsia para detectar este tipo de trastornos en la edad pediátrica.

En nuestro estudio conformado por pacientes con DM1 con población entre 1 y 18 años se valoró Hb1Ac teniendo en cuenta que la es la medida de control metabólica más ampliamente aceptada, representado una glucosa promedio de 3 meses, y marcando las metas según lo establecido por la ADA estrictamente en 7% como control de la enfermedad. Se encontró que hasta un 25% de los casos de la muestra total se encontraba en metas, con lo que se considera por arriba de lo establecido esperado en la bibliografía que es del 17%. Cabe mencionar que en este dato puede estar sobreestimando la población en control ya que hasta el 45% de la muestra corresponde a pacientes con una evolución menor de 2 años los cuales cursan con el periodo conocido como “luna de miel” y cursar con una mejoría en los niveles de Hb1Ac.

En nuestro estudio se encontró únicamente un tamizaje positivo a través de determinación de anticuerpos IgA antitransglutaminasa únicamente en 1.6% del total de pacientes siendo mucho menor comparado con lo reportado en la literatura, la cual oscila entre 5 y el 10 % de los pacientes que cursan con DM1.

Por todo esto, nuestros hallazgos no se relacionan con los estudios realizados previamente en poblaciones latinoamericanas, por su parte Gabriel et al. Quien en

2011 Publicó un estudio que muestra un prevalencia del 9,2%, de anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 muy similar a la reportando en la literatura mundial, concluyendo la necesidad de continuar y ampliar el programa de cribado de la enfermedad celíaca en todos los niños con diabetes mellitus tipo 1. Los resultados obtenidos además mostraban que los anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular también son marcadores de la evolución desfavorable de la asociación enfermedad celíaca-diabetes mellitus tipo 1 la cuales no fueron valoradas en nuestro estudio al ser un estudio transversal.

Por su parte en 2018 Velazco-Benitez et al. publico un estudio en poblacion lationamericana incluidos 155 niños colombianos diabetes mellitus tipo 1 con población muy similar a la nuestra en edad y sexo, quienes tuvieron una duración promedio de la enfermedad de 46.1 meses (0-180 meses) comparada con la nuestra con una evolución promedio de 36 meses (0-144 meses). Dentro de los paraclínicos el nivel hemoglobina glicosilada fue muy similar, 9.1% (5.2-19.0%) comparado con nuestro estudio de 8.8% (5.1-15.8 %). De los 155 niños incluidos, 13 tuvieron IgA antitransglutaminasa tisular positiva (8.4%) contranstado con lo encontrado en nuestro estudio.

En 2020 Ladino et al. publicó un estudio descriptivo de corte transversal con población compuesta por niños con DM1 que asistieron al servicio de consulta externa en dos centros de endocrinología pediátrica en Bogotá D.C. Colombia en donde se aplicó test Biocar-dTM Celiac® para detectar la presencia de tTG-IgA, donde se evaluaron a 45 niños con una edad promedio de 10.6 ± 4.1 años. Presentando una positividad del 0% en el test aplicado para detección de IgA-TGT teniendo como inconveniente que se trataba de un test cualitativo a través de un test rápido y no ser una determinación cuantitativa con los estándares necesarios. Cabe recalcar que en este estudio se evaluó la presencia de talla baja con respecto a su edad en 3 niños (6.7%) encontrándose con datos muy similares a nuestra población.

Entre las fortalezas encontradas en este estudio fueron que además de contar con amplia población pediátrica con DM1, se contaba con la accesibilidad para la determinación de anticuerpos IgA antitransglutaminasa, siendo estos estudios tomados de manera rutinaria por nuestro servicio en pacientes con DM1. Otra fortaleza

encontrada fue en relación a los datos necesarios para describir la características sociodemográficas y de evolución se encontraban en el expediente electrónico en prácticamente el 100% de los casos.

Por otra parte este estudio contó algunas limitaciones, siendo las principales el interrogatorio de sintomatología gastrointestinal, ya que al ser de manera intermitente e insidiosa, no se cumplen las definiciones operacionales para ser considerada como positiva. Además al ser un estudio transversal se desconoce la aparición de estos anticuerpos a lo largo del tiempo.

Aunque la identificación mediante tamizaje con IgA antitransglutaminasa como prueba inicial para detección de enfermedad celíaca en pacientes con DM tipo 1 juega un papel crucial, es de importancia vital la valoración por gastroenterología pediátrica para determinar la conducta a seguir siendo la toma de biopsia y otros anticuerpos necesarios para el diagnóstico definitivo de enfermedades celíaca. Por lo que se sugiere la necesidad de seguimiento multidisciplinario estricto en este tipo de pacientes para un manejo integral.

Cabe mencionar que se cuenta con pocos estudios dentro de la región latinoamericana y concretamente en nuestro país que evalúen la frecuencia de este tipo de anticuerpos con relación a lo demostrado en países desarrollados.

En resumen la baja frecuencia de anticuerpos IgA antitransglutaminasa positivos en el tamizaje de pacientes con DM1 de nuestro estudio indica una prevalencia muy baja de enfermedad celíaca en la población pediátrica mexicana por lo que es necesario realizar más estudios para determinar la afección real de esta condición.

Conclusión

1. Se acepta la hipótesis alternativa del objetivo general al demostrarse que en los pacientes con DM tipo 1 adscritos dentro de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO se presentan con una frecuencia de 1.6%, siendo menor de lo reportado en la bibliografía que se infiere alrededor del 10%.
2. Las características como edad de diagnóstico, sexo y tiempo de evolución fueron similares a otros estudios que evaluaron la frecuencia IgA antitransglutaminasa.
3. Las características antropométricas en nuestro estudio recalcan la prevalencia de talla baja en un 6% siendo similares a otros estudios.
4. El grado de control glucémico de nuestra población a través de hemoglobina glucosilada (25%) fue superior a lo reportado en la literatura mundial, pero se tomará con reserva al contar con pacientes en periodo de “luna de miel”.
5. La presencia de sintomatología gastrointestinal en pacientes pediátricos con IgA antitransglutaminasa positivos fue poco valorable y se consideró inexistente.

Recomendaciones.

Se necesitan intervenciones en pacientes que viven con DM1, siendo claves las valoraciones multidisciplinarias y tamizaje de comorbilidades, incluyendo la toma de diversos anticuerpos para detectar condiciones autoinmunes con mayor prevalencia en este grupo comparado con la población general. Si bien diversas guías internacionales han establecido la periodicidad para la toma de anticuerpos IgA antitransglutaminasa como método de tamizaje en enfermedad celíaca deben realizarse en pacientes con DM1, estas implican un gasto económico importante para la familias.

Se concluye que dada la aparente baja frecuencia de esta condición en nuestra población con DM1 y afectación mínima en la calidad de vida, una alternativa en regiones donde existan limitaciones para su realización, la periodicidad con la que se toman estos anticuerpos pueden reducirse al momento del diagnóstico de DM1, a los 5 años de evolución y en caso de presentar sintomatología muy sugestiva de enfermedad celíaca.

Recursos, financiamiento y factibilidad Humanos

Investigador de tesis: Dr. Jesús López Soto Estudiante de la Subespecialidad en Endocrinología pediátrica. Correo electrónico: lopezsotojesus21@gmail.com

Directora de tesis: Dra. Ana Laura López Beltrán. MNF Endocrinóloga Pediatra. UMAE Hospital de Pediatría, CMNO. Correo electrónico: analau78@hotmail.com

Co-directora de tesis: Dra. Rosa Ortega Cortés, MNF Pediatra, Doctorado en Ciencias Médicas. UMAE Hospital de Pediatría, CMNO. Correo electrónico: drarosyortegac@hotmail.com

Materiales

- Báscula, estadímetro.
- Reactivos de laboratorio para IgA total e IgA antitransglutaminasa
- Computadora MacBook Pro con Microsoft Excel para Mac versión 16 para recabar datos y con software IBM SPSS Statistics Versión 24 para realizar el análisis estadístico.

Financiamiento o recursos financieros

No se requirió financiamiento externo, todo el material requerido será proporcionado por los investigadores participantes y encargados del mismo.

Infraestructura

Se cuenta en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente con el personal hospitalario quienes evaluaron los datos para la revisión y análisis de resultados.

Referencias bibliográficas.

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:7–19.
2. Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, Ziegler A-G, Wherrett DK, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2018;19 Suppl 27:20–7.
3. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2018;19 Suppl 27:105–14.
4. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2018;19 Suppl 27:115–35.
5. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2018;19 Suppl 27:275–86
6. Kozhakhmetova A, Wyatt RC, Caygill C, Williams C, Long AE, Chandler K, et al. A quarter of patients with type 1 diabetes have co-existing non-islet autoimmunity: the findings of a UK population-based family study: Multiple autoimmunity in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2018 [citado el 20 de marzo de 2022];192(3):251–8.
7. Aktay AN, Lee PC, Kumar V, Parton E, Wyatt DT, Werlin SL. The prevalence and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2001 [citado el 20 de marzo de 2022];33(4):462–5

8. Puñales M, Bastos MD, Ramos ARL, Pinto RB, Ott EA, Provenzi V, et al. Prevalence of celiac disease in a large cohort of young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2019 [citado el 20 de marzo de 2022];20(4):414–20
9. Mahmud FH, Clarke ABM, Joachim KC, Assor E, McDonald C, Saibil F, et al. Screening and treatment outcomes in adults and children with type 1 diabetes and asymptomatic celiac disease: The CD-DIET study. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 [citado el 20 de marzo de 2022];43(7):1553–6.
10. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for celiac disease in type 1 diabetes: A systematic review. *Pediatrics* [Internet]. 2015 [citado el 20 de marzo de 2022];136(1):e170-6.
11. Bybrant MC, Örtqvist E, Lantz S, Grahnquist L. High prevalence of celiac disease in Swedish children and adolescents with type 1 diabetes and the relation to the Swedish epidemic of celiac disease: a cohort study. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [citado el 20 de marzo de 2022];49(1):52–8
12. Simre K, Uibo O, Peet A, Tillmann V, Kool P, Hämäläinen A-M, et al. Exploring the risk factors for differences in the cumulative incidence of coeliac disease in two neighboring countries: the prospective DIABIMMUNE study. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2016 [citado el 20 de marzo de 2022];48(11):1296–301.
13. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C, et al. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 [citado el 20 de marzo de 2022];27(6):1294–8.
14. Fröhlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, Herbst A, Kordonouri O, Schwarz H-P, et al. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus--data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2008 [citado el 20 de marzo de 2022];9(6):546–53.
15. Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, Schober E, Kordonouri O, Pozza SB-D, et al. Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and

- adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *J Pediatr* [Internet]. 2011 [citado el 20 de marzo de 2022];158(4):589-593.e2.
16. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JHM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 [citado el 20 de marzo de 2022];359(26):2767–77
 17. Lernmark Å. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes, celiac disease, and narcolepsy: Environment in diabetes, celiac disease, and narcolepsy. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2016 [citado el 20 de marzo de 2022];17 Suppl 22(Suppl 22):65–72.
 18. Deja G, Sikora D, Pyziak-Skupien A, Klenczar K, Deja R, Jarosz-Chobot P. The usefulness of genotyping of celiac disease-specific HLA among children with type 1 diabetes in various clinical situations. *J Diabetes Res* [Internet]. 2020 [citado el 20 de marzo de 2022];2020:7869350.
 19. La Rosa Hernández D, Sánchez N, Villa O, Gómez E. Inmunodeficiencia variable común y déficit selectivo de inmunoglobulina A en pacientes celíacos. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter*. 2016; 32(3): 394-402.
 20. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2018;17(12):1169–75
 21. Serena G, Camhi S, Sturgeon C, Yan S, Fasano A. The role of gluten in celiac disease and type 1 diabetes. *Nutrients* [Internet]. 2015;7(9):7143–62
 22. Chou R, Bougatsos C, Blazina I, Mackey K, Grusing S, Selph S. Screening for celiac disease: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force: Evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* [Internet]. 2017 [citado el 27 de marzo de 2022];317(12):1258–68
 23. Wolf J, Petroff D, Richter T, Auth MKH, Uhlig HH, Laass MW, et al. Validation of antibody-based strategies for diagnosis of pediatric celiac disease without biopsy. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 [citado el 27 de marzo de 2022];153(2):410-419.e17

24. Bishop J, Reed P, Austin P, Hurst M, Ameratunga R, Craigie A, et al. Prospective evaluation of the ESPGHAN guidelines for diagnosis of celiac disease in New Zealand children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2018;67(6):749–54
25. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Mäki M, Kelly CP, et al. Diagnostic accuracy of point of care tests for diagnosing celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2019;53(7):535–42
26. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA clinical practice update on diagnosis and monitoring of celiac disease-changing utility of serology and histologic measures: Expert review. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 [citado el 27 de marzo de 2022];156(4):885–9.
27. Castellaneta S, Piccinno E, Oliva M, Cristofori F, Vendemiaie M, Ortolani F, et al. High rate of spontaneous normalization of celiac serology in a cohort of 446 children with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care* [Internet]. 2015;38(5):760–6.
28. Simmons JH, Foster NC, Riddlesworth TD, DuBose SN, Redondo MJ, Liu E, et al. Sex- and age-dependent effects of celiac disease on growth and weight gain in children with type 1 diabetes: Analysis of the type 1 diabetes Exchange Clinic Registry. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2018 [citado el 20 de marzo de 2022];19(4):741–8.
29. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for celiac disease in type 1 diabetes: A systematic review. *Pediatrics* [Internet]. 2015;136(1):e170-6
30. Simmons KM, McFann K, Taki I, Liu E, Klingensmith GJ, Rewers MJ, et al. Reduced bone mineral density is associated with celiac disease autoimmunity in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* [Internet]. 2016 [citado el 20 de marzo de 2022];169:44-8.e1.
31. Salardi S, Maltoni G, Zucchini S, Iafusco D, Confetto S, Zanfardino A, et al. Celiac disease negatively influences lipid profiles in young children with type 1 diabetes: Effect of the gluten-free diet. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 [citado el 20 de marzo de 2022];39(8):e119–20.

32. Simmons JH, Klingensmith GJ, McFann K, Rewers M, Ide LM, Taki I, et al. Celiac autoimmunity in children with type 1 diabetes: a two-year follow-up. *J Pediatr* [Internet]. 2011 [citado el 20 de marzo de 2022];158(2):276-81.e1
33. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Garnett S, Craig ME. Greater postprandial glucose excursions and inadequate nutrient intake in youth with type 1 diabetes and celiac disease. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [citado el 20 de marzo de 2022];7:45286.
34. Abid N, McGlone O, Cardwell C, McCallion W, Carson D. Clinical and metabolic effects of gluten free diet in children with type 1 diabetes and coeliac disease. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2011 [citado el 20 de marzo de 2022];12(4 Pt 1):322–5.
35. Liu A BASc, Marcon M FRCPC, MD, Assor E RD, Mahmud FH FRCPC, MD, Turner J PhD, FRACP, Mager D PhD, RD. Dietary intake and micronutrient supplementation in youth with Celiac Disease with and without Type 1 Diabetes. *Can J Diet Pract Res* [Internet]. 2018 [citado el 20 de marzo de 2022];79(3):118–24.
36. Creanza A, Lupoli R, Lembo E, Tecce N, Della Pepa G, Lombardi G, et al. Glycemic control and microvascular complications in adults with type 1 diabetes and long-lasting treated celiac disease: A case-control study. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018 [citado el 20 de marzo de 2022];143:282–7.
37. American Diabetes Association. 13. Children and adolescents: Standards of Medical Care in diabetes-2020. *Diabetes Care* . 2020 ;43(Suppl 1):S163–82
38. Binder E, Rohrer T, Denzer C, Marg W, Ohlenschläger U, Schenk-Huber H, et al. Screening for coeliac disease in 1624 mainly asymptomatic children with type 1 diabetes: is genotyping for coeliac-specific human leucocyte antigen the right approach? *Arch Dis Child* [Internet]. 2019 [citado el 20 de marzo de 2022];104(4):354–9.
39. Sud S, Marcon M, Assor E, Daneman D, Mahmud FH. Quality of life in children with diabetes and celiac disease: minimal impact of the “double diagnosis”. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2012 [citado el 20 de marzo de 2022];13(2):163–9.

40. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2020 [citado el 20 de marzo de 2022];70(1):141–56.
41. Wessels M, Velthuis A, van Lochem E, Duijndam E, Hoorweg-Nijman G, de Kruijff I, et al. Raising the Cut-Off level of anti-tissue transglutaminase antibodies to detect celiac disease reduces the number of small bowel biopsies in children with type 1 diabetes: A retrospective study. *J Pediatr* [Internet]. 2020 [citado el 20 de marzo de 2022];223:87-92.e1.
42. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, et al. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 [citado el 20 de marzo de 2022];153(4):924–35.
43. Samaşca G, Iancu M, Butnariu A, Andreica M, Dejica D. Prevalence of IgA antitissue transglutaminase antibodies in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2011;25(3)
44. Velasco-Benítez CA, Ruíz-Extremera Á, Matallana-Rhoades AM, Giraldo-Lora SC, Ortíz-Rivera CJ. Prevalence of markers of celiac disease in Colombian children with diabetes mellitus type 1. *Colomb Med* [Internet]. 2018;49(4):273–9.
45. Ladino L, León A, Quintero O, Vázquez R, Veloza A, Céspedes C. Detección de anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular (IgA-TGT) en niños con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* [Internet]. 2020;68(3)

Anexos.

Anexo 1. Hoja de recolección de datos.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
ESTUDIO: FRECUENCIA DE ANTICUERPOS IGA ANTITRANSGLUTAMINASA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA DE DIABETES TIPO 1 DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
FOLIO:
NÚMERO DE PACIENTE:
Fecha de Nacimiento: _____
<u>Datos sociodemográficos:</u>
1. Edad _____
2. Género: a. Masculino _____ b. Femenino _____
3. Fecha de diagnóstico: _____
4 Edad al diagnóstico: _____
5. Años de evolución de diabetes: _____ a. <2 años _____ b. 2-5 años _____ c. > 5 años
<u>Datos clínicos</u>
<u>6.</u> Sintomatología gastrointestinal:
Diarrea crónica o intermitente: SI _____ NO _____
Distensión abdominal: SI _____ NO _____
Nauseas y vómitos de repetición: SI _____ NO _____

Dolor abdominal crónico: SI ___ NO ___

Estreñimiento crónico: SI ___ NO ___

Somatometría

7, Peso: _____

7. Talla actual: _____ 6. Percentil: _____ 7. Puntuación Z: _____

8: IMC: _____

8. Velocidad de crecimiento: _____ Percentil: _____ normal ___ disminuido _____ aumentado _____

Laboratorios

9. Niveles de HbA1c: _____

10. Niveles de IgA total : _____ a) normal _____ b) baja _____

11. Niveles de Iga antitransglutaminasa _____ a. negativos _____ b. positivos _____

***Consumo de gluten en 72 horas previas

12 Dosis insulina UI/kg/día:

Anexo 2. Consentimiento Informado.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

FRECUENCIA DE ANTICUERPOS IGA ANTITRANSGLUTAMINASA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA DE DIABETES TIPO 1 DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

Guadalajara, Jalisco a ____ de _____ de 2022. Número de folio: _____

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO: Se me ha explicado que los niños con diabetes tipo 1 (enfermedad que eleva el azúcar) tienen mayor riesgo que los niños que no la padecen de tener otra enfermedad que afectan los intestinos que generalmente no presenta síntomas pero puede provocar descontrol del azúcar y puede afectar la calidad de vida. Dicha enfermedad se puede detectar de manera temprana a través de una sustancia en la sangre conocida como anticuerpos.

Se me ha dicho que en caso de participar en el estudio se realizará revisión física, un cuestionario además de exámenes de laboratorio.

Se me informó de manera clara, con palabras entendibles, hasta satisfacer mi deseo de información, el motivo para la realización de este estudio y que la participación de mi hijo implica lo siguiente:

PROCEDIMIENTO: En la consulta correspondiente de mi hijo/a por diabetes tipo 1 se me explicara de manera clara en que consiste el estudio, en caso de aceptar firmare una carta de consentimiento. Acompañaré a mi hijo para la realización a puerta cerrada y con temperatura adecuada de su exploración física que incluye medición de talla y peso por el investigador el cual se informará en todo momento de las acciones que realice. A continuación se llenará un cuestionario impreso por el investigador donde se me preguntaran datos acerca de la enfermedad de mi hijo así como sobre los síntomas que ha presentado desde su diagnóstico. Posteriormente se otorgará una solicitud de laboratorio en donde se solicitaron los anticuerpos además de los estudios de rutina. Dichos estudios serán tomados el día agendado por personal capacitado del laboratorio en donde se obtiene una muestra de sangre de el brazo que utilice menos con la finalidad de causar las menores molestias. Se obtendrá una cantidad máxima de 10 ml, lo cual equivale a 2 cucharadas cafeteras, se corroboraron que no existen complicaciones por 15 minutos y se

podrán retirar a su casa con datos de alarma. Cabe recalcar que para la toma de muestra el niño puede desayunar de manera habitual. Al final los resultados serán recabados por el investigador y resguardados, siempre cuidando la confidencialidad o privacidad de mi hijo.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS: Durante la exploración física puede presentar frío, incomodidad y pena. La toma de exámenes de sangre puede provocar dolor, además de un subsecuente moretón y sangrado en algunos casos; sin embargo, el riesgo de presentarla es similar a cualquier otra toma de muestra de sangre. En caso de presentar alguna complicación importante serán enviados al servicio de urgencias pediátricas.

BENEFICIOS: El estudio tendrá un beneficio en común para los niños que tienen la misma enfermedad que mi hijo, ya que una cantidad de niños tienen este anticuerpo positivo tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad del intestino los cuales deben ser enviados de manera oportuna al servicio de gastroenterología pediátrica para iniciar un abordaje y tratamiento oportuno.

INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO: Recibiré el resultado de los anticuerpos por parte del equipo de investigación a través de llamada telefónica o el día de la consulta correspondiente, en caso de un resultado positivo será enviado de manera oportuna al servicio de gastroenterología pediátrica.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD: Todos los datos recolectados de mi hijo durante y posterior a la realización de este estudio serán confidenciales, otorgándole un número para reconocer su información y en caso de publicar los resultados del estudio, los investigadores se comprometen a no identificar a mi hijo, además de mantener respeto y guardar la confidencialidad; si existiera remuneración económica en torno a este protocolo de investigación, mi hijo ni yo, como padre/madre o tutor, según corresponda, no tendríamos ningún beneficio económico del mismo.

Doy fe de que a mi hijo se le ha explicado con palabras claras y sencillas hasta su total entendimiento en que consiste su participación en este estudio y el ha aceptado participar.

MANIFIESTO QUE LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO ES VOLUNTARIA Y SIN NINGUNA PRESIÓN Y QUE EN CUALQUIER MOMENTO QUE YO LO DECIDA PODRÉ CANCELAR LA PARTICIPACIÓN DE MI HIJO, PUDIENDO O NO EXPRESAR EL MOTIVO, POR TANTO, YO _____

SI AUTORIZO NO AUTORIZO

QUE SE INCLUYA A MI HIJO EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

ACEPTO QUE LOS RESULTADOS DE ESTE ESTUDIO SEAN PUBLICADOS Y LLEVADOS A FOROS DE INVESTIGACIÓN
SI AUTORIZO NO AUTORIZO

CON EL ASENTIMIENTO (AUTORIZACIÓN) DE MI HIJO MEDIANTE MI FIRMA EN ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

NOMBRE Y FIRMA DE PADRES,
TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN OBTIENE EL
CONSENTIMIENTO

NOMBRE Y FIRMA
TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA
TESTIGO

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con los investigadores responsables: Dr. Jesus Lopez Soto , residente de Endocrinología Pediátrica en esta unidad, Teléfono: 9512446721; Dra. Ana Laura López Beltrán, directora de tesis y adscrita al servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente, teléfono 3334914916 y/o Dra. Rosa Ortega Cortés co-directora de tesis Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente Teléfono: 3333991658. En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse al: Comité de Ética en Investigación 1302 del IMSS: Avenida Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, CP 44340. Teléfono (33) 36 68 30 00 extensión 32696 y 32697. En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación dela CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx.

Anexo 3. Carta de confidencialidad.

11 de abril del 2022

ANEXO 3 CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

La Dra. Ana Laura López Beltrán (investigador responsable) del proyecto "Frecuencia de anticuerpos IgA antitransglutaminasa en pacientes pediátricos de la clínica de diabetes tipo 1 de la unidad médica de alta especialidad hospital de pediatría del centro médico nacional de occidente", con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco; me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

Dra. Ana Laura López Beltrán
C.D. PROX 3959437
M.T. 99262923
Endocrinología Pediátrica

Nombre y Firma



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **1302.**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

Registro COFEPRIS **17 CI 14 039 045**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022**

FECHA **Martes, 18 de octubre de 2022**

Dra. ANA LAURA LOPEZ BELTRAN

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FRECUENCIA DE ANTICUERPOS IGA ANTITRANSGLUTAMINASA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA CLÍNICA DE DIABETES TIPO 1 DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-1302-062

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


M.E. Ruth Alejandrina Castillo Sánchez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

Impresión

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS