



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**



**FACTORES DE RIESGO CORRELACIONADOS A DIABETES
MELLITUS TIPO I OBSERVADOS EN PACIENTES DE LA UNIDAD
DE MEDICINA FAMILIAR No. 24 DEL IMSS, TEPIC, NAYARIT**

T E S I S

Tesis para optar por el grado de:
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA

DR. BENIGNO RAMIREZ ESPINOZA
MEDICO RESIDENTE DE MEDICINA FAMILIAR

DIRECTOR DE TESIS:
DR. JOSE JUAN MONTOYA COVARRUBIAS

R- 2020-1801-013

Tepic, Nayarit

Agosto 2021



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.

**FACTORES DE RIESGO CORRELACIONADOS A DIABETES TIPO I
OBSERVADOS EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE MEDICINA
FAMILIAR NO. 24 DEL IMSS, DE TEPIC, NAYARIT**



DRA. SAMIRA CASTILLO AGUILAR
COORDINADOR DELEGACIONAL DE PLANEACIÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL
IMSS



DRA. VERONICA BENITEZ GODINEZ
COORDINADOR AUXILIAR DE EDUCACIÓN EN SALUD IMSS



DR. RAMON ERNESTO JIMENEZ ARREDONDO
COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE INVESTIGACION EN SALUD IMSS



DRA. LUISA ELIZABETH VELASCO GONZALEZ
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD IMSS



DR. ESAU ROJAS CARRILLO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA FAMILIAR IMSS

**“FACTORES DE RIESGO CORRELACIONADOS A DIABETES MELLITUS TIPO I
OBSERVADOS EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO.
24 DEL IMSS DE TEPIC, NAYARIT”**

**TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA

DR. BENIGNO RAMIREZ ESPINOZA

AUTORIZACIONES



**DR. JAVIER SANTACRUZ VARELA
JEFE DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.**



**DR. GEOVANI LÓPEZ ORTIZ
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.**



**DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES
COORDINADOR DE DOCENCIA
DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR**

Factores de riesgo correlacionados a Diabetes Mellitus tipo I
observados en pacientes de la UMF No.24 del IMSS, Tepic; Nayarit.

AUTORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Benigno Ramírez Espinoza
Residente de Medicina Familiar
Unidad de Medicina Familiar #24.
Paseo de Viena #15, Fracc. Ciudad del Valle, Tepic Nayarit
Correo electrónico: beniram@hotmail.com Tel: 3111000028
Matrícula: 99190863



Vo.Bo.

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Jose Juan Montoya Covarrubias
Médico no Familiar Adscrito HGZ 1 Tepic Nayarit
Av. Insurgents S/N. Tepic Nayarit
Correo electrónico:

Tel: 3111594293
Matrícula 99192313



Vo.Bo.

SEDE

Unidad de Medicina Familiar No. 24 Tepic, Nayarit

Índice

Resumen.....	7
Marco teórico.....	8
Antecedentes históricos	10
Antecedentes teóricos:	13
Antecedentes conceptuales:.....	19
Justificación	37
Planteamiento del problema	39
Objetivos	42
Objetivo general.....	42
Identificar la correlación de los factores de riesgo ambientales en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo I tratados en la UMF No. 24 del IMSS con sede en Tepic; Nayarit.	42
Objetivos específicos	42
Hipótesis	43
Metodología.....	44
Diseño de estudio.....	44
Tipo de estudio	44
Universo del estudio.....	44
Población de estudio.....	44
Tamaño de muestra	44
Criterios de selección.....	45
Criterios de inclusión.....	45
Criterios de exclusión.....	45
Operacionalización de variables	46
Plan de recolección de datos.....	47
Recursos materiales, económicos y humanos	47
Recursos humanos	47
Recursos económicos	47
Toma de datos y registro.....	48
Métodos y técnicas.....	48
Aspecto estadístico	48

Consideraciones éticas	49
Discusión:	55
Conclusiones:.....	56
Anexos.....	55
Citas bibliográficas.....	58

Resumen

FACTORES DE RIESGO CORRELACIONADOS A DIABETES MELLITUS TIPO I OBSERVADOS EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No.

24 DEL IMSS, TEPIC; NAYARIT. Ramirez EB, Rojas CE, Unidad de Medicina Familiar No. 24 IMSS Tepic, Nayarit Mex.

Palabras claves: Correlación, Factores de riesgo, diabéticos tipo 1.

Introducción: La Diabetes Mellitus es una enfermedad sistémica caracterizada por la poca o nula secreción de insulina por el páncreas, clasificándose como diabetes tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional. La OMS señala que la diabetes afecta a cerca de 425 millones de personas a nivel mundial, ubicando a México en el quinto lugar de prevalencia, siendo la Diabetes DM2 la que predomina en un 90-95% y un 10 a 5% la DM1. El trabajo de investigación se refiere a los factores asociados a la diabetes DM1: nacimiento por cesárea, alimentación con leche de vaca, ausencia de lactancia materna, deficiencia de vitamina D, exposición limitada a microorganismos durante la infancia, obesidad infantil y complicaciones durante el embarazo (pre-eclampsia-eclampsia).

Objetivo: Identificar los factores de riesgo ambientales presentes y asociación en pacientes con DM1 tratados en la UMF No. 24 del IMSS con sede en Tepic; Nayarit.

Material y Métodos: Participaron 91 pacientes con promedio de 20.8 años de edad. Fue una investigación no experimental, con diseño transversal-correlacional. Se aplicó un instrumento con una validez y confiabilidad a través de un alfa de cronbach de 0.664.

Resultado: Por medio del coeficiente de correlación de Pearson se encontraron las siguientes relaciones, en cuanto a la variable tipo de nacimiento con el 100.0% de nacimientos por parto vaginal (0.3158). En cuanto a la alimentación o consumo de leche de vaca (0.7541). Alimentación con leche materna (0.9680). Determinación de vitamina "D" (0.0301). Enfermedades infecciosas en la infancia (0.174). Estado de IMC con obesidad (0.389). Haber presentado la mamá del paciente pre-eclampsia y eclampsia durante su embarazo (0.026). Mamá diabética (0.1635). Papá diabético (-0.1413).

Conclusión: En función de los 9 factores considerados en el presente estudio como factores de riesgos, la alimentación o consumo de leche de vaca presenta una correlación fuerte, en cambio la pre-eclampsia /eclampsia y los valores encontrados en la determinación de vitamina "D", así como ser hijo de papá diabético nos permite concluir que existe evidencia estadística suficiente para concluir que el coeficiente de correlación en los diferentes factores revisados no son suficientemente relacionados, sugiriendo confirmar estos resultados en estudios posteriores.

Marco teórico

Introducción

La diabetes tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en las edades pediátricas. En la actualidad se cuenta con las herramientas para un diagnóstico adecuado y para su tratamiento inicial, la pediatría y la endocrinología de hoy tienen un papel fundamental en el tratamiento de sus complicaciones agudas y de las enfermedades y otros procesos intercurrentes que pueden desencadenarlas¹.

A escala mundial se calcula que 422 millones de personas tenían diabetes tipo 1 y 2 en 2014, por comparación con 108 millones en 1980. Desde 1980 la prevalencia mundial de la diabetes (normalizada por edades) ha ascendido a casi el doble del 4,7% al 8,5% en la población adulta². Esto se corresponde con un aumento de sus factores de riesgo (genéticos, inmunológicos y ambientales), entre los que más destacan son el sobrepeso, la obesidad y el sedentarismo³.

México está en la lista de los 10 países con mayor número de personas que viven con diabetes. Los datos de la Encuesta Nacionales de Salud y Nutrición 2006 y 2012, muestran que la diabetes mellitus por diagnóstico médico previo (excluyendo los casos que desconocían su condición) aumentó, de 5.8% del año 2000, a 7.0% al año 2006 y a 9.2% en el 2012⁴.

Esta última prevalencia representa a poco más de 6.4 millones de personas que se sabían afectadas por la enfermedad en México en 2012⁴.

Esta tendencia creciente concuerda con las proyecciones para prevalencia de diabetes diagnosticada, realizadas por Meza-Rodríguez y colaboradores, a partir de datos de las encuestas nacionales referidas; estimaron que, para 2030, dicha prevalencia alcanzaría de 12 a 18%, y para 2050, de 14 a 22%⁵.

El aumento en la prevalencia de diabetes puede deberse al envejecimiento de la población, al incremento en la prevalencia de la obesidad relacionada con cambios en los estilos de vida (aumento en la densidad calórica de la dieta, reducción en la actividad física), así como a cambios en otros factores relacionados con la diabetes⁵.

En México, la diabetes tipo 1 representa entre el 5 y 10% del total de casos registrados, siendo de predominio en el grupo de edad de 5 a 18 años de edad cuando se diagnostica⁶. Entre los principales factores que se atribuyen como asociados a la diabetes tipo 1 se encuentran hijos de mujer añosa al momento del embarazo, complicaciones durante el embarazo, específicamente pre-eclampsia y eclampsia, así como parto por cesárea, ausencia de alimentación al seno materno, consumo en edades tempranas de leche de vaca, deficiencia de vitamina “D”, y sobreprotección en el contacto con agentes infecciones de índole intestinal⁷.

La diabetes de todo tipo puede producir complicaciones en muchas partes del cuerpo y aumentar el riesgo general de morir prematuramente. Algunas de las complicaciones a las que puede llevar son el infarto del miocardio, los accidentes cerebrovasculares, la insuficiencia renal, la amputación de miembros inferiores, la pérdida de agudeza visual y la neuropatía⁸.

En los últimos años el sistema Nacional de salud ha incrementado las acciones preventivas para evitar el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles apoyándose en instrumentos como PrevenIMSS, PrevenISSSTE, la Estrategia siempre ha estado encaminada a la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad como factores principales de riesgo asociados a la Diabetes tipo 2, sin darle el peso correspondiente a los factores ambientales de riesgo relacionados con la diabetes tipo 1, por lo que a través del presente trabajo de investigación se realizará una encuesta a fin de medir la frecuencia de aparición estos factores ambientales en pacientes con diabetes tipo 1 que acuden a la UMF No.24 del IMSS.

Antecedentes históricos:

Con relación a los datos históricos de la diabetes mellitus, fueron tomados del curso en línea de insulino terapia para sanitarios⁹, capítulo 5.1 denominado “un poco de historia”.

La diabetes es una enfermedad ya conocida desde la antigüedad y la primera referencia a ella se encuentra en el Papiro de Ebers (1500 a.C.), y ya se aplicaba tratamiento para su principal síntoma: la poliuria.

Por parte de la medicina hindú se describe una orina pegajosa, con olor dulce, por lo que la llamaron "madhumeha" (orina de miel). Se explica también que esta enfermedad habitualmente afectaba a varios miembros dentro de una misma familia. Posiblemente ésta sea la primera descripción de otra de las formas de presentación de la diabetes tipo 2, asociada en gran medida a la obesidad. Incluso se llegan a diferenciar dos formas distintas, una que se ve en niños y adolescentes y que conduce a la muerte y otra en personas de más edad.

Ya en el siglo II d.C., Areteo de Capadocia, describe la diabetes a través de síntomas urinarios "los enfermos no dejan nunca de orinar". En griego la palabra diabetes significa sifón; llama a esta enfermedad "diabetes", del griego "discurrir a través de", suponiendo que "la carne del cuerpo se eliminaba por la orina". Identifica tres síntomas más constantes: polidipsia, poliuria y el adelgazamiento, pasándole sólo relativamente inadvertido el incremento de apetito y de la ingestión de alimentos (polifagia).

Se discute si fue Areteo de Capadocia (150 A.C.) o Apolonio de Memfis quien crea el término diabetes, además de describe la diabetes a través de síntomas urinarios "los enfermos no dejan nunca de orinar”.

Galeno interpretó que la enfermedad era consecuencia del fallo del riñón y Celso en el Imperio Romano hizo una detallada descripción de la enfermedad y fue el primero en aconsejar ejercicio físico y dieta.

En la Edad Media hay pocas aportaciones aunque Avicena evaporó la orina de un diabético y vio que dejaba residuos con sabor a miel, éste hizo una descripción de las complicaciones de la diabetes.

Thomas Willis, Oxford a finales del siglo XVII (1674), diferenció dos tipos de diabetes, en unas personas la orina tenía sabor dulce como la miel (mellitus) y la denominó diabetes mellitus y en otras la orina no tenía sabor y la denominó diabetes insípida.

1776-Matthew Dobson- demuestra que lo que se excreta en la orina es azúcar.

En el siglo XIX, en 1869, Paul Langerhans descubrió en el páncreas, acumulaciones de células en formaciones de islotes, que se distinguían de las células de las glándulas excretoras. Se les denominaron islotes porque bajo el microscopio de baja resolución parecen ser pequeñas islas dentro del páncreas. Pero Langerhans solo observa unos islotes distribuidos por el páncreas con una estructura distinta de las células que producen los fermentos digestivos y cuya función es desconocida.

En 1889 Joseph Von Mering y Oscar Minkowsky extirpan el páncreas a animales para observar que ocurre en ausencia de los jugos pancreáticos y observan cómo los animales tienen mucha sed y orinan mucho. Los animales fallecen en pocas semanas y la orina es dulce, con lo que concluyen que la extirpación del páncreas produce diabetes.

Es a partir de aquí cuando la investigación se dirige a la sustancia que producen los islotes, es decir, se estudia la "Isletina o Insulina".

1894-Laguesse- vuelve a poner atención en los islotes y los llama islotes de Langerhans.

En 1916 cuando Frederick G. Banting y su ayudante Charles H. Best tuvieron la idea de ligar el conducto excretor pancreático de un mono, provocando la autodigestión de la glándula. Después, exprimiendo lo que quedaba de este páncreas obtuvieron un líquido que, inyectado en una cachorra diabética, conseguía reducir en dos horas una glucemia: habían descubierto la insulina. Pero es llamado al ejército y no publica hasta 1921.

Esta cachorra es la famosa "Marjorie", primer animal que después de haberle quitado el páncreas pudo vivir varias semanas con la inyección del extracto de Banting y Best, hasta que tuvo que ser sacrificada al acabarse el extracto.

La primera inyección de insulina en humanos la recibió un joven de 14 años llamado Leonard Thompson el 11 de enero de 1922 en el Hospital de Toronto de Canada.

Es necesario alabar y decir que tras la mejoría de Leonard los científicos ofrecieron la fórmula de la insulina gratis a las compañías. En 1923 ya se podía conseguir en todo el mundo, salvando vidas, por lo que Banting y MacLeod recibieron el Premio Nobel de Medicina.

Leonard murió 13 años después, como causa de una bronconeumonía, observándose en su autopsia avanzadas complicaciones diabéticas.

1934- George R. Minot, paciente del Dr. Joslin, (salvado por la insulina en 1922), gana el premio Nobel por el descubrimiento de la anemia perniciosa.

En 1935, H.C. Hagedorn produce la insulina de depósito. Janbon y Loubatieres, descubren el poder hipoglicemiante de sulfamidas administradas por la vía oral, en 1942, y los trabajos de Augusto Loubatières en Montpellier, proporcionaron el paso definitivo para que los hipoglucemiantes orales se constituyeran en el otro de los grandes pilares del tratamiento de la diabetes, en este caso del tipo II.

Durante las últimas décadas se han realizado extraordinarios avances en el conocimiento de la epidemiología, fisiopatología, complicaciones, prevención y tratamiento.

Antecedentes teóricos:

Se afirma que una buena educación diabetológica es clave para que la familia sea capaz de manejar la enfermedad en su domicilio. Considera cinco aspectos principales en el tratamiento de la DM1 son¹⁰:

- 1) Pauta de insulina,
- 2) Dieta,
- 3) Ejercicio,
- 4) Manejo de las situaciones de estrés, y
- 5) Monitorización de los niveles de glucemia y de cetonuria.

Por lo que alrededor de un tercio de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 desarrollarán insuficiencia renal y pérdida de visión. Una correcta educación y un tratamiento encaminado a prevenir tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia son claves para evitar o retrasar la aparición de complicaciones.

Al mismo tiempo, los siguientes también se pueden considerar como factores de riesgo para desarrollar DM1¹¹:

-Nacer de una madre de edad más avanzada

-Nacer de una madre con pre-eclampsia durante el embarazo; sin embargo, existe fuerte evidencia reciente que no muestra relación entre la pre-eclampsia y diabetes posteriormente.

-Introducción temprana de leche de fórmula a bebés, estudios previos no han establecido el problema de que si el alimentar a bebés con leche de vaca durante sus primeros 6-8 meses de vida incrementa el riesgo de desarrollar diabetes tipo 1.

Un grande estudio internacional está en proceso para buscar una respuesta a esta pregunta.

-Origen étnico, mayormente presente en ascendencia nor-europea o mediterránea.

En este orden de ideas, el Instituto Nacional de Salud Pública mencionó que en México en el 2015 se registró el 13.9% de la población adulta con diabetes y solo el 16% llevó un control adecuado. Por tanto, una baja tasa de mortalidad por diabetes puede relacionarse a un control adecuado de esta enfermedad. Consecuentemente, se evidencia que por cada 100,000 muertes de habitantes que existen en México representa más del doble de las muertes que en Brasil, más del triple que en Chile y 14 veces más alto que las reportadas en el Reino Unido¹² (Figura 1).

Figura 1. Crecimiento de Mortalidad por diabetes mellitus por cada 100,000 habitantes



Fuente: organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico, OCDE 2016.

Finalmente, concluyen que el alto peso al nacer no constituyó por si solo un factor predictor para la diabetes mellitus aunque se desconoce la existencia de reportes anteriores a esta investigación y menos aún en la edad de 7 a 11 años, pues lo

referido no se señala que sean macrosómicos, aunque recientemente se han publicado algunos artículos relacionados con el macrosómico o alto peso al nacer y factores de riesgo aterosclerótico (aceleradores de la aterosclerosis) pero no en el mismo grupo etario, exceptuándose trabajos recientes, aunque no basado en el rango de edad de este estudio¹³. El grupo de síndromes que se engloban en el término DM tiene peculiaridades genéticas, inmunológicas, bioquímicas y epidemiológicas. Su etiología no se ha establecido con precisión, de manera que factores genéticos, ambientales, ambos u otros, pueden desarrollar fenotipos similares¹⁴.

Así, los objetivos del tratamiento para un paciente con DM1 deben incluir alcanzar el mayor grado de normalidad metabólica, evitar las complicaciones agudas, reducir al mínimo el riesgo de complicaciones micro- y macrovasculares crónicas y ayudar al niño y a su familia a alcanzar la madurez psicológica y la independencia. Para conseguir lo anterior, es necesario que los pacientes consigan un autocontrol independiente y permitan que el niño participe en las actividades adecuadas de acuerdo a su interés y edad¹⁵.

MM Grönlund y col. en su artículo "*El modo de parto dirige las funciones fagocíticas de los bebés durante los primeros 6 meses de vida.*" Menciona que se desconocen los factores que dirigen la capacidad de respuesta inmune del recién nacido más allá del período posnatal inmediato.

Investigando la influencia del modo de parto y el tipo de alimentación en la actividad de los fagocitos durante los primeros 6 meses de vida. Sesenta y cuatro bebés sanos (34 nacidos por vía vaginal y 30 por cesárea electiva) se estudiaron al nacer y a las edades de 2 y 6 meses. Las funciones de los fagocitos se estudiaron midiendo la actividad quimioluminiscente (CL) de sangre completa y leucocitos aislados e investigando la expresión de los receptores de fagocitos (FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII (CD16), CR1 (CD35), CR3 (CD11b)) y FcαR (CD89)) en neutrófilos, monocitos y eosinófilos mediante el uso de MoAbs específicos del receptor y citometría de flujo de inmunofluorescencia.

Los bebés nacidos por cesárea electiva tuvieron una actividad de CL significativamente más alta que los que nacieron por vía vaginal durante el seguimiento completo de 6 meses. Además, los lactantes que recibieron alimentación con fórmula tuvieron una actividad CL significativamente mayor a los 6 meses de edad y una mayor expresión de receptores FcγRI, Fcα y CR3 en los neutrófilos que los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna. Sugerimos que la reacción de estrés asociada con el trabajo de parto influye en la actividad fagocítica medida en la sangre del cordón umbilical, pero más tarde durante la infancia los antígenos intraluminales, la microflora intestinal y la dieta, se convierten en determinantes importantes en la programación inmune de los individuos humanos.

Receptores Fcα y CR3 en neutrófilos que los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna. Sugerimos que la reacción de estrés asociada con el trabajo de parto influye en la actividad fagocítica medida en la sangre del cordón umbilical, pero más tarde durante la infancia los antígenos intraluminales, la microflora intestinal y la dieta, se convierten en determinantes importantes en la programación inmune de los individuos humanos. Receptores Fcα y CR3 en neutrófilos que los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna.

Sugieren que la reacción de estrés asociada con el trabajo de parto influye en la actividad fagocítica medida en la sangre del cordón umbilical, pero más tarde durante la infancia los antígenos intraluminales, la microflora intestinal y la dieta, se convierten en determinantes importantes en la programación inmune de los individuos humanos.¹⁶

Grant WB, en su trabajo de *“Hipótesis: la irradiación ultravioleta-B y la vitamina D reducen el riesgo de infecciones virales y, por lo tanto, sus secuelas, incluidas las enfermedades autoinmunes y algunos tipos de cáncer.”* Se refiere a que muchas infecciones virales alcanzan importancia clínica en invierno, cuando hace frío, la humedad relativa es más baja y la producción de vitamina D a partir de la radiación solar ultravioleta B está en su punto más bajo.

Varias enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus tipo 1 y el asma, están relacionadas con infecciones virales. La vitamina D, mediante la inducción de catelicidina, que combate eficazmente las infecciones bacterianas y virales, puede reducir el riesgo de varias enfermedades autoinmunes y cánceres al reducir el desarrollo de infecciones virales. Algunos tipos de cáncer también están relacionados con infecciones virales. Los cánceres con riesgo aparentemente importante de infecciones virales importantes en invierno, según las correlaciones con el aumento de la latitud en los Estados Unidos, un índice de dosis solar ultravioleta-B de invierno y vitamina D, son el cáncer de vejiga, próstata, testículo y tiroides, Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin y, tal vez, cáncer gástrico.

La evidencia examinada incluye el papel de los virus en la etiología de estas enfermedades, la variación geográfica y estacional de estas enfermedades y el momento de la vida cuando la vitamina D es efectiva para reducir el riesgo de enfermedad. En general, la evidencia apoya la hipótesis. Sin embargo, se requiere más trabajo para evaluar esta hipótesis.¹⁷

Cavallo MG en su artículo *“Respuesta inmune mediada por células a la beta caseína en la diabetes insulino dependiente de reciente aparición: implicaciones para la patogénesis de la enfermedad.”* Trabaja sobre la hipótesis de la leche de vaca para la causa de la diabetes insulino dependiente (IDDM) se basa en el concepto de que el consumo temprano de la leche de vaca puede exponer el sistema inmunitario a una proteína extraña que posee reactividad cruzada inmunológica con un antígeno presente en el beta pancreático. Células.

Medimos la respuesta de linfocitos periféricos in vitro a la beta caseína, una proteína en la leche de vaca, en 47 pacientes con DMID de inicio reciente, en 36 personas sanas y, para evaluar la especificidad de la enfermedad, en 10 pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune. Otros antígenos probados fueron la albúmina de suero bovino, el derivado proteico purificado, la albúmina de suero humano y la fitohemaglutinina.

Resultado: Se observó proliferación específica de linfocitos T con beta caseína bovina en pacientes con IDDM (media [DE] edad 18.7 [9]) con una diferencia significativa en el índice de estimulación media (SI) versus personas sanas ($p < 0.00001$) o pacientes con tiroides autoinmune enfermedad ($p < 0,002$). 24 de 47 (51.1%) pacientes con DMID versus 0/10 pacientes con enfermedad tiroidea y 1/36 (2.7%) personas sanas tuvieron una respuesta positiva a la beta caseína definida como un SI por encima del valor medio +2 DE de personas sanas ($p < 0,00001$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos de sujetos con respecto a otros antígenos probados.

Conclusión: La asociación entre IDDM y el consumo temprano de leche de vaca puede explicarse por la generación de una respuesta inmune específica a la beta caseína. La exposición a la leche de vaca desencadena una respuesta inmune celular y humoral anti-beta caseína que puede reaccionar de forma cruzada con un antígeno de células beta. Es interesante que existan homologías de secuencia entre la beta caseína y varias moléculas de células beta.¹⁸

Wills-Karp y col. describe la “teoría de la enfermedad alérgica sin gérmenes: revisando la hipótesis de la higiene.”

Las crecientes tasas de enfermedades alérgicas acompañan los beneficios más saludables de un estilo de vida occidentalizado contemporáneo, como la baja mortalidad infantil. Es probable que estos fenómenos hermanados estén causalmente relacionados. La hipótesis de higiene establece que la alergia y el aumento de la longevidad son consecuencias de reducir los estresores infecciosos durante la primera infancia durante milenios. Las explicaciones mecanicistas para la hipótesis de la higiene típicamente han invocado el modelo T-helper-type 1/2 (T(H) 1 / T(H) 2). Aquí, discutimos por qué estamos a favor de un modelo 'contrarregulador' más amplio, uno que también podría explicar la creciente incidencia de enfermedades autoinmunes en los países occidentales.¹⁹

Fourlanos S y col. “La hipótesis del acelerador y la creciente incidencia de diabetes tipo 1.” Para resumir la relevancia de la 'hipótesis del acelerador' para la

patogénesis de la diabetes tipo 1 y examinar si la evidencia reciente respalda la hipótesis. La 'hipótesis del acelerador' propone 'tres procesos en la diabetes tipo 1 que aceleran de forma variable la pérdida de células beta a través de la apoptosis: constitución, resistencia a la insulina y autoinmunidad'.

Hallazgos: La resistencia a la insulina es un factor de riesgo independiente para la progresión a diabetes clínica tipo 1 en personas con autoinmunidad de islotes. Un mayor peso corporal también se asocia con el desarrollo de diabetes tipo 1, aunque ningún estudio longitudinal ha evaluado simultáneamente el peso corporal y la resistencia a la insulina en la diabetes preclínica. Actualmente, no hay evidencia de que la apoptosis acelerada de las células beta se deba a la resistencia a la insulina en la patogénesis de la diabetes tipo 1.

Conclusión: La resistencia a la insulina acelera el desarrollo de diabetes tipo 1 en personas con autoinmunidad de islotes y deficiencia de insulina. El entorno cada vez más 'obesogénico' que promueve la resistencia a la insulina podría explicar la creciente incidencia de diabetes tipo 1.²⁰

Antecedentes conceptuales:

Términos y expresiones científicos lingüístico-gramaticales que se consideren vitales o estratégicos para la investigación.

Marco conceptual.

Diabetes Mellitus (DM)

La diabetes mellitus (DM). Es una enfermedad crónica que aparece cuando las células del páncreas no producen insulina suficiente o cuando el organismo no produce insulina²¹, abarca a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia secundaria a defectos en la secreción de insulina, que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas²².

La DM es un padecimiento conocido desde hace siglos; sin embargo, al fin del milenio pasado el conocimiento de su etiología, historia natural y epidemiología estaba aún incompleto.

Actualmente se han acumulado nuevos conocimientos donde se han identificado defectos a nivel de células, tejidos o funciones que están relacionados con la expresión de la enfermedad. Esto ha dado lugar a la aparición de nuevas propuestas para clasificar la diabetes mellitus²³.

Recientemente, el Comité de expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto una nueva clasificación que contempla 4 grupos:

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), se debe a una utilización ineficaz de la insulina, es también llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta, representa 90% -95% de los casos mundiales y se atribuye en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física.

Por último, la diabetes gestacional, la cual es un estado hiperglucémico que aparece o se detecta por vez primera durante el embarazo.

Clasificación etiológica de las alteraciones de la glucemia²⁴

- **Diabetes tipo 1:** (Destrucción de células beta, que habitualmente provoca insuficiencia absoluta de insulina)
 - Autoinmunitaria
 - Idiopática.

- **Diabetes tipo 2:** se debe a una utilización ineficaz de la insulina, es también llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta, representa 90% -

95% de los casos mundiales y se atribuye en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física.

- **Diabetes gravídica:** es un estado hiperglucémico que aparece o se detecta por vez primera durante el embarazo.
- **Otros tipos específicos:** defectos genéticos de la función de las células beta, defectos genéticos de la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, Inducidas por fármacos o sustancias químicas, infecciones, formas infrecuentes de diabetes de mediación inmunitaria y otros síndromes genéticos.

El conocimiento de las formas específicas de diabetes atribuibles a mutaciones de genes específicos ha aumentado enormemente, y ahora estos casos se pueden clasificar específicamente si se estudian con detalle. Es importante saber que esta información ha permitido establecer la sensibilidad al desarrollo de algunos tipos de diabetes antes de que la hiperglucemia sea evidente.

La estratificación clínica se introdujo cuando se identificó que todas las formas de diabetes pasan por una serie de estadios que se asocian a distintos grados de disfunción metabólica. Además, ahora se sabe que la progresión desde una tolerancia a la glucosa normal hasta una diabetes franca puede detenerse o retardarse y que es posible la reversión a estadios menos graves de disglucemia.

Cuando no se conozca la causa concreta, podrá clasificarse a los pacientes en función del estadio clínico.

Los estadios clínicos de la American Diabetes Association (ADA) se han introducido en las clasificaciones más recientes. Se introdujo porque las mediciones de la glucosa en sangre o plasma en ayunas representan el método más usado en la detección selectiva o las pruebas de la diabetes en la práctica clínica²⁵. Los valores de glucosa en ayunas que se consideran diagnóstico de diabetes se han reducido para que sean más equivalentes a los que se

encuentran cuando la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa es de 200 mg/dl o mayor, este cambio aumenta las probabilidades de que el diagnóstico de diabetes sea correcto sólo cuando se determina la glucemia en ayunas, pero el valor en ayunas diagnóstico de diabetes se encuentra muy por encima del intervalo normal en personas con tolerancia a la glucosa normal (Se recomienda mantener niveles séricos de glucosa en ayuno <110 mg/dL y concentraciones séricas posprandiales de 140 mg/dL a las 2 h, para llegar a metas de HbA1c²⁶

El procedimiento anterior se denomina automonitoreo de glucosa, esta acción es definida como toda aquella acción que los pacientes realizan para medir sus niveles de glucosa durante cualquier momento del día para lo cual le permite al paciente llevar un rol activo en su cuidado y le aprueba una adherencia a la mejora de su tratamiento y resultados clínicos.

De esta manera, solo puede ser realizado a través de aparatos especiales llamados glucómetros, con los cuales se puede tomar una pequeña muestra de sangre del dedo del paciente y medir sus niveles de glucosa en una poca cantidad de tiempo. Estos aparatos son portátiles y permiten al paciente hacer estas determinaciones en cualquier momento y lugar.

Por consiguiente, el estadio de American Diabetes Asociación se definió de forma que se ajustara y reconociera a los sujetos cuyas concentraciones de glucosa en ayunas se encontraran por encima de la normalidad, aunque no fueran diagnósticas de diabetes.²⁶

El reciente sistema de clasificación de la diabetes y de los estadios de hiperglucemia relacionados se ha centrado en la etiopatogenia siempre que ha sido posible. Aunque todavía se desconocen las causas subyacentes a las formas más frecuentes de diabetes, sus características son lo bastante diferentes como para establecer la clasificación con una certeza razonable en la mayoría de los casos. Junto a los estadios clínicos definidos, esta clasificación proporciona un

marco clínicamente útil que se puede modificar a medida que se obtenga información más precisa sobre la etiología específica de algunas formas de diabetes. La clasificación y estatificación también proporcionan un marco para proseguir la investigación sobre la etiología, el tratamiento y la prevención de muchas formas de diabetes.

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

Esta clasificación de la diabetes corresponde a la entidad anteriormente denominada diabetes mellitus insulino dependiente o juvenil, en la que la destrucción de las células β del páncreas conduce a una deficiencia absoluta de insulina²⁸. En la clasificación actual, la DM1 se subdivide en dos subtipos:

DM1 A o autoinmune: Enfermedad autoinmune en la que existe una destrucción selectiva de las células β del páncreas mediada por linfocitos T activados en sujetos con haplotipos HLA de predisposición²⁸.

Después de un período preclínico de duración variable, durante el cual el paciente permanece asintomático, cuando la masa de células productoras de insulina llega a un valor crítico el paciente presenta la sintomatología clásica: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y una progresiva cetosis que puede acabar en cetoacidosis, si no se instaura tratamiento con insulina exógena.

DM1 B o idiopática: Como contraposición a la DM1 A, la DM1 B engloba a aquellos pacientes con mismas o iguales características, en los que no se encuentran datos de autoinmunidad ni haplotipos HLA de predisposición. Como entidad de reciente descripción se conoce poco de su etiología, evolución y pronóstico²⁸.

Historia natural de la enfermedad

La DM tipo 1 (DM1), de origen autoinmune, es la más frecuente en la edad pediátrica y en la adolescencia. Se caracteriza por la reducción de las células β

pancreáticas mediada por mecanismos inmunológicos que ocasiona una dependencia permanente de la insulina exógena. La etiología es multifactorial, intervienen factores genéticos de susceptibilidad (más de 60 loci de riesgo en diferentes genes, el HLA confiere el 50% del riesgo DR3/DR4 o DQ2/DQ8 utilizando la designación serológica), factores ambientales no bien conocidos (infecciones por enterovirus) y factores inmunológicos²⁹.

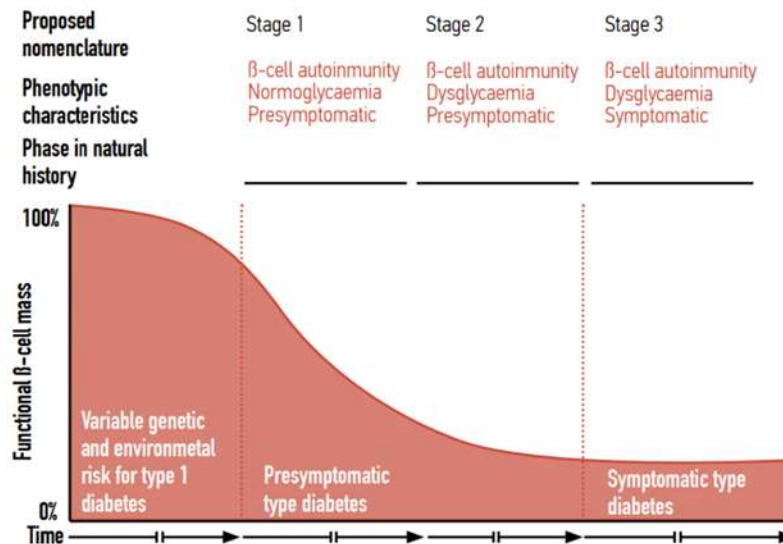
Además se asocia a la presencia de autoanticuerpos pancreáticos, marcadores serológicos de autoinmunidad de la célula β . Su expresión es dependiente de la edad e incluyen: Glutamic acid decarboxylase (en adelante GAD), Tyrosine phosphatase-like insulinoma antigen 2 (en adelante IA2), islet cell antibody 512 (en adelante ICA512), Insulin autoantibodies (en adelante AAI) y β -cell-specific zinc transporter 8 autoantibodies (en adelante ZnT8). Los AAI y ZnT8 son más frecuentes en niños <10 años. Así, los anticuerpos se encuentran presentes en el diagnóstico de la enfermedad del 85 al 98% de los pacientes y la titulación de anticuerpos disminuye con la evolución²⁹.

García³⁰ menciona que los parientes de primer grado tienen un riesgo entre 10 a 20 veces superior al de la población general de adquirir la enfermedad. La incidencia de DM1 varía en ellos entre el 3 al 10%, dependiendo de distintas variables como grado de parentesco, edad y raza. De esta manera, si es el padre el portador, el riesgo de sus hijos de desarrollar diabetes es mayor, aproximadamente 10% en USA; si es la madre y esta es menor de 25 años el riesgo es de 4%, y si ella es mayor de 25 años el riesgo es solo 1%, casi el mismo de la población norteamericana. También se ha establecido que si el debut de la diabetes ocurrió antes de los 11 años en los padres, el riesgo para sus hijos es mayor.

Consecuentemente, se considera que la patología de dicha enfermedad se representa en 3 estadios (Figura 1 y 2). Inicialmente existen unos determinantes genéticos y ambientales que favorecen su aparición; en este momento la masa funcional de células β está intacta (100%). Posteriormente en el estadio 1,

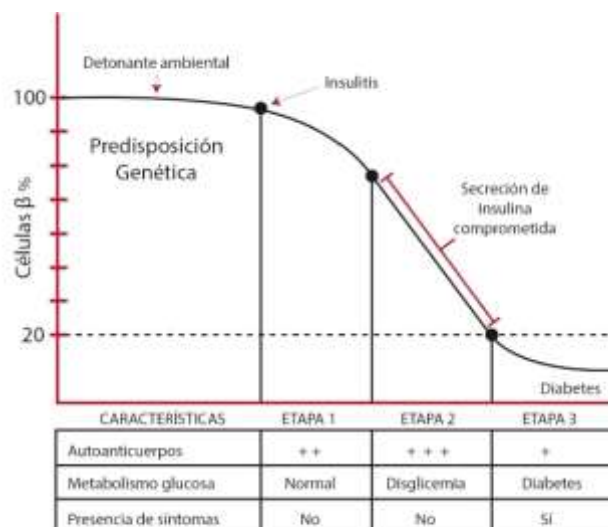
aparecen los anticuerpos frente a la célula β , pero se mantiene la normoglucemia. En el estadio 2, persiste la autoinmunidad, pero ya está presente la hiperglucemia (prediabetes) no sintomática; comienza a disminuir la población de células β funcionantes. Finalmente, en el estadio 3 aparecen los síntomas de diabetes cuando la pérdida de cel β es ya crítica³¹.

Figura 1. Estadios de la Diabetes Mellitus³¹



Tomado de Rodríguez (2017), Estadios de la diabetes mellitus 1 (DM1)

Figura 2. Progresión de la DM1 y sus etapas³¹



Modelo del desarrollo de DM1. Adaptación propia basada en los modelos de Eisenbarth 1986, Powers 2013, Atkinson 2014, Insel 2015.

Faradj Hazón RN, et al. Diabetes mellitus tipo 1. fisiopatología, diagnóstico, epidemiología, cuadro clínico, evolución. En Ochoa Martínez C, et al, DMNE, CMM: Manual práctico del manejo de la diabetes mellitus y sus comorbilidades. 1ª edición. Editorial ARI, 2016. ISBN 978607411673.

Como ya se ha descrito con anterioridad, la destrucción progresiva de las células beta dará lugar a la aparición de los signos y síntomas de la aparición de la DM1, siguiendo las etapas:

1. Autoinmunidad, normalidad glucémica, ausencia de síntomas.
2. Autoinmunidad, alteración de la glucemia sin cifras de diabetes (Alteración de la glucemia en Ayunas (en adelante AGA) o Alteración de la Tolerancia a la Glucosa (en adelante ATG)), ausencia de síntomas.
3. Autoinmunidad, alteración de la glucemia con cifras de diabetes, ausencia de síntomas.
4. Inicio de síntomas de DM1.
5. DM1 establecida.
6. DM1 establecida, con complicaciones.

En este sentido, el objetivo fundamental consiste en el diagnóstico precoz ante la aparición de los primeros síntomas, evitando la evolución del cuadro hacia una cetoacidosis diabética, potencialmente muy grave e incluso fatal sin el adecuado tratamiento. A nivel mundial, hasta el 80% de los menores de 15 años que presentan con una DM1 lo hacen en forma de cetoacidosis³¹.

La cetoacidosis como forma de inicio en este grupo de edad se estima entre el 25 y el 40%, siendo incluso mayor del 50% entre los menores de 4 años. Para lograr disminuir estas tasas, es necesario sospechar el diagnóstico ante la aparición de los primeros signos y síntomas. La presentación clínica clásica consiste en: poliuria, nicturia, polidipsia y pérdida de peso de varias semanas de evolución³¹.

De este modo, según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (en adelante ADA) y de la Organización Mundial de la Salud (en adelante OMS), el diagnóstico puede llevarse a cabo en las tres situaciones siguientes³²:

- Presencia de síntomas clínicos y glucemia plasmática ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L), independientemente de la hora de extracción en relación con las comidas.
- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L).
- Glucemia plasmática a los 120 minutos, en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (glucosa, 1.75 g/kg, máximo 75 g - P.T.O.G.) ≥ 200 mg/dL.

Cada una de las tres situaciones es suficiente para hacer el diagnóstico de diabetes.

Un resultado anormal debe confirmarse con la repetición de la medición en dos ocasiones en dos días diferentes. Asimismo, los síntomas de la diabetes descompensada están claramente definidos: poliuria, polidipsia, astenia y adelgazamiento inexplicado.

En la primera infancia, el aumento de la diuresis es enmascarado por el uso de pañales y la sed se manifiesta por llanto o irritabilidad, por lo que el diagnóstico se retrasa y los niños llegan a la consulta médica, frecuentemente, en cetoacidosis diabética.

La mayoría de los pacientes con DM1 experimentan un período de remisión clínica parcial, caracterizado por un requerimiento bajo de insulina y prácticamente la normalización de la glucemia. Este período se prolonga por más tiempo, cuando la DM1 se presenta durante o después de la pubertad, en comparación a la que inicia en edades más tempranas de la vida. Se debe tomar en cuenta que la diabetes tipo 1 se asocia a varias enfermedades autoinmunes como son la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad gástrica autoinmune, enfermedad celíaca y enfermedad de Addison.

En este sentido, el incremento de la incidencia de la diabetes tipo 1 en niños, se ha atribuido a factores ambientales y el aumento de la incidencia de la diabetes tipo 2 es explicada por el sedentarismo y la obesidad. Varios niños presentan la combinación de ambos tipos de diabetes; en ellos se evidencian signos de

resistencia a la insulina y marcadores positivos de autoinmunidad de las células beta; esta nueva forma de diabetes se denomina diabetes doble o híbrida.

Otros sinónimos de esta forma de diabetes son: diabetes tipo 1.5, diabetes autoinmune latente del adulto, diabetes insulino dependiente lentamente progresiva y diabetes atípica³³⁻³⁴.

Factores ambientales Asociados a DM1

Si bien se han descrito los factores genéticos para la DM1, se han considerado varios factores ambientales capaces de inducir la autoinmunidad contra células β 15: parto por cesárea³⁵, deficiencia de vitamina D³⁶, exposición temprana a proteínas de la leche de vaca³⁷, exposición limitada a microorganismos durante la infancia³⁸ y el incremento en la incidencia de obesidad infantil³⁹.

Como se mencionó en el párrafo anterior, se han puntualizado 5 factores ambientales asociados con el desarrollo de DM1, los cuales serán descritos a continuación en base a lo ya explicado sobre la inmunotolerancia intestinal

Parto Vía Cesárea

Desde finales de la década de los 90, se ha reportado la asociación de parto vía cesárea y defectos en el sistema inmunológico. Grönlund y col.⁴⁰ reportan que la función fagocítica está disminuida en aquellos niños nacidos vía vaginal en comparación con aquellos nacidos por cesárea, y que de hecho esta modulación fagocítica se mantenía hasta la adultez. Aquellos bebés nacidos vía abdominal presentan mayor actividad fagocítica y producción de especies reactivas de oxígeno, lo cual constituye un factor de riesgo para daño tisular.

Ese mismo año, Grönlund⁴¹ publica su reseña sobre la flora intestinal entre lactantes menores nacidos por vía vaginal o cesárea, reportando que la colonización por *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* fue retardada, y existía una menor colonización por *Bacteroidis fragilis*. Cinco años después, Salminen y col.⁴²

analizan el perfil microbiológico de las heces de niños de 7 años nacidos por vía natural y vía quirúrgica, reportando diferencias significativas entre las especies de *Bifidobacterium* y *Clostridium* las cuales se han demostrado tienen impacto en el desarrollo de enfermedades alérgicas⁴³. Salminen publica que los niños nacidos por cesárea presentan niveles más elevados de *Clostridium*, sugiriendo colonización más temprana con modificación de la flora intestinal.

Un reciente meta-análisis⁴⁴ reporta que existe un 20% de riesgo para DM1 en aquellos niños nacidos por cesárea, lo cual no se explica por otros factores de confusión (peso al nacer, edad gestacional, edad materna, orden de nacimiento, diabetes materno o incluso lactancia materna), lo que sugiere deberse a la exposición bacteriana temprana en la vida neonatal.

Por último, Schlinzig y col.⁴⁵ publican un hallazgo muy importante, aquellos niños nacidos por cesárea presentan un mayor número de metilaciones en ADN leucocitario en comparación con aquellos nacidos por vía natural, lo cual abre una nueva área de investigación no solo por las implicaciones de neuroinmunomodulación sino por demostrar la existencia de modificación epigenética importante en el período periparto.

Deficiencia de Vitamina D

De forma clásica, la síntesis de la vitamina D comienza en la piel con la acción de radiación ultravioleta-B modificando la estructura original del 7-deshidrocolesterol a colecalciferol mediante la ruptura del anillo B del ciclopentanoperhidrofenantreno y desplazamiento de enlaces covalentes para lograr estabilidad electrónica^{46,47}. Luego, el colecalciferol debe ser hidroxilado en posición 25 por parte de la enzima 25-hidroxilasa hepática y luego hidroxilado en posición 1 por la 1 α -hidroxilasa renal hasta 1,25-(OH)₂D₃.

Sin embargo, en el sistema inmune, los linfocitos T, B y células dendríticas son capaces de expresar 1 α -hidroxilasa y 24-hidroxilasa, por lo que son capaces de convertir el 25-(OH) D3 en vitamina D activa [1,25-(OH)2D3] para acciones autocrinas y paracrinas mediadas por su receptor nuclear (vitamina D receptor, VDR)^{47, 48}.

La principal acción inmunológica es la de incrementar la producción de cathelicidina

(hCAP18) en neutrófilos, macrófagos y epitelio, la cual es luego clivada en cathelicidina activa (LL37) la cual actúa como microbicida debido a su acción desestabilizadora de membrana⁴⁸.

Además, la vitamina D impide la diferenciación hacia Th17 por parte de las células dendríticas, disminuye la capacidad de las Th17 de producir IL-17, induce la expresión de Foxp3 y CTLA-4 por lo que induce el subtipo Treg⁴⁹ y finalmente favorece una respuesta Th2 asociado a activación de STAT6 y GATA-3⁵⁰. De hecho, la deficiencia de vitamina D se ha asociado con defectos en activación de receptores de tipo Toll (Toll-like receptor, TLR) en monocitos⁵¹, lo cual se relaciona estrechamente con los hallazgos Zipitis y Akobeng⁵², los cuales reportan que la suplementación temprana de esta vitamina pudiese ofrecer protección ante el desarrollo de DM1, por lo que se enfatiza su papel inmunomodulador intestinal en etapas tempranas de la vida.

Proteína de la Vaca

La muy controversial teoría de la leche de vaca como punto detonador de la DM1 se ha venido discutiendo desde hace más de 30 años. Si bien la teoría tiene detractores, existen aquellos que defienden su papel en la patogenia de la enfermedad. Quizá la disputa más importante al respecto se ha llevado a cabo en Oceanía, entre la Autoridad de Seguridad Alimentaria de Nueva Zelanda⁵³ y las autoridades Australianas⁵⁴. La agencia de seguridad Neozelandeza propuso en el 2004 un plan para promover la producción de leche de vaca con mayor contenido

de A2 β -caseína, en vez de A1 α -caseína la cual ha sido implicada en la patogenia de DM1. Ellos basaron su planteamiento en el hallazgo de la producción de " β casomorphin 7" (β CM-7), sustancia que deriva del clivaje de A1 y B β -caseína, capaz de ejercer funciones opioides⁵⁵ e incluso inmunosupresoras⁵⁶, por lo que se

planteó que ella podría modular la tolerancia del intestino, hallazgo que concordaba con los reportes de Kostraba y col.⁵⁷ y Pérez-Bravo y col.⁵⁸ con respecto al riesgo relativo (11.3 y 13.1 respectivamente) de la exposición temprana a la leche de vaca y DM1. Sin embargo, Truswell en Australia publica que la agencia Neozelandeza no tiene evidencia suficiente para plantear tal propuesta basado en los siguientes argumentos:

a) no hay información veraz con respecto al consumo total de leche de vaca procedente de las fórmulas infantiles; b) los estudios expuestos fueron realizados en una población de muy alto riesgo como lo es la Isla de Sardinia, por lo que el peso genético debe ser evaluado; y c) la lactancia materna exclusiva versus la mixta no ha tenido una valoración estadística adecuada.

Ahora bien, la evidencia sugiere que hay una asociación entre la leche de vaca y la DM1, pero quizá el enfoque haya estado mal ubicado. Berin & Shreffler⁵⁹ publican que la disrupción de la permeabilidad intestinal afecta la tolerancia oral, y que usualmente se acompaña de cargas antigénicas elevadas. Por lo tanto se ha propuesto que un sujeto con susceptibilidad genética y un "intestino con gotera" (*leaking gut*) posee los problemas de base y deben ser considerados a la hora de evaluar la leche de vaca y otros antígenos asociados a la enfermedad⁶⁰.

Este goteo intestinal se ha asociado con bajos niveles de Claudina y elevación de Zonulina, permitiendo el paso de antígenos hacia el espacio subepitelial^{61,62-63}. En este panorama, la leche de vaca es acompañada de la gliadina (gluten) como molécula diabética alimentaria⁶⁴.

Exposición limitada a microorganismos

Propuesta en 1989, la teoría de la Higiene fue planteada por Strachan⁶⁵ luego de analizar una muestra de 17.414 niños, en las que concluye que la industrialización ha modificado los factores socioeconómicos que influyen en tipo de vivienda, número de hijos y educación, disminuyendo la tasa de infecciones en edad infantil. Más de diez años después, Bach propone que de forma paradójica las infecciones pueden modular de alguna manera las respuestas asociadas a alergia y desórdenes autoinmunes⁶⁶. En la DM1 se ha observado una relación inversa entre el número de infecciones en infancia temprana y la aparición de la enfermedad, sugiriendo para ello un papel protector, mientras que las infecciones tardías actúan como disparadores en sujetos susceptibles⁶⁷. La presunta inmunomodulación se basa en varios mecanismos resaltando los siguientes puntos: a) la desviación de la respuesta inmune crea un ambiente propenso a una respuesta tipo alergia, la cual resulta de una disminución en la producción de IL-12 por parte de las células dendríticas, por lo que la respuesta ante agentes inocuos es propensa hacia una respuesta Th2⁶⁸; b) inmunomodulación por parte de agentes infecciosos como *Schistosoma mansoni*, *Trichinella spiralis*, *Heligmosomoides polygyrus*, *Mycobacterium avium*, entre otros.

En estas infecciones existe modulación de la expresión de IL-10 por parte de células

dendríticas e inducción de subpoblación de Treg capaces de modular respuestas Th1 subsecuentes, que incluso se han llegado a catalogar como respuestas parásito-específicas que impiden la aparición de DM1 en modelos animales⁶⁹; y c) finalmente se han descrito polimorfismos que resultan importantes en la patogenia de enfermedades autoinmunes e interacción con agentes externos como lo son *CD14*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR6*, *TLR10*, *NOD1*, *NOD2*, *CARD4* y *CARD15*⁷⁰.

Hipótesis aceleradora y obesidad infantil

Esta teoría propuesta por Wilkin hace más de 40 años⁷¹, en la cual se asume que la DM2 y la DM1 son parte de un mismo espectro, se plantea que la

insulinorresistencia está asociada a sobrepeso/obesidad y su severidad depende del genotipo heredado, quitándole el papel primordial a la autoinmunidad de la DM1. Si bien la teoría no ha sido acogida por la mayor parte de la comunidad científica, el autor mantiene su posición en base a los novedosos hallazgos de obesidad infantil, con hiperglicemia y autoanticuerpos presentes, lo cual genera confusión a la hora de establecer un diagnóstico, por lo que se han incluso sugerido los términos “doble diabetes”⁷² ó “diabetes híbrida”⁷³.

Dabelea y el resto del equipo de *SEARCH for Diabetes in Youth Study Group*⁷⁴ publica que si bien la obesidad se encuentra asociada a una edad de aparición más temprana de la DM1, este fenómeno no ocurre por autoinmunidad inducida por insulinorresistencia como plantea el Dr. Wilkin⁷¹, sino más bien, existe una progresión más rápida de la destrucción ya que las células β están lesionadas por el estrés metabólico al cual están sometidas, incluso, el número de células ya se encuentra disminuido al momento del ataque autoinmune⁷⁶. De hecho, no existe evidencia de autoinmunidad inducida por insulinorresistencia.

Lactancia Materna, el Elemento Protector

Quizá, una de las opiniones compartidas a nivel científico es el papel protector de la Leche Materna en sujetos no solo susceptibles a DM1⁷⁷ sino también en aquellos con predisposición a obesidad, síndrome metabólico y cualquiera de sus espectros, asma bronquial, entre otras^{78,79}.

La Leche Materna, alguna vez calificada como una mera fuente de alimentos para el lactante menor, ahora es considerada parte de una fuerza evolutiva que permitió la oferta de nutrientes esenciales al cerebro humano para alcanzar el desarrollo y capacidades actuales junto a la adquisición de un sistema inmunológico avanzado a expensas de un aporte adecuado calórico⁸⁰.

La composición de la leche materna ha sido objeto de extensa investigación⁸¹⁻⁸², y su papel inmunomodulador se compone de⁸³⁻⁸⁴ citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10,

TNF- α , GM-CSF, M-CSF, IFN- γ , MCP-1, RANTES, y TGF- β), Inmunoglobulinas tipo IgA, IgG y IgM solubles, lactoferrina, lisozimas, mucinas, oligosacáridos de leche humana (OLH)⁸⁵⁻⁸⁶, CD14 soluble, β -defensina, factor bífido, moléculas de adhesión celular y células del sistema inmune materno. La importancia de la modulación del sistema inmune fetal/neonatal por parte del compartimiento materno es radical para la supervivencia del feto, especialmente a la luz de las deficiencias propias del mismo al nacer: a) capacidad fagocítica macrofágica disminuida, b) capacidad limitada de producción de neutrófilos en presencia de infecciones, producción limitada neonatal de TNF- α , GM-CSF o casi absoluta de IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10 e IFN- γ , y c) necesidad de inmunomodulación de la maduración de la mucosa intestinal, lo cual necesita de la diferenciación ofrecida por la leche materna.

Enfermedad crónica: Son aquellas enfermedades que se desarrollan lentamente y tienen larga duración y su fin o curación no puede preverse claramente o puede no ocurrir nunca⁸⁷.

Medicina de familia. Se considera a esta como una especialidad médica que proporciona atención sanitaria continua e integral al individuo y a la familia, en conjunto o no. Esta especialidad permite integrar a las ciencias biológicas, clínicas, sociales y del comportamiento para la atención de los pacientes.

El ámbito de la medicina familiar abarca todas las edades, ambos sexos, cada uno de los sistemas orgánicos y todas las enfermedades. La medicina familiar es una disciplina académica y científica con contenidos pedagógicos, investigación, evidencia fundamentada y actividad clínica propia.

Con el enfoque familiar se ve a la persona dentro de un sistema familiar e inmerso en un contexto social y cultural que condiciona su bienestar y aporta factores de riesgo de enfermar y factores protectores de su salud. Estos factores van a condicionar el estado de salud de la persona. Tiene capacidades para actuar en una comunidad, a partir de un conocimiento e interacción con la misma, con un

sentido de trabajo en red, articulando acciones con los otros servicios que la comunidad comparte⁸⁸.

De acuerdo con la norma oficial mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus, contempla las siguientes definiciones operacionales⁸⁹.

Alteración del metabolismo. Es caracterizada por la alteración del metabolismo de proteínas, grasas y carbohidratos que se caracteriza por niveles de glucosa alterada, en ayuno, o a la intolerancia a la glucosa; ambas condiciones son procesos metabólicos intermedios entre la ausencia y la presencia de diabetes.

Caso confirmado de diabetes. Es considerada así la persona cuyo diagnóstico se corrobora por medio del laboratorio: una glucemia plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dl; una glucemia plasmática casual ≥ 200 mg/dl; o bien una glucemia ≥ 200 mg/dl a las dos horas después de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua, criterios diagnósticos de diabetes, en el Sistema Nacional de Salud. 3.9 Caso de prediabetes, a la persona con antecedente de padre o madre o ambos con estado metabólico intermedio entre el estado normal y la diabetes.

El término prediabetes se aplica a los casos tanto de Glucosa Anormal en Ayunas (GAA), como a los de Intolerancia a la Glucosa (ITG), según los criterios diagnósticos en el Sistema Nacional de Salud. 3.10 Caso en control, al paciente bajo tratamiento en el Sistema Nacional de Salud, que presenta de manera regular, niveles de glucemia plasmática en ayuno de entre 70 y 130 mg/dl o de Hemoglobina Glucosilada (HbA1c) por debajo de 7%.

Caso en descartado. Es llamado así al caso sospechoso o probable en quien por estudios de laboratorio se determinan cifras de glucemia no diagnósticas de diabetes mellitus, presenta signos o síntomas propios de cualquier otro padecimiento o evento diferente a diabetes mellitus, en ellos puede o no haber confirmación etiológica de otro diagnóstico. Aquel que no cumple con los criterios de caso probable (si es sospechoso) o confirmado (si es probable).

Caso sospechoso. Es llamado así a la persona con factores de riesgo comunes para enfermedades no transmisibles: edad (mayor de 20 años), antecedente heredofamiliar (padres y/o hermanos), sobre peso u obesidad, circunferencia abdominal mayor de 80 cm en mujeres o 90 cm en hombres, hijo macrosómico en mujeres, hipertensión arterial.

Caso probable. Es llamado así a la persona que en el examen de detección, presenta una glucemia capilar en ayuno > 100 mg/dl, o una glucemia capilar casual > 140 mg/dl.

Cetoacidosis. Es definida así la complicación aguda, por deficiencia absoluta o relativa de la secreción de insulina. Tal situación conduce al catabolismo de las grasas como fuente de energía, produciendo la formación de cuerpos cetónicos lo cual se manifiesta como acidosis metabólica.

Factor de riesgo. Es considerado así el atributo o exposición de una persona, una población o el medio, que están asociados a la probabilidad de la ocurrencia de un evento.

Primer nivel de atención. Son consideradas así las unidades de primer contacto del paciente con los servicios de salud, que llevan a cabo las acciones dirigidas al cuidado del individuo, la familia, la comunidad y su ambiente; sus servicios están enfocados básicamente a la promoción de la salud, a la detección y al tratamiento temprano de las enfermedades.

Asimismo, lo constituyen las Unidades de Medicina Familiar (IMSS), Centros de Salud (SSa) y Clínicas Familiares (ISSSTE), en donde se proporcionan los servicios de salud básicos. Además, se consideran el principal escenario de la salud preventiva y es el nivel en donde se atiende y resuelve 80% de los padecimientos.

Promoción de la salud. Es el proceso que permite fortalecer los conocimientos, aptitudes y actitudes de las personas para participar corresponsablemente en el

cuidado de su salud y para optar por estilos de vida saludables, facilitando el logro y la conservación de un adecuado estado de salud individual y colectiva mediante actividades de participación social, comunicación educativa y educación para la salud.

Justificación

De acuerdo a su magnitud, la diabetes mellitus es una de las cuatro enfermedades no transmisibles que mantiene a nivel mundial una alta prevalencia, es una enfermedad crónica grave no es exclusiva de países pudientes, sino que su distribución es general, con tasas altas de mortalidad temprana en sociedades de mayor pobreza e ignorancia o poca accesibilidad al manejo de insulina.

La diabetes es un problema de salud pública importante cuyo número de casos han aumentado progresivamente en los últimos decenios⁹⁰.

En México la atención a pacientes con DM es la principal causa de demanda de consulta externa, así como de atención de urgencia por alguna de sus comorbilidades, ocasionando 12% de todas las muertes en el país. Es importante resaltar que incluso en hombres y mujeres de entre 20 y 39 años, la diabetes aparece entre las primeras diez causas de muerte la segunda en el caso de las mujeres de ese grupo de edad.⁹¹

Entre los factores asociados a la alta prevalencia de DM en la población en general se considera la dieta rica en azúcares, mínima actividad física, aumento en la obesidad infantil

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el mundo se calcula que 422 millones de personas tenían diabetes en 2014, en comparación de 108 millones en 1980⁹².

Desde 1980 la prevalencia mundial de la diabetes mellitus ha ascendido a casi el doble del 4,7% al 8,5%, tanto en países de ingresos medianos, como en los de

ingreso alto, atribuyéndose a un aumento de sus factores de riesgo, tales como el nacimiento por cesárea, nacer de madre de edad avanzada, nacer de madre con pre-eclampsia, alimentación con leche de vaca, ausencia de lactancia materna, deficiencia de vitamina D, exposición limitada a microorganismos durante la infancia y obesidad infantil ⁹³.

Por su trascendencia y en acuerdo a diferentes estudios^{93,94} no existen cálculos separados de la frecuencia mundial de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y de tipo 2, lo anterior debido a la necesidad de usar pruebas de laboratorio complejas para distinguir entre la diabetes de tipo 1 (en que se depende de inyecciones de insulina para sobrevivir) y la de tipo 2 (en que el organismo no utiliza adecuadamente la insulina que produce), sin embargo estos mismos autores han coincidido que la mayoría de las personas con diabetes tienen la de tipo 2, con una distribución con poca diferencia entre personas adultas y niños⁹³.

La diabetes causó 1,5 millones de muertes en 2012 y las elevaciones de la glucemia por encima de los valores ideales provocaron otros 2,2 millones de muertes por efecto de un aumento del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y de otro tipo.

Vulnerabilidad

Si bien la enfermedad no es de alta prevalencia en nuestro país la proyección para América Latina y el Caribe en el 2025 es de 40 millones de diabéticos TIPO 1 (62% del total mundial proyectado), por lo que es menester continuar con el estudio de la patogenia de la enfermedad y lograr un programa de prevención efectiva en aquellos pacientes con susceptibilidad genética, especialmente cuando ya comienzan a observarse incrementos en la tasa de la enfermedad⁹⁴

El presente estudio se considera factible de desarrollarse, ya que se cuenta con la información y disponibilidad de un grupo importante de personas, sobre todo de las autoridades del IMSS, lugar donde se llevará a cabo el estudio. Los resultados obtenidos se publicaran en los espacios electrónicos y escritos de que disponga el

IMSS, por lo que buscamos un impacto de importancia con nuestro protocolo de estudio. De dichos resultados se tiene la intención de utilizarse para continuar con estudios en otros niveles. El beneficio se busca que sea una información que sustente futuros proyectos en este grupo tan vulnerable, ya que todos los integrantes de una familia podemos y debemos de vivir en un ambiente sano, con calidad de vida, independientemente de la edad de cada uno de sus integrantes.

Planteamiento del problema

Por su aparición a edades cada vez más tempranas la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las patologías con mayor aumento en su incidencia a nivel mundial, es considerada actualmente por diferentes autores⁹³⁻⁹⁴ como una enfermedad autoinmune, con una alta complejidad genética y donde los factores ambientales parece tener un papel importante.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) define a la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como insulino dependiente, su aparición es en edades tempranas, motivo por el cual se le define como diabetes juvenil o de inicio en la infancia, se caracteriza por una producción deficiente de insulina por las células β pancreás⁹⁵.

Si bien se han descrito los factores genéticos para la DM1, también se han considerado factores definidos como ambientales capaces de inducir la autoinmunidad contra células β ⁹⁶:

- Parto por cesárea,
- Deficiencia de vitamina D,
- Exposición temprana a proteínas de la leche de vaca,
- Exposición limitada a microorganismos durante la infancia
- Incremento en la incidencia de obesidad infantil.

Los 5 factores ambientales asociados con el desarrollo de DM1, son factores que pueden estar presentes o tener antecedentes en la población de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Aunque la (DM1) normalmente representa tan sólo una minoría de la carga total de la diabetes en la población, es la forma predominante de la enfermedad en los grupos de edad más jóvenes en la mayoría de los países desarrollados y tiene un impacto importante en el estilo de vida de los pacientes, así como en su nivel de autoestima.

Actualmente la diabetes mellitus constituye una causa frecuente de consultas en centros de salud y hospitales, llegando a considerarlo como un problema de salud pública, debido entre otras cosas a las condiciones socioculturales que enfrenta la población adulta.

Nuestra población no escapa de la situación que se vive. Ya que reúne características similares. En la Unidad de Medicina Familiar No. 24 del IMSS se tiene registrado aproximadamente 9710 paciente con diagnóstico de diabetes mellitus, desconociendo con exactitud la cantidad que son tipo 1.

Existe un gran desconocimiento de la enfermedad por parte de la población, en México los mitos y creencias acerca de la diabetes son muchas y en su mayoría erróneas, el estado de Nayarit no escapa a lo enunciado. En la consulta médica comúnmente encontramos al paciente con apreciaciones equívocas en torno a la diabetes, lo que traduce una desacertada percepción de la enfermedad y por lo tanto un retraso en la concepción e inicio de los cambios necesarios.

A través del presente trabajo de investigación, se tiene como objetivo identificar la prevalencia de pacientes con (DM1) entre el total de pacientes que acuden a su tratamiento por esta causa, asimismo identificar los factores asociados a su posible aparición a través de: identificación del caso, investigación familiar de los factores antes descritos.

El presente trabajo de investigación pretende aportar información que permita priorizar la detección oportuna de casos probables de DM1 a través de un

interrogatorio que incluya en la historia clínica los factores ambientales como nacimiento por cesárea, alimentación con leche de vaca, ausencia de lactancia materna, deficiencia de vitamina D, exposición limitada a microorganismos durante la infancia y obesidad infantil, otorgando el valor clínico que fomente la solicitud de estudios analíticos que permitan junto con la clínica identificar con oportunidad pacientes con DM1.

Con relación a lo anterior, se realiza la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la correlación de los factores de riesgo ambientales de diabetes mellitus tipo 1 observados en la población de pacientes diabéticos que acuden a consulta a la UMF No. 24 del IMSS?

Objetivos

Objetivo general

Identificar la correlación de los factores de riesgo ambientales en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo I tratados en la UMF No. 24 del IMSS con sede en Tepic; Nayarit.

Objetivos específicos

- Calcular la prevalencia de pacientes con Diabetes Tipo I en la UMF No. 24 del IMSS.
- Identificar los factores ambientales de riesgo correlacionados con pacientes con diabetes mellitus tipo 1
- describir los factores ambientales de riesgo observados y presentes en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Hipótesis

Derivado que nuestro estudio es observacional, plantearemos solamente supuestos.

Supuesto.

Existen factores de riesgo ambientales relacionados con la Diabetes Tipo I en paciente adscrito en la UMF 24.

Contra supuesto.

No existen factores de riesgo ambientales relacionados con la Diabetes Tipo I en paciente adscrito en la UMF 24.

Metodología

Diseño de estudio

Estudio descriptivo observacional, transversal. Ya que únicamente se observará el fenómeno de estudio y se describirá su comportamiento, realizando análisis directos de los hechos en una sola ocasión en el tiempo, pero esencialmente examina los hechos tal como ocurren en la naturaleza.

Tipo de estudio

El enfoque para el presente proyecto de investigación será cualitativo. Lo anterior debido a que el protocolo plantea un problema de estudio delimitado y concreto, además de que construye un marco teórico, mediante un diseño de investigación.

Universo del estudio

El universo de trabajo, son todas aquellas personas que pueden ser sujetos de estudio en acuerdo a los criterios de selección, con la característica esencial de estar tener diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo I.

Población de estudio

Pacientes diagnosticados con Diabetes Tipo I, que acuden a control médico a la UMF 24. Y acepten participar en el proyecto a través de la firma de la carta de consentimiento informado.

Tamaño de muestra

La Unidad de Medicina Familiar número 24 de Tepic, Nayarit cuenta con una población adscrita de 132,175 derechohabientes, al 10 de octubre del año 2019, Se calculó una muestra en base a un censo nominal de **1156** pacientes con DM1, lo cual se encuestara una muestra de **384** personas. Aplicando el factor de corrección finita, el tamaño de muestra fue de **91** pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con un intervalo de confianza del 95%.

La fórmula para la obtención de la muestra será:

$$n_0 = \frac{Z^2 pq}{E^2}$$

Sustituyendo:

$$n_0 = \frac{(1.96)^2 (.5) (.5)}{(0.05)^2}$$

n = 384 tamaño de muestra inicial.

Z = Intervalo o nivel de confianza, 95% (1.96 en áreas bajo la curva normal)

p y q = representan la variabilidad del objeto de estudio

N = Universo de la población en estudio.

E = nivel de precisión

n₀ = tamaño de muestra inicial

FACTOR DE CORRECCIÓN FINITA PARA CALCULO DE MUESTRA

$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N-1)_{\alpha} + Z * p * q}$ <p>sutituyendo valores...</p> $n = \frac{384 * (1.96)^2 * 0.5 * 0.5}{(0.09)^2 * (2018-1) + (1.96)^2 * 0.5 * 0.5}$ $n = \frac{384 * 3.84 * 0.5 * 0.5}{0.0081 * 383 + 3.84 * 0.5 * 0.5}$ $n = \frac{368.64}{4.0623}$	<p>n= tamaño de la muestra</p> <p>N= tamaño de la población o universo</p> <p>Z= parametro estadístico que depende el nivel de confianza (NC)</p> <p>e²= error de estimación maximo aceptado (0.9%)</p> <p>p= probabilidad de que ocurra el evento estudiado (50.0%)</p> <p>q= (1-p), probabilidad de que no ocurra el evento estudiado (50.0%)</p>	<table border="0"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Valor</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n</td> <td style="background-color: yellow;">91</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>384</td> </tr> <tr> <td>Z</td> <td>1.96</td> </tr> <tr> <td>e²</td> <td>0.09</td> </tr> <tr> <td>p</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>q</td> <td>0.5</td> </tr> </tbody> </table>	Valor		n	91	N	384	Z	1.96	e ²	0.09	p	0.5	q	0.5
Valor																
n	91															
N	384															
Z	1.96															
e ²	0.09															
p	0.5															
q	0.5															
<p>n = 90.75</p>																

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes DM1 que se encuentren en tratamiento en la UMF No 24 del IMSS
- Pacientes y/o familiares que acepten participar en el proyecto y firmen la carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Encuestas incompletas.

- Negativa de padres y/o tutores a participar en el proyecto.

Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Escala	Definición	Indicador	(reactivos)
Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)	Cualitativa	nominal	Enfermedad autoinmune de una alta complejidad genética con susceptibilidad a factores ambientales Que destruyen las células beta del páncreas que imposibilitan la generación de insulina de manera endógena.	Paciente con cifras de glicemia mayor a 126 mg/dl y/o hemoglobina glicosilada mayor HbA1c de 48 mmol/mol (6.5%)	I. Identificación del paciente con DM1. 1.1 a la 1.6 (parte I del instrumento). Medición: Prevalencia pacientes con DM1
Factores de riesgo a DM1	Cualitativa	nominal	Eventos, exposiciones, hábitos y circunstancias susceptibles a favorecer o no de manera asociada un estado patológico.	Parto vía cesárea Deficiencia vit. D Proteína de la vaca. Exposición limitada a microorganismos. Obesidad infantil. Lactancia materna	2.1; 2.2; 2.9 Y 2.10 Medición: Porcentaje
Factores de riesgo					
Tipo de nacimiento	cualitativa	nominal	Canal de parto por el cual se expulsó al producto de la mamá	Parto vaginal Parto cesárea	2.3 Medición: "R" de Pearson.
Complicaciones del embarazo	cualitativa	nominal	Patologías que ponen en peligro la vida del binomio madre-hijo.	Pre-eclampsia Eclampsia	2.4; 2.5 Medición: "R" de Pearson.
Estado nutricional	cualitativa	ordinal	Situación en la que se encuentra una persona con relación a su nutrición	Peso bajo Peso normal Sobrepeso Obesidad I,II,III Obesidad mórbida.	2.6; 2.14; 2.15 Medición: "R" de Pearson.
Lactancia materna	cualitativa	nominal	forma ideal de aportar a los niños pequeños los nutrientes que necesitan para un crecimiento y desarrollo saludables	Si No tiempo	2.9; 2.10; 2.11 Medición: "R" de Pearson.
Exposición a enfermedades de la infancia	cualitativa	nominal	Presencia de infecciones en la infancia temprana	Número de infecciones en la infancia Hospitalización Tratamiento en ambulatorio	2.7; 2.8; 2.12 Y 2.13 Medición: "R" de Pearson.

Plan de recolección de datos

Se solicitará al área correspondiente de medicina preventiva el total de pacientes con DM1 censada según consultorio de la UMF No. 24 a fin de estructurar censo nominal para concretar el estado muestra.

Para la obtención de la muestra se aplicó el factor de corrección finita, obteniendo una muestra de 91 pacientes.

Para encuestar a los 91 pacientes, se entrevistó por varios días en la UMF No.24 a pacientes y sus familiares que acudían a cita o a recoger medicamento, se le explicó el motivo de la entrevista, presentando carta de consentimiento informado para su firma en caso de aceptar.

Se aplicó el cuestionario a los pacientes que acepten participar en el proyecto.

Para el procesamiento de los datos, las encuestas fueron captadas en una tabla de doble entrada en plataforma SPSS-25, para su manejo estadístico a través de manejo de tablas descriptivas y proceso analítico para "R" de Pearson y factor de correlación..

Recursos materiales, económicos y humanos

Para la realización del proyecto se requiere el siguiente material

Materiales/Equipo	Cantidad	Costo unitario	Total
Hojas tamaño carta blanco paquete 500 hojas	2	\$ 200.00	\$ 400.00
Lápices	5	5.00	25.00
Plumas	5	20.00	100.00
Computadora (Laptop)	1	9,000.00	9,000.00
Tiempo internet			3,000.00
TOTAL			\$12,525.00

Recursos humanos

La presente investigación requerirá de un asesor metodológico, el titular de la especialidad y el investigador o alumno de la especialidad en medicina familiar.

Recursos económicos

Se estima una cantidad de \$12,525.00 pesos aproximadamente, los cuales correrán a cargo del alumno de la especialidad en medicina familiar.

Toma de datos y registro

Los datos recabados se capturan en el instrumento diseñado para el caso, el cual consta de dos apartados. El primero corresponde a la identificación del paciente, conformado por datos personales como edad, género, tiempo del diagnóstico de DM1, así como el tipo de tratamiento.

El apartado (II), denominado “factores de riesgo asociados a DM1”, consta de 15 reactivos de los cuales 8 son respuestas dicotómicas; y 7 son respuestas abiertas. El instrumento no ha sido validado, por lo que los resultados obtenidos solo serán aplicables al grupo de estudio que acepte participar.

Instrumento: Cuestionario, estará conformado con preguntas con respuestas dicotómicas, de forma que permita dar respuesta a los objetivos del proyecto.

Métodos y técnicas

Método: Encuesta.

Técnica: Entrevista directa, dirigida teniendo como guía un cuestionario diseñado expreso.

Aspecto estadístico

Para el análisis de datos de utilizo la plataforma SPSS v 25, misma que a través de ella se obtendrán los cuadros conforme los objetivos planteados en el presente protocolo a través de análisis de la información con estadística descriptiva (media), además de la determinación de frecuencias y porcentajes.

Los resultados se presentarán a las autoridades de la UMF No, 24 del IMSS, así como a los titulares de los programas de crónico degenerativas y preventiva que atiende pacientes con diabetes mellitus, así como a los médicos de los diferentes turnos.

Consideraciones éticas

Este protocolo, al ser realizado en seres humanos, se clasifica como tipo dos y será indispensable un consentimiento informado por escrito. Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la Declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Se tendrá cuidado en la seguridad y bienestar de los pacientes y se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki y su enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

Se les hará saber que si desean conocer los resultados en forma personal, se les proporcionarán y en caso de requerir atención, los investigadores ofrecerán sugerencias para tratar de resolver su problema de salud. Así mismo se buscará apoyar con la gestión de citas a medicina familiar, psicología o psiquiatría. A cada familia, previo a su participación, se le solicitará la firma de consentimiento bajo información (anexo). Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, de los artículos 2, que señala debe de citarse la presente Ley para fines de reglamento.

Artículo 13: En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 16: En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Artículo 17: Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio, considerando la clasificación de sin riesgo, riesgo mínimo y riesgo mayor.

Resultados

Teniendo como objetivo, identificar los factores de riesgo ambientales asociados y observados en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo I, se estudió una muestra de 91 personas con esta característica clínicas que acudieron a la Unidad de Medicina Familiar No.24 del IMSS, en el periodo de junio-julio del año 2021; de los cuales 56.0% (n=51) fueron femenino y 44.0% (n=40) masculinos, con una edad mínima de 10 años, y máxima de 29 años, y una media de edad de 20.88 años de edad (cuadro 1).

DESCRIPCIÓN	Frecuencia		Media	Desviación Estandar
	absoluta	relativa		
GENERO	femenino	51	56.00	
	masculino	40	44.00	
EDAD (años)	minima	10	20.88	4.195
	máxima	29		

Fuente: muestra de 91 encuestas aplicadas UMF24, IMSS. Tepic, Nayarit.

En el cuadro 2, se describen las características del tipo y tiempo de tratamiento, así como las variables de antecedentes familiares patológicos y quién de la familia padece la enfermedad de diabetes mellitus. Se observa que las personas objeto de estudio tiene una media de 8.6 años, con un mínimo de 1 año y máximo de 21 años. El esquema de tratamiento que predomina en el grupo de estudios es la insulina en el 70.3% (n=64) de los casos. En cuanto antecedentes familiares patológicos, 71.4% (n=65) refieren que al menos un miembro de su familia es diabético, 25.3% (n=23) la mamá, 20.9% (n=19) el papá y 25.3% (n=23) algún de los hermanos. (ver cuadro 3).

Cuadro 2
Tratamiento del Grupo de Estudio

DESCRIPCIÓN	Frecuencia		Media	Desviación Estandar
	absoluta	relativa		
MEDICAMENTO				
Insulina	64	70.3		
Insulina y Oral	18	19.8		
Insulina y Dieta	9	9.9		
TIEMPO (años) TRATAMIENTO			8.69	5.509
mínima	1			
máxima	21			

Fuente: muestra de 91 encuestas aplicadas UMF24, IMSS. Tepic, Nayarit.

Cuadro 3
Antecedentes de Diabetes mellitus del Grupo de Estudio

DESCRIPCIÓN	Frecuencia		Media	Desviación Estandar
	absoluta	relativa		
SI	65	71.4		
NO	26	28.6		
FAMILIAR				
mamá	23	25.3		
papá	19	20.9		
hermanos	23	25.3		
nadie	26	28.6		

Fuente: muestra de 91 encuestas aplicadas UMF24, IMSS. Tepic, Nayarit.

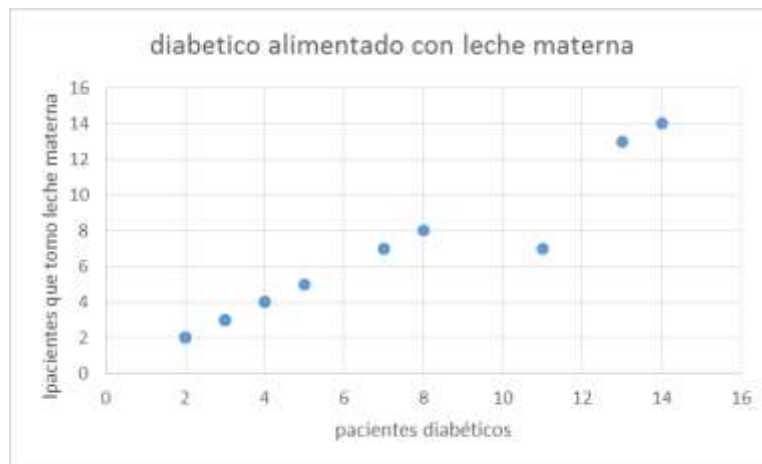
Variable nacimiento: las 91 personas que se entrevistaron, refirieron que su parto fue por vía vaginal (100.0%), con “cero” cesáreas, encontrando una correlación de Pearson débil del 0.3158.



Fuente: muestra de 91 encuestas aplicadas UMF24, IMSS. Tepic, Nayarit.

Alimentación leche de vaca: 49.5% (n=45) contestó que si la consume, iniciando el consumo a partir del primer año de edad, siendo el mayor porcentaje a partir de los 3 años de edad (83.0%), observando una Correlación de pearson 0.7541.

Leche materna: de los 91 encuestados, 87 (95.6%) contestaron que si se alimentó con leche materna y sólo 4 (4.4%) respondió que no fueron alimentados con lecha materna. Este factor observo una correlación de Pearson del 0.9680, siendo de las más altas.



Fuente: muestra de 91 encuestas aplicadas UMF24, IMSS. Tepic, Nayarit.

Determinación de vitamina “D”: este análisis de sangre no es muy común su realización, sin embargo 19 (20.88%) personas contestaron que su médico los ha incluido en su pruebas sanguíneas, de los cuales 3 (3.30%) mostraron resultados con valores altos de vitamina “D” en sangre. 72 (79.12%) personas respondieron que nunca se les ha hecho esa prueba. La correlación de Pearson encontrada en este factor fue 0.0301.

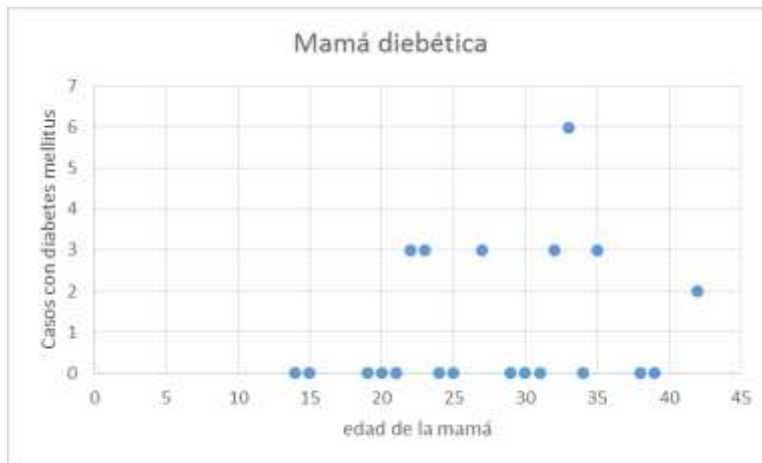
Enfermedades infecciosas en la infancia: 42.85% (n=39) aseguro que si ha presentado estas patologías, destacando los problemas respiratorios y los gastrointestinales, sin complicaciones, con una correlación de pearson 0.174.

Obesidad: de los 91 encuestados a través de la medición del peso y la talla, el 70.32% (n=64) presenta algún grado de obesidad a través del índice de quetelet

(IMC), de los cuales 20.9% (n=19) se sabe obeso desde siempre, con una correlación de pearson en la variable del 0.389.

Pre-eclampsia / eclampsia: en base al registro de respuestas en esta variables, es importante destacar que 14 (15.4%) personas señalaron que su mamá presentó complicaciones de esta naturaleza durante su embarazo, cifra por demás elevada, con una correlación de pearson de 0.026.

Mamá diabética: el 33.82% (n=23) respondió que tienen como antecedente que su mamá es diabética y el 26.39% (n=19) su papá con una correlación de Pearson de 0.1635 para el factor de la mamá y de -0.1413 de correlación de Pearson para el papá.



Fuente: muestra de 91 encuestas aplicadas UMF24, IMSS. Tepic, Nayarit.

En el cuadro 4, se observa el comportamiento encontrado en los factores de seguimiento en la investigación.

Cuadro 4
Factores de Riesgo a la Diabetes mellitus del Grupo de Estudio

DESCRIPCIÓN	Frecuencia		Correlación	
	absoluta	relativa	"R" Pearson	correlación
NACIMIENTO			0.3158	debil
Cesarea	0	0		
parto normal	91	100.0		
ALIMENTACION LECHE VACA			0.7541	fuerte
si	45	49.5		
no	46	50.5		
LACTANCIA MATERNA			0.9680	fuerte
si	87	95.6		
no	4	4.4		
VITAMINA "D"			0.0301	muy debil
Nomal	16	17.58		
Bajo	0	0.00		
Alto	3	3.30		
No realizado	72	79.12		
ENF. INFECCIOSAS EN INFANCIA			0.174	debil
si	39	42.85		
no	52	57.15		
OBESIDAD			0.389	debil
normal	27	29.7		
sobrepeso	33	36.3		
Obesidad I	27	29.7		
Obesidad II	0	0		
Obesidad III	4	4.4		
PRE-ECLAMPSIA/ECLAMPSIA- EMBARAZO			0.026	muy debil
si	14	15.4		
no	77	84.6		
MAMÁ DIABETICA			0.1635	debil
si	23	33.82		
no	68	66.18		
PAPÁ DIABETICO			-0.1413	muy debil
si	19	26.39		
no	72	73.61		

Fuente: muestra de 91 encuestas aplicadas UMF24, IMSS. Tepic, Nayarit.

Discusión:

Los resultados de esta investigación demuestran evidencia Estadística que los factores de riesgo revisados, no demuestran una correlación a presentar diabetes mellitus tipo uno, a pesar de que algunos autores (3, 97), en sus publicaciones hacen referencia a factores ambientales asociados a la inmunopatogenia de la DM1, considerándolo como un tema altamente controversial, en el cual aún no hay un consenso pleno a la vista.

De los 9 factores considerados en esta investigación, 5 de ellos (*parto por vía cesárea, deficiencia de vitamina "D", proteína de la vaca, exposición limitada a microorganismos, como variable aceleradora la obesidad infantil y como factor protector lactancia materna*), tienen el antecedente de haber sido estudiados por Aguire y col 2012, concluyendo que *"el análisis de la interacción ambiental y genética en la DM1 no debe manejarse como una asociación estadística, hay que evaluar en qué punto de la fisiología del sistema inmune encajan y son capaces de explicar las características observadas en dichos pacientes"*.

En el presente trabajo se revisó el factor de correlación de Pearson en donde las 9 variables observadas se encontró cuatro factores con una débil correlación (parto por vía cesárea 0.3158; deficiencia de vitamina "D" 0.0301; exposición limitada a microorganismos 0.174; obesidad infantil 0.389). Una de ellas con un valor negativo de correlación (papá diabético -0.1413) y dos con una correlación de Pearson fuerte (proteína de la vaca 0.7541 como factor negativo y lactancia materna como factor protector con 0.9680).

Las principales limitaciones de esta investigación se relacionan con el diseño de estudio, y la poca información proporcionada por el paciente sobre todo en las variables de tipo de nacimiento además de si se les ofreció alimentación al seno materno y la falta de inclusión de la variable grado de actividad física.

La identificación de factores de riesgo en pacientes de alto riesgo, como los portadores de DM 1, es la primera fase en el diseño y aplicación de medidas preventivas antes de que aparezcan las complicaciones y secuelas de esta enfermedad, o, al menos, para que retarden su aparición. Esta investigación servirá para futuras investigaciones que permitan evaluar las complicaciones a largo plazo de la DM 1 y la efectividad de las estrategias de intervención aplicadas a través de la identificación de los factores de riesgo ambientales.

Conclusiones:

La Unidad de medicina familiar No. 24 del IMSS ubicada en la ciudad de Tepic, con un registro de población derechohabiente de 132,175, observa una prevalencia de 8.74 por cada 1000 derechohabientes.

Esquema de tratamiento para el grupo de edad de 10 a 29 años con diabetes mellitus tipo uno, 70.3% es con insulina, 19.8% además de la insulina se suma un medicamento oral y en un 9.9% se agrega la dieta.

Los factores ambientales con correlación de Pearson fuerte fueron el consumo de leche de vaca, como factor de exposición y el consumo de leche materna como factor protector.

En función de los 9 factores considerados en el presente estudio como factores de riesgos, la alimentación o consumo de leche de vaca presenta una correlación fuerte, en cambio la pre-eclampsia /eclampsia y los valores encontrados en la determinación de vitamina "D", así como ser hijo de papá diabético nos permite concluir que existe evidencia estadística suficiente para concluir que el coeficiente de correlación en los diferentes factores revisados no son suficientemente relacionados, sugiriendo confirmar estos resultados en estudios posteriores.

Anexo1



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Factores de riesgo correlacionados a diabetes mellitus tipo i observados en pacientes de la unidad de medicina familiar no. 24 del IMSS, Tepic; Nayarit..
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Tepic Nayarit Agosto del 2021
Número de registro:	R-2020-1801-013
Justificación y objetivo del estudio:	Identificar la correlación entre factores ambientales y diabetes mellitus tipo 1
Procedimientos:	Se aplicara un instrumento exprofeso para identificar la correlación
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Conocer si hay correlación entre diferentes factores de riesgo observados en el estudio
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	
	<u>Todos los pacientes pueden acceder a la información</u>
Participación o retiro:	<u>Los pacientes están libres de participación o retirarse</u>
Privacidad y confidencialidad:	<u>Se realizara y se mantendrá en privacidad.</u>
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	<u>No aplica</u>
Beneficios al término del estudio:	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	<u>Benigno Ramirez Espinoza Tel. 3111000028</u>
Colaboradores:	<u>Esaú Rojas Carrillo Tel. 311 1116101</u>

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la 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

Nombre y firma del sujeto
Testigo 1

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

Anexo 2

Instrumentos de evaluación

Factores de riesgo ambientales asociados a la diabetes mellitus tipo I observados en pacientes de la Unidad de Medicina Familiar No. 24 del IMSS, de Tepic, Nayarit.

Folio: _____

día	mes	año

Fecha:

I. Identificación del Paciente con DM1:

1.1 Genero: Fem: ____ . Masc: ____ 1.2 Edad (años cumplidos): _____.

1.3 Que edad tenía cuando le detectaron la diabetes mellitus?: _____.

1.4 Tiempo (en años) de estar en tratamiento de DM1: _____.

1.5 Actualmente que Tratamiento recibe: Dieta: ____ Insulina: ____ Hipoglucemiante oral: ____ Ninguno: _____.

II. Factores de riesgo asociados a DM1

2.1.- En su núcleo familia existe alguien con diabetes mellitus?

SI ____ NO ____ En caso de haber contestado "SI", quién? _____.

2.2.- Su nacimiento fue por: Parto vaginal: ____ Parto Cesárea: ____.

2.3.- Edad de su mamá durante su embarazo: _____.

2.4.- Su mamá durante el embarazo presentó alguna enfermedad como pre-eclampsia ó eclapmsia (presión alta)?

SI ____ NO ____ NO SABE: _____

2.5.- Alguna vez le han realizado exámenes de laboratorio para conocer sus valores de vitamina "D" en sangre?

SI ____ NO ____ En caso de contestar SI, su resultado fue: Normal ____ Bajo: ____ Alto: _____

2.6.- Se sabe portador de alguna otra enfermedad?

SI ____ NO ____ En caso de haber contestado "SI", cuál? _____.

2.7.- Durante su primer año de vida, sabe usted si fue alimentado con leche materna?

SI ____ NO ____.

2.8.- Usted consume leche de vaca?

SI ____ NO ____.

2.9.- A que edad, inicio a consumir leche de vaca? _____.

2.10.- Durante su niñez, fue considerado enfermizo?

SI ____ NO ____.

2.11.- Sabe usted que enfermedades presentaba con mayor frecuencia desde su niñez?

_____.

2.12.- durante su niñez, se conocía obeso?

SI ____ NO ____.

2.13.- en estos momentos aproximadamente cual es su: peso: ____ Talla: ____ Indice de

Quetelet: _____.

Anexo 3

Cronograma de actividades (Gantt)

Factores de riesgo ambientales asociados a la diabetes mellitus tipo I observados en pacientes de la Unidad de Medicina Familiar No. 24 del IMSS, de Tepic, Nayarit.

ACTIVIDADES	2019											
	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic		
Elaboración del protocolo				■	■	■	■	■	■			
Revisión bibliográfica				■	■	■	■	■	■			
Revisión					■	■	■	■				
Corrección de observaciones						■	■	■	■	■		
ACTIVIDADES	2020											
	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic		
	<i>“sin actividad por pandemia COVID-19”</i>											
ACTIVIDADES	2021											
	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic		
Corrección de observaciones			■	■								
Elaboración de base de datos				■	■							
Recolección de datos				■	■							
Resultados					■	■						
Discusión						■						
Conclusión						■						
Redacción de escrito medico						■	■					
Difusión							■					

Citas Bibliográficas.

- 1.-García García E.(2017). Actualización en diabetes tipo 1. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 397-403. (consultado junio 2019); Disponible en https://www.aepap.org/sites/default/files/397-404_actualizacion_diabetes_tipo_1.pdf
- 2.- Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, Neuman A. (2016). Diagnóstico y manejo de la diabetes: sinopsis de la Asociación Americana de Diabetes. Estándares de Atención médica en diabetes. Standards of Medical Care in Diabetes. Ann Intern Med. 2016;164: 542-52. Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26928912>
- 3.Aguirre, Miguel A; Rojas, Joselyn; Cano, Raquel; Villalobos, Marjorie; Paoli, Mariela; Berrueta, Lisbeth (2012). DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y FACTORES AMBIENTALES: LA GRAN EMBOSCADA. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo; vol. 10, núm. 3, pp. 122-134. (acceso 13 sept 2019; disponible en Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375540231002>
- 4.- Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, Cravioto P, *et al.* (2003). Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2: La salud de los adultos. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2003:99.
- 5.- Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, Sepúlveda J (eds). (2006). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública.
- 6.-. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, *et al.* (2013). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. 2da. edición. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública.
7. Meza R, Barrientos-Gutierrez T, Rojas-Martinez R, Reynoso-Noverón N, Palacio-Mejia LS, Lazcano-Ponce E, Hernández-Ávila M. (2015). Burden of type 2 diabetes in Mexico: Past, current and future prevalence and incidence rates. Prev Med;81:445–450. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.10.015>
- 8.- American Diabetes Association (ADA) (2013). Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care [internet].;(Suppl 1):S11-66. Disponible https://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11
- 9.- Idem, ref 3
- 10.-Informe mundial sobre la diabetes. ISBN 978 92 4 356525 5. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2014. (acceso 13 de sept 2019; disponible

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf;jsessionid=90782457B64EA68FB377E2B905580A57?sequence=1>

- 11.- SCHADEWALDT H, Historia de la diabetes, Farbwerke hoechst AG, Alemania
12. Moreno JM.(2010). Diabetes mellitus tipo 1 en niños y adolescentes. [Internet]. [citado 2019 Jul 25]; 3(1):14-22). URL Disponible en <http://www.redalyc.org/pdf/3092/309226767003.pdf>.
13. Medical conditions. Diabetes: type 1. Risk factors. University of California Davis Health Center website. [citado 2019 Jul 22]. Disponible en: <http://www.ucdmc.ucdavis.edu>.
14. Fundación Mídete. Asumiendo el control de la Diabetes: México 2016. Ciudad de México; 2016. Disponible http://oment.salud.gob.mx/wp-content/uploads/2016/11/FMidete_Asumiendo-Control-Diabetes-2016.pdf
- 15.- Rodríguez N, Martínez TP, Martínez R, Fernández-Britto JE, Castañeda C, García RM, Garriga M, Blanco F. (2016). Diabetes mellitus en niños de 7 a 11 años con alto peso al nacer. Revista Cubana de Investigaciones Biomédica. [Internet]. [citado 2019 Jul 25]; 35(1):18-23. URL Disponible en <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v35n1/ibi02116.pdf>.
- 16.- Idem ref, 12.
- 17.- Grönlund MM, Nuutila J, Pelto L, Lilius EM, Isolauri E, Salminen S, Kero P, Lehtonen OP. (1999). Mode of delivery directs the phagocyte functions of infants for the first 6 months of life. Clin Exp Immunol;116:521-526. Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1905315/>
- 18.- Grant WB.(2008). Hypothesis – ultraviolet-B irradiance and vitamin D reduce the risk of viral infections and thus their sequelae including autoimmune diseases and some cancers. Photochem Photobiol;84:356-365. Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18179620>
- 19.- Cavallo MG, Fava D, Monetini L, Barone F, Pozzilli P.(1996). Cell-mediated immune response to b casein in recent-onset insulin-dependent diabetes: implications for disease pathogenesis. Lancet;348:926-928. Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8843812>
- 20.- Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL. (2001). The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. Nat Rev Immunol;1:69-75. Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905816>
- 21.- Furlanos S, Harrison LC, Colman PG. (2008). The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes;15:321-325. Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18594271>

22.- Organización Mundial de la Salud. Diabetes [Internet]. Cent.Prensa, septiembre 2012. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>

23.- National Institutes of Health. Tres tipos de diabetes. NIH Medline Plus. 2009; Winter(1): 10-1. (Consultado 23 julio 2019) .disponible <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001214.htm>

24.- Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2009/10. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/457_GPC_DM1_nixo_y_adolescente/GPC_RR_DMT1_12-04-11_-_final_copia.pdf

25.- Altamirano LM. Epidemiología y diabetes. Rev Fac Med UNAM. 2001; 44 (1): 35-37.

26.- Joslin's Diabetes Mellitus. C. Ronald Kahn MD, Gordon C. Weir MD, George L. King MD, Alan M. Jacobson MD. Decimocuarta edición. 1224 pag. Consultado 30 agosto 2018. Disponible [https://books.google.com.mx/books?id=vkZCDQAAQBAJ&pg=PA287&lpg=PA287&dq=Diabetes+mellitus+de+Joslin%E2%80%99s.+14+ed./+C.+Ronald+Kahn+%E2%80%A6.\(y+col.+\)+pag.333&source=bl&ots=WMLyaHTL_R&sig=a9Ok0RXMltPkASVFU9GMaJ36RCQ&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwi_voCCk63dAhUOI6wKHQChAwlQ6AEwBXoECAAQAQ#v=onepage&q=Diabetes%20mellitus%20de%20Joslin%E2%80%99s.-%2014%20ed.%2F%20C.%20Ronald%20Kahn%20%E2%80%A6.\(y%20col.%20\)%20pag.333&f=true](https://books.google.com.mx/books?id=vkZCDQAAQBAJ&pg=PA287&lpg=PA287&dq=Diabetes+mellitus+de+Joslin%E2%80%99s.+14+ed./+C.+Ronald+Kahn+%E2%80%A6.(y+col.+)+pag.333&source=bl&ots=WMLyaHTL_R&sig=a9Ok0RXMltPkASVFU9GMaJ36RCQ&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwi_voCCk63dAhUOI6wKHQChAwlQ6AEwBXoECAAQAQ#v=onepage&q=Diabetes%20mellitus%20de%20Joslin%E2%80%99s.-%2014%20ed.%2F%20C.%20Ronald%20Kahn%20%E2%80%A6.(y%20col.%20)%20pag.333&f=true)

27.- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaria de Salud, México. 2016. consultado el 18 de septiembre 2019. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>

28.- Aguirre, Miguel A; Rojas, Joselyn; Cano, Raquel; Villalobos, Marjorie; Paoli, Mariela; Berrueta, Lisbeth (2012). **DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y FACTORES AMBIENTALES: LA GRAN EMBOSCADA.** Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo; vol. 10, núm. 3, pp. 122-134. (acceso 13 sept 2019; disponible en Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375540231002>

29.- Barrio R.(2016). Actualización de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2016. p. 369-77. (consultado julio 24 2019). Disponible en https://www.aepap.org/sites/default/files/4t2.12_actualizacion_de_la_diabetes_tipo_1.pdf

30.- García B. Hernán.(2001). Factores de riesgo y prevención en diabetes mellitus tipo I: Actualización. Rev. chil. pediatr. [Internet]. Jul [citado 2019 Jul 26]; 72(4): 285-291. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062001000400002&lng=es.
<http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062001000400002>.

31.- Rodríguez A. (2017). Riesgo de Diabetes tipo 1 en familiares. Diabetes.. 43(1). 16-19. URL Disponible en <http://www.revistadiabetes.org/43/files/assets/common/downloads/Revista%20Diabetes%2032.pdf>

32.- Faradji Hazán RN, et al (2016). Diabetes mellitus tipo 1: fisiopatología, diagnóstico, epidemiología, cuadro clínico, evolución. . En Ochoa Martínez C, et al, SMNE, CMMI: Manual práctico del manejo de la diabetes mellitus y sus comorbilidades. 1ª edición. Editorial Alfíl, ISBN 9786077411673.

33.- Idem ref 2

34.- Rodríguez J., González I. (2015). Manejo y seguimiento del niño diabético. [En línea] 2015; Pediatr Integral. 19(7): 456–466. Consultado el 26 de Julio de 2019. URL Disponible en https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2015/xix07/02/n7-456-466_Javier%20Rquez.pdf.

35.- Grönlund MM, Nuutila J, Peltó L, Lilius EM, Isolauri E, Salminen S, Kero P, Lehtonen OP. (1999). Mode of delivery directs the phagocyte functions of infants for the first 6 months of life. Clin Exp Immunol;116:521-526. Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1905315/>

36.- Grant WB. Hypothesis – ultraviolet-B irradiance and vitamin D reduce the risk of viral infections and thus their sequelae including autoimmune diseases and some cancers. Photochem Photobiol 2008;84:356-365. Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18179620>

37.- Cavallo MG, Fava D, Monetini L, Barone F, Pozzilli P. Cell-mediated immune response to b casein in recent-onset insulin-dependent diabetes: implications for disease pathogenesis. Lancet 1996;348:926-928. Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8843812>

- 38.- Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat Rev Immunol* 2001;1:69-75. Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905816>
- 39.- Fourlanos S, Harrison LC, Colman PG. The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:321-325. Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18594271>
- 40.- Grönlund MM, Nuutila J, Peltö L, Lilius EM, Isolauri E, Salminen S, Kero P, Lehtonen OP. Mode of delivery directs the phagocyte functions of infants for the first 6 months of life. *Clin Exp Immunol* 1999;116:521-526.
- 41.- Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:19-25.
- 42.- Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut* 2004;53:1388-1389.
- 43.- Sjögren YM, Jenmalm MC, Böttcher MF, Björkstén B, Sverremark-Ekström E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy* 2009;39:518-526. (Consultado 12 septiembre 2019). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19220322>
- 44.- Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, Parslow RC, Pozzilli P, Brigis G, Stoyanov D, Urbonaite B, Sipetić S, Schober E, Ionescu-Tirgoviste C, Devoti G, de Beaufort CE, Buschard K, Patterson CC. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008;51:726-735.
- 45- Schlinzig T, Johansson S, Gunnar A, Ekström TJ, Norman M. Epigenetic modulation at birth – altered DNA methylation in white blood cells after Caesarean section. *Acta Paediatrica* 2009;98:1096-1099.
- 46.- Grant WB. Hypothesis – ultraviolet-B irradiance and vitamin D reduce the risk of infections and thus their sequelae including autoimmune diseases and some cancers. *Photochem Photobiol* 2008;84:356-365.
- 47.- Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med* 2010;88:441-450.

- 48.- Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:591-95.
- 49.- Walker VP, Zhang X, Rastegar I, Liu PT, Hollis BW, Adams JS, Modlin RL. Cord blood vitamin D status impacts innate immune responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1835-1843.
- 50.- Sloka S, Silva C, Wang J, Yong VW. Predominance of Th2 polarization by vitamin D through s
STAT6-dependent mechanism. *J Neuroinflammation* 2011;24:56.
- 51.- idem ref 49
- 52.- Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-517.
- 53.- New Zealand Food Safety Authority. Beta casein A1 and A2 in milk and in human health. New Zealand - July, 2004.
- 54.- Truswell AS. The A2 milk case: a critical review. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:623-631.
- 55.- Zoghbi S, Trompette A, Claustre J, El Homsy M, Garzón J, Jourdan G, Scoazec JY, Plaisancié P. "bcasomorphon- 7 regulates the secretion and expresión of gastrointestinal mucins through a m-opioid pathway". *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G1105-G1113.
- 56.- Clemens RA. Milk A1 and A2 peptides and diabetes. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr program 2011;67:187-195.
- 57.- Kostraba JN, Cruickshanks KJ, Lawler-Heavner J, Jobim LF, Rewers MJ, Gay EC, Chase HP, Klingensmith G, Hamman RF. Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition and risk of IDDM. *Diabetes* 1993;42:288-295.
- 58.- Perez-Bravo F, Carrasco E, Gutierrez-Lopez MD, Martinez MT, Lopez G, de los Rios MG. Genetic predisposition and environmental factors leading to the development of insulin-dependent diabetes in Chilean children. *J Mol Med* 1996;74:105-109.
- 59.- Berin MC, Shreffler WG. Th2 adjuvants: implications for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1311-1320.

- 60.- Harrison LC, Honeyman MC. Cow's milk and type 1 diabetes. The real debate is about mucosal immune function. *Diabetes* 1999;48:1501-1507.
- 61.- Vaarala O, Arkinson MA, Neu J. The complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability and mucosal immunity. *Diabetes* 2008;57:2555-2562.
- 62.- Vaarala O. Gut and the induction of immune tolerance in type 1 diabetes. *Diabetes Metabol Res Rev* 1999;15:353-356.
- 63.- De Kort S, Keszthelyi D, Masclee AA. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link?. *Obes Rev* 2011;12:449-458.
- 64.- Funda DP, Kaas A, Taskalova-Hogenova H, Buschard K. Gluten-free but gluten-enriched (gluten+) diet prevent diabetes in NOD mice; the gluten enigma in type 1 diabetes. *Diabetes Metabol Res Rev* 2008;24:59-63.
- 65.- Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989;299:1259-1260.
- 66.- Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Eng J Med* 2002;347:911-920.
- 67.- Patterson CC, Carson DJ, Hadden DR. Epidemiology of childhood IDDM in Northern Ireland 1989-1994: low incidence in areas of highest population density and most household crowding. Northern Ireland Diabetes Study Group. *Diabetologia* 1996;39:1063-1069.
- 68.- Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both?" *Immunology* 2004;112:352-363.
- 69.- Cooke A. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: how might infection modulate the onset of type 1 diabetes?. *Immunology* 2008;126:12-17.
- 70.- Okada H, Kuhn H, Feillet H, Bach JF. The hygiene hypothesis for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2010;160:1-9.
- 71.- Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *Int J Obes* 2009;33:716-726.
- 72.- Pozzilli P, Guglielmi C. Double diabetes: a mixture of type 1 and type 2 diabetes in Youth. *Endocr Develop* 2009;14:151-166.

- 73.- Pozzilli P, Guglielmi C, Pronina E, Petraikina E. Double or hybrid diabetes associated with an increase in type 1 and type 2 diabetes in children and youth. *Pediatr Diabetes* 2007;8:88-95.
- 74.- Dabelea D, D'Agostino RB Jr, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Imperatore G, Dolan LM, Pihoker C, Hillier TA, Marcovina SM, Linder B, Ruggiero AM, Hamman RF; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Testing the accelerator hypothesis. Body size, b-cell function, and age of onset of type 1 (autoimmune) diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:290-294.
- 75.- Betts P, Mulligan J, Ward P, Smith B, Wilkin T. Increasing body weight predicts the earlier onset of insulin-dependent diabetes in childhood: testing the accelerator hypothesis. *Diabetes Med* 2005;22:144-151.
- 76.- Dabelea D. Testing the accelerator hypothesis: Body size, b-cell function, and age of onset of type 1 (autoimmune) diabetes. In response to Wilkin. *Diabetes Care* 2006;29:1463-1464.
- 77.- Sadauskaité-Kuehne V, Ludvigsson J, Padaiga Z, Jasinskiené E, Samuelsson U. Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Diabetes Metabol Res Rev* 2004;20:150-157.
78. Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1053-1067.
79. Verhasselt V. Neonatal tolerance under breastfeeding influence: the transforming growth factor-beta in breast milk protects the progeny from allergic asthma. *J Pediatr* 2010;156:S16-S20.
80. Kuzawa CW. Adipose tissue in human infancy and childhood: an evolutionary perspective. *Am J Phys Anthropol.* 1998;Suppl 27:177-209.
81. Lönnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1537S-1543S.
82. Álvarez de Acosta T, Rossel-Pineda M, Cluet de Rodríguez I, Valbuena E, Fuenmayor E. Macronutrientes en la leche de madres desnutridas. *Arch Lat Nutrición* 2009;59:159-165.
83. Garofalo R. Cytokines in human milk. *J Pediatr* 2010;156:S36-S40.
84. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr* 2005;135:1-4.
85. Gudiel-Urbano M, Goñi I. Oligosacáridos de la leche humana. Papel en la salud y en el desarrollo

del lactante. ALAN 2001;51(4):332-339.

86. German JB, Freeman SL, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk oligosaccharides: evolution, structures and bioselectivity as substrates for intestinal bacteria. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2008;62:205-222.

87.- Assal JP. Enfermedad crónica: otra actitud, otro tratamiento. Tratado de Medicina [en línea]. 2012; 6: 1-20. doi [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(02\)70159-1](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(02)70159-1).

URL Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541002701591>.

88.- Huerta JL. Medicina Familiar: La familia en el proceso salud-enfermedad. 1a. edición. Distrito Federal, México: Editorial Alfil; 2005.

89.- NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. DOF Secretaría de Gobernación [en línea]. 2010. [Fecha de consulta 26 de Julio de 2019]. URL disponible en http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/dirgral/marco_juridico/normas/nom_14.pdf.

90.- Informe mundial sobre la diabetes. ISBN 978 92 4 356525 5. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2014. (acceso 13 de sept 2019; disponible <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf;jsessionid=90782457B64EA68FB377E2B905580A57?sequence=1>

91.- Moreno JM. Diabetes mellitus tipo 1 en niños y adolescentes. [Internet]. 2010 [citado 2019 Jul 25]; 3(1):14-22). URL Disponible en <http://www.redalyc.org/pdf/3092/309226767003.pdf>.

92.- Idem ref 90

93.- Aguirre, Miguel A; Rojas, Joselyn; Cano, Raquel; Villalobos, Marjorie; Paoli, Mariela; Berrueta, Lisbeth **DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y FACTORES AMBIENTALES: LA GRAN EMBOSCADA.** Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 2012; vol. 10, núm. 3, pp. 122-134. (acceso 13 sept 2019; disponible en Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375540231002>

94.- Organización Mundial de la Salud. Diabetes [Internet]. Cent.Prensa, septiembre 2012. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>

95.- Villalta, Darwing; Briceño, Yajaira; Miranda, Tibisay; Abbate, Mariángel; Hernández, Gustavo; Paoli, Mariela **Dislipidemia en Diabetes Mellitus Tipo 1: Características y factores de riesgo asociados en pacientes del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.** Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, vol. 15, núm. 2, junio, 2017, pp. 86-97. (acceso 13 sept 2019; disponible en Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375552816004>

96.- De la Paz Castillo, Katia Leonor., Proenza Fernández, Leydis., Gallardo Sánchez, Yurieth., Fernández Pérez, Suzel., Mompié Lastre, Agustina., **Factores de riesgo en adultos mayores con diabetes mellitus.** *MEDISAN* [en línea]. 2012, 16(4), 489-497[fecha de Consulta 18 de Septiembre de 2019]. ISSN: Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368456103001>

97.- Mera-Gallego, R., Fornos-Pérez, J. A., Andrés-Rodríguez, N. F., Vérez-Cotelo, N., García-Rodríguez, P., Fernández-Cordeiro, M., & Rica-Echevarría, I. (2017). FACTORES DE RIESGO DE DIABETES EN UNA POBLACIÓN ADOLESCENTE DE CANGAS DE MORRAZO (GALICIA) (RIVACANGAS). *Pharmaceutical Care España*, 19(6), *Pharm Care Esp.* 2017; 19(6): 434–454. Recuperado a partir de <https://www.pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/378>