



Estudio de enfermedades autoinmunes asociadas a Diabetes Mellitus tipo 1 en niños y adolescentes

Trabajo descriptivo retrospectivo en población pediátrica asistida en la Unidad de Diabetes de Centro Hospitalario Pereira Rossell en el periodo comprendido entre abril de 2017 y abril de 2018.

Irina Goldman*

Alejandra López*

Romina Millar*

Stephanie Molina*

Agustina Ruibal*

Alejandra Vomero¶

Ciclo de Metodología Científica II-2018 – Grupo 29

Instituciones participantes: Centro Hospitalario Pereira Rossell - Clínica Pediátrica B; Unidad de Diabetes del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

*Bachiller

¶Doctora Pediatra, profesora adjunta de la Clínica Pediátrica B Pereira Rossell

Correspondencia: Agustina Ruibal,
Montevideo, Uruguay

Correo electrónico: aguruibal@gmail.com

ÍNDICE

Resumen	2
Introducción - Marco teórico	3
Objetivos	11
Metodología	12
Discusión y resultados	17
Conclusiones	23
Bibliografía	25
Anexos	
Planilla de recolección de datos de variables	28
Consentimiento informado	30
Consentimiento informado adolescentes	31
Planilla de recolección de consentimiento telefónico	32

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus es el trastorno endocrino-metabólico más frecuente en pediatría. Su asociación con otras enfermedades autoinmunes determina, entre otras complicaciones, mayor dificultad en el control metabólico.

Objetivo: Conocer la asociación entre enfermedades autoinmunes en niños con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) asistidos en CHPR y describir sus características clínico-epidemiológicas. Evaluar el cumplimiento de la solicitud de pesquisas de enfermedades autoinmunes.

Métodos: Estudio observacional descriptivo retrospectivo, utilizando historias clínicas de pacientes con diagnóstico de DM1 asistidos en la Unidad de Diabetes (UD) de la Policlínica Pediátrica General de Referencia en el período abril de 2017 hasta abril de 2018.

Se analizaron variables tanto epidemiológicas como clínicas, así como el cumplimiento o no de las pesquisas correspondientes a cada una de las patologías involucradas en este estudio.

Resultados: La población estudiada se conformó 56% por pacientes de sexo femenino, con una media de edad de 9.95 años. La media de edad al debut fue de 5.2 años y la forma de debut más frecuente fue cetoacidosis diabética (68.6%). La enfermedad autoinmune más frecuentemente asociada fue hipotiroidismo (26.2%, n=12), la enfermedad celíaca se observó en 6.6% (n=3) y un 4.4% (n=2) de los pacientes, presentaron ambas. El 93.3% de la población tiene 4 o más controles en el último año y 31.1% de los pacientes presentaron una hemoglobina glicosilada menor a 9%.

Conclusiones:

Un alto porcentaje de pacientes presentó hipotiroidismo y enfermedad celíaca asociadas a DM1. Esto destaca la importancia del seguimiento correcto de los pacientes luego del diagnóstico.

La amplia mayoría de los niños estudiados presentaban como forma de debut cetoacidosis diabética. Es necesario el conocimiento por parte del equipo de salud de esta patología para realizar un diagnóstico oportuno.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, tipo 1; Enfermedad autoinmune; EC; Autoinmunidad; Tiroides; Hipotiroidismo.

Key words: Diabetes Mellitus, Type 1; Autoimmune Diseases; celiac; children; islet autoimmunity; thyroid; type 1 diabetes, hypothyroidism

Introducción

MARCO TEÓRICO

La diabetes mellitus (DM) corresponde a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica que se acompañan en mayor o menor medida de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y proteínas. Diferentes procesos patogénicos están involucrados en los distintos tipos de DM e incluyen déficit de la secreción o acción de la insulina.¹

En la DM1 se produce la destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos de causa inmunológica, insulinopenia y la consiguiente dependencia de insulina exógena.¹ El 75% de los diabéticos tipo 1 serán diagnosticados antes de los 18 años.²

La DM1 se debe a un déficit en la secreción de insulina por lesión de las células beta-pancreáticas. Es el trastorno endocrino-metabólico más frecuente en edad pediátrica, e implica consecuencias en el crecimiento y desarrollo de los niños y adolescentes que la padecen.¹

La noción de la naturaleza autoinmune de la patología surge en 1984 cuando fue realizado un tratamiento quirúrgico experimental en gemelos, uno de ellos con diagnóstico de diabetes y el otro, sano. Se trasplantó la cola del páncreas del hermano sano al diabético, dando como resultado el rechazo del órgano en forma inmediata.³

La enfermedad tiene cuatro etapas en su historia natural:

1. Autoinmunidad pre-clínica contra las células beta del páncreas, junto a un deterioro progresivo en la secreción de insulina.
2. Inicio clínico de la DM1
3. Remisión transitoria
4. DM1 establecida. En este periodo se pueden dar complicaciones agudas (episodios de cetoacidosis y/o hipoglucemia), o complicaciones crónicas y disminución de la esperanza de vida.¹

Aproximadamente 382 millones de personas viven con diabetes en el mundo y en Uruguay la Federación Internacional para la Diabetes (IDF) estima una prevalencia de 6,34% para esta enfermedad.⁴ La edad promedio en la que se diagnostica la enfermedad es 7-15 años.¹ Mundialmente, unos 79.100 pacientes menores de 15 años desarrollan DM1 al año, y hasta 80% de ellos debuta con cetoacidosis.⁵ De acuerdo con el estudio DiaMond en el año 2000, en Uruguay la

incidencia de DM1 en menores de 15 años era de 8/100.000 y la prevalencia de 4,9/10.000 (las más altas de América del Sur).^{6,7}

La incidencia de esta enfermedad ha aumentado en forma sostenida mundialmente.¹ La revisión internacional realizada por EURODIAB, revela una tendencia creciente en la prevalencia de diabetes en la mayoría de las regiones del mundo, con el mayor crecimiento dinámico en el grupo de pacientes menores a 5 años.^{8,9}

La incidencia de la enfermedad en los niños aumenta por razones desconocidas a una tasa de 3 a 5% cada año en todo el mundo. Los factores ambientales parecen ser los más relevantes en el aumento de la incidencia de DM1, ya que es poco probable que los factores genéticos puedan operar modificaciones en tan poco tiempo.¹⁰

La morbilidad y la mortalidad de la DM se deben a los desajustes metabólicos agudos y a las complicaciones a largo plazo que afectan a vasos de pequeño y gran calibre, produciendo retinopatía, nefropatía, neuropatía, cardiopatía isquémica y obstrucción arterial con isquemia de las extremidades.¹¹

La DM1 se asocia a enfermedades autoinmunes hasta en el 18% de los casos.¹ Dentro de estas patologías se destacan la tiroiditis autoinmune, la enfermedad gástrica autoinmune, la enfermedad celíaca (EC) y la enfermedad de Addison, y en casos más raros forma parte de síndromes poliglandulares autoinmunes.¹⁰

La aparición de otras enfermedades autoinmunes concomitantes en pacientes con DM1 deteriora la calidad de vida y aumenta su morbi-mortalidad.¹⁰ La tiroiditis autoinmune es la enfermedad más frecuentemente asociada a DM1 y en segundo lugar se encuentra la EC, lo que justifica su tamizaje o screening protocolizado en niños con diagnóstico previo de DM1.¹⁰

Patogenia

La DM1 está dada por factores genéticos y ambientales. La susceptibilidad genética está controlada por los genes que codifican para complejos de histocompatibilidad mayor II (HLA II).¹ El proceso de tolerancia a los antígenos propios al individuo se da en el timo. Los linfocitos T (LT) reconocen los antígenos periféricos del individuo y de esa manera diferencian lo propio de lo ajeno. Los LT anérgicos y reguladores mantienen la tolerancia colaborando con los LT que no tuvieron exposición previa. En las enfermedades autoinmunes este mecanismo falla, y los LT CD4+ activan a los linfocitos B produciendo auto-anticuerpos, contra antígenos propios.³

Existen dos tipos de DM1, la DM1A que presenta mecanismos autoinmunes y la DM1B que es idiopática.¹²

La DM1B se da fundamentalmente en algunos niños de África y Asia. No está mediada por la inmunidad sino que es causada por la destrucción de células beta pancreáticas por fármacos, químicos, virus, defectos genéticos mitocondriales, pancreatectomía o radiaciones ionizantes.¹

Patogenia de la DM1A

En el plasma de los pacientes se detectan autoanticuerpos contra antígenos que presentan las células beta del páncreas, como anticitoplasma de las células Islote (ICA), auto-anticuerpos contra Insulina (IAA), anticuerpos contra ácido glutámico decarboxilasa, ICA512 (IA2)¹ y el más recientemente descubierto, antígeno anti transportador de zinc. Estos son marcadores serológicos de DM1A.¹³

La DM1 se asocia con otras enfermedades autoinmunes como la tiroiditis, la EC y la enfermedad de Addison.¹ Las enfermedades autoinmunes órgano-específicas pueden ser parte de un síndrome poliendocrino autoinmune.¹²

El síndrome poliendocrino autoinmune tipo II (SPA II) consiste en la aparición de por lo menos dos o más de las siguientes patologías en el mismo paciente:

- Insuficiencia suprarrenal primaria
- Tiroiditis autoinmunitaria
- DMT1
- Hipogonadismo primario
- Miastenia gravis
- Enfermedad de Graves
- EC

Este síndrome se observa con mayor frecuencia que el síndrome poliendocrino autoinmune tipo I.¹⁰ Este último es más común en la edad pediátrica, y es causado por una mutación en un gen regulador de la autoinmunidad, mientras que el SPAII se diagnostica más comúnmente en pacientes adultos y es poligenético.¹⁴

Todas las enfermedades que conforman el SPAII, están asociados a genes polimórficos del HLA del brazo corto del cromosoma 6.¹⁵

Los sujetos con diagnóstico de DM1 tienen un riesgo de 15-20% de tener hipotiroidismo y 5-10% de presentar EC, asociadas.¹⁵

Por otra parte, el 10-12% de los niños con DM1 poseen auto anticuerpos anti-transglutaminasa y de ellos al 70% se le diagnostica EC por fibrogastroscofia con biopsia de duodeno II.¹⁵

La aparición de otras enfermedades autoinmunes en pacientes con DM1, deteriora la calidad de vida y aumenta su morbi-mortalidad.¹⁰

DM1 asociada a tiroiditis

La tiroiditis es la enfermedad autoinmune más comúnmente asociada a DM1 en niños. Tiene una prevalencia de 2 a 4 veces mayor que en la población general y su presentación clínica habitual es la tiroiditis de Hashimoto y menos frecuentemente, la enfermedad de Graves.¹³

De Block *et al.* reportó que las adolescentes con DM1 tienen tres veces más probabilidad de desarrollar anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (anti TPO) que los adolescentes sin DM1.¹⁶

En 10 a 20% de los niños con DM1, se encuentran anticuerpos antiperoxidasa. La cifra aumenta cuanto más adultos son, sobre todo en las mujeres, y cuánto más alejado desde el diagnóstico de la patología. Sin embargo, de esos niños con anticuerpos positivos, no todos desarrollan la patología, e incluso algunos que no los tienen la desarrollan.¹³

Los anticuerpos se detectan solo en un 17-25% de pacientes con DM1 al momento del diagnóstico. En la mayoría de casos aparecen dentro de los 2.5 a 3 años posteriores al diagnóstico de DM1 y rara vez preceden su diagnóstico.¹⁰

La tiroiditis autoinmune conlleva afectación del crecimiento y del control de la diabetes, incremento del riesgo cardiovascular, insulinoresistencia y disfunción endotelial,¹⁷ los cuales pueden mejorarse con el tratamiento oportuno.

El hipotiroidismo subclínico en pacientes con DM1, en particular aquellos con valores de TSH ≥ 10 $\mu\text{U/L}$, se puede asociar con hipoglucemia y retraso del crecimiento,¹⁰ anomalías óseas, además de los síntomas propios de la enfermedad en adultos.¹⁸

De acuerdo con las guías ISPAD y ADA se debe pesquisar la función tiroidea mediante dosificación de TSH y detectar autoanticuerpos tiroideos en suero al diagnóstico de la DM1. Si no se hiciera diagnóstico de enfermedad tiroidea, deben reiterarse los exámenes cada dos años siempre que los pacientes permanezcan asintomáticos.¹³

El hipotiroidismo es una condición que resulta de la producción inadecuada de hormonas tiroideas.¹⁸

Tiroiditis autoinmune

La tiroiditis autoinmune que resulta en hipotiroidismo puede ser acompañada de bocio (enfermedad de Hashimoto) o no acompañada de él (tiroiditis atrófica). Esta enfermedad es causada por una reacción autoinmune a la glándula tiroidea. Los niños que la padecen tienen anticuerpos anti

tiroglobulina y anti-enzima peroxidasa. Como resultado existe un infiltrado linfocitario en la glándula tiroidea con la consecuente destrucción de la glándula.¹⁸

La tiroiditis autoinmune es la etiología más frecuente de hipotiroidismo en la edad pediátrica.¹⁸

En etapas tempranas de la enfermedad, la función tiroidea es normal, secundario a un eje pituitario-tiroideo intacto. Existe una disminución moderada en la producción de hormonas tiroideas, los niveles de TSH aumentan, permitiendo mantener niveles hormonales normales.¹⁸

A medida que progresa la enfermedad, ocurre fibrosis progresiva de la glándula. Esto resulta en una tiroides globalmente aumentada de tamaño. El examen con ultrasonido muestra una ecogenicidad heterogénea, en la que se evidencian micro-nódulos hipodensos pequeños.¹⁸

Existe una predisposición genética reconocida a la asociación familiar de hipotiroidismo, así mismo, es frecuente que el paciente y su familia se vean afectados por varias enfermedades autoinmunes, por lo que se infiere que existe una predisposición familiar a la autoinmunidad.¹⁴

Las mujeres son más afectadas que los hombres (4-7:1), y una de las posibles explicaciones es que con la inactivación del cromosoma X, hay una cantidad insuficiente de auto antígenos del cromosoma X inactivado para permitir la tolerancia.¹⁴

Factores ambientales como el exceso de yodo podrían causar hipotiroidismo al incrementar la cantidad de tiroglobulina yodada antigénica.¹⁴

Independientemente de la causa, en algún punto, comienza una respuesta auto-inmune celular contra la tiroides. Los linfocitos infiltran la glándula, seguido de destrucción de los tirocitos. De esta forma, se exponen nuevos antígenos como la peroxidasa tiroidea al sistema autoinmune, que responde creando anticuerpos anti peroxidasa tiroidea. Los autoanticuerpos antitiroideos, por lo tanto, no causan la enfermedad, sino que son un marcador de daño de la glándula. Así mismo, los anticuerpos antiperoxidasa pueden activar el complemento, causando aún más daño a las células tiroideas.¹⁴

Los anticuerpos anti receptor TSH, también pueden ser hallados en el suero de pacientes con hipotiroidismo. En contraste con la enfermedad de Graves donde los anticuerpos anti receptor TSH son estimuladores de la función tiroidea, en el hipotiroidismo, usualmente inhiben la función del receptor.¹⁴

En cualquier caso, cuando el anticuerpo anti receptor TSH ejerce una reacción estimulante en el hipotiroidismo, induce una forma severa de hipertiroidismo en el inicio de la enfermedad conocida como tirotoxicosis de Hashimoto.¹⁴

Criterios diagnósticos

Los anticuerpos anti tiroglobulina y anti peroxidasa, son muy sensibles pero poco específicos para realizar el diagnóstico de hipotiroidismo autoinmune. Esto quiere decir que cuando están presentes, confirman el diagnóstico, pero en caso contrario no lo descartan, ya que 10-15% de los pacientes con hipotiroidismo tienen valores séricos normales.¹⁴

La ecografía tiroidea es la herramienta diagnóstica más confiable y ha desplazado la biopsia con punción con aguja fina. Muy raramente ocurre que la ecografía es normal y los anticuerpos son positivos, en este caso, se hace diagnóstico de hipotiroidismo, ya que puede estar en sus fases iniciales por lo que aún no se ven modificaciones estructurales significativas.¹⁴

DM1 asociada a EC

La EC es una enfermedad autoinmune órgano-específica del intestino delgado, que ocurre en individuos con predisposición genética a ella. Se diagnostica en 1-5,5% de la población pediátrica general. En niños con DM1, la incidencia es mayor y oscila entre 0,6 y 16,4%, una prevalencia 20 veces mayor que en la población general.¹⁰

La coexistencia de DM1 y EC se debe a la compleja interacción entre factores ambientales y susceptibilidad genética de los individuos que las padecen. Existe evidencia de la base genética común para la expresión de ambas enfermedades, asociada a los alelos DQA1 y DQB1, que codifican el antígeno HLA II DQ2, presente en la base patogénica de ambas enfermedades autoinmunes.¹⁹

El diagnóstico de EC rara vez ocurre antes del de diabetes, y se basa en la determinación de anticuerpos específicos (antiendomiso y antitransglutaminasa) y la confirmación de la enfermedad por biopsia del intestino delgado mediante fibrogastroscoopia. Debido a la mayor incidencia de déficit de IgA sérico en pacientes con EC, los niveles de IgA total deben determinarse y, si éstos son bajos, se deben evaluar los anticuerpos IgG antiendomiso e IgG antitransglutaminasa. Los factores de predisposición a EC en pacientes con DM1 incluyen el sexo femenino y diabetes diagnosticada a una edad temprana.¹⁰

La mayoría de los pacientes con DM1 y EC asociada, no presentan los síntomas gastrointestinales que constituyen la forma clásica de presentación de la EC. Estos pueden ser asintomáticos o presentarse con síntomas atípicos, como baja estatura para la edad, anemia refractaria, retraso en el desarrollo puberal y osteopenia. Así mismo pueden asociar otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas como la tiroiditis o la enfermedad de Addison.¹⁹

La clínica de la EC asociada con DM1 está dada por mal control metabólico, necesidades de insulina fluctuantes, episodios recurrentes de hipoglucemia, deficiencias nutricionales, mala salud ósea, retraso en el desarrollo puberal y falla en el crecimiento. Por tanto, pesquisar pacientes con diagnóstico de DM1 para EC desde el diagnóstico y durante el seguimiento, ayuda a optimizar la insulinoterapia, lograr buen control metabólico y evitar las complicaciones tanto de la DM1 como de la EC.^{19,20}

De acuerdo a la presentación clínica se puede clasificar la EC como: sintomática, silente, latente o potencial.

- **Sintomática:** se presenta con síntomas gastrointestinales, diarrea crónica, distensión abdominal, vómitos, estreñimiento. Manifestaciones extraintestinales como: anemia, neuropatía u osteoporosis.
- **Silente:** sin síntomas y signos que hagan sospechar, con presencia de anticuerpos específicos, y enteropatía.
- **Latente:** Actualmente asintomáticos en lo gastrointestinal pero con antecedentes de enteropatía dependiente del gluten.
- **Potencial:** Presencia de anticuerpos específicos, pero sin alteraciones histológicas a nivel duodenal.²¹

El tratamiento de la EC consiste en dieta libre de gluten (DLG), es decir exclusión de los cereales trigo, avena, cebada y centeno (TACC), cualquiera de sus variedades e híbridos y sus derivados. Ésta es indicada por el médico, luego de confirmar el diagnóstico de EC, y debe cumplirse en forma estricta durante toda la vida.²²

El manejo de la enfermedad implica una adhesión a la dieta, que debería conducir a la resolución de los síntomas y prevención de complicaciones a largo plazo. Se deberá corregir cualquier otra condición médica asociada como la deficiencia de vitamina D o anemia por deficiencia de hierro.²³

La EC sin tratamiento, puede originar desnutrición así formas de presentación graves con alteraciones hidroelectrolíticas y/o metabólicas. Además, se ha visto que los niños portadores de esta enfermedad tienen talla baja, fatiga crónica, cambios del carácter e irritabilidad,²⁴ lo cual puede comprometer su rendimiento escolar y, en el futuro, restringirlos en el desarrollo pleno de sus capacidades.

Complicaciones de la DM1

Los descontrol metabólicos que llevan a estados de hiperglicemia mantenidos en el tiempo, son los que aumentan los riesgos de presentar complicaciones a nivel micro y macrovascular. Estas se desarrollarán en la adultez, pero comienzan a gestarse desde la niñez. La evaluación del control metabólico de los pacientes con DM1 se realiza mediante la dosificación de hemoglobina glicosilada. Ésta, da cuenta del control del paciente en los últimos tres meses. El buen control metabólico minimiza la probabilidad de aparición temprana o con mayor gravedad de las complicaciones microvasculares -disminución de la agudeza visual, problemas renales, entre otras-, que implican una peoría de la calidad de vida del paciente, así como mayores gastos del sistema de salud tanto asistenciales como de internación ante presencia de complicaciones agudas, como la cetoacidosis diabética.²⁵

Las complicaciones a nivel del sistema nervioso por compromiso microvascular, se pueden dar tanto a nivel central como periférico.

Las guías ISPAD establecen cómo se deben pesquisar las complicaciones vasculares de la DM1. El objetivo que persiguen es el retraso en la aparición de complicaciones al lograr un mejor control metabólico a través de pesquias oportunas, tratamiento adecuado y educación sobre la enfermedad tanto al paciente como a su familia.²⁶

Otra complicación de la DM1 es la afectación del crecimiento y desarrollo óseo en pacientes en edad pediátrica. En estados de hiperglicemia se inhibe la secreción de la hormona de crecimiento (GH), que tiene un papel fundamental en el crecimiento y formación ósea.²⁷

Objetivos

Objetivo General:

Conocer la asociación de enfermedades autoinmunes en niños con diagnóstico de DM1 asistidos en la Unidad de Diabetes del Hospital Pediátrico Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), en el período comprendido entre abril 2017 y abril 2018.

Objetivos Específicos:

- 1) Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes diabéticos asistidos.
- 2) Evaluar el cumplimiento de la solicitud de pesquisas de enfermedades autoinmunes, teniendo como referencia las pautas del servicio de Endocrinología del CHPR establecidas tanto para la pesquisa de celiaquía como para la de enfermedades tiroideas autoinmunes.

Metodología

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo a partir de los datos obtenidos de la revisión de historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de DM1, controlados en la Unidad de Diabetes de la Policlínica General de Referencia del Hospital Pediátrico CHPR en el periodo Abril 2017 – Abril 2018. Se excluyeron aquellos que tuvieron menos de un control anual. La planilla de recolección de datos de las historias clínicas se encuentra anexada (Anexo 1).

Se solicitó previamente el consentimiento informado (Anexo 2) vía telefónica a madre, padre o tutor legal de cada paciente para acceder a las historias clínicas correspondientes. En los casos en los que el paciente tuviese 12 años o más, se solicitó su asentimiento para el acceso a su historia clínica (Anexo 3), respetando su autonomía progresiva.

El presente trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Tabla de operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala
Edad	Edad del paciente expresada como años cumplidos al momento de su última consulta	Se aproximará a la unidad más cercana al último año cumplido.	Cuantitativa continua	De razón
Sexo	Sexo biológico del paciente	Femenino o Masculino	Cualitativa	Nominal
Fecha de diagnóstico de DM1	Fecha en la que se consigna el diagnóstico en la historia clínica		Cuantitativa discreta	De intervalo
Fecha de diagnóstico de EC	Fecha en la que se consigna el diagnóstico en la historia clínica		Cuantitativa discreta	De intervalo
Fecha de diagnóstico de enfermedad tiroidea	Fecha en la que se consigna el diagnóstico en la historia clínica		Cuantitativa discreta	De intervalo

Forma de debut	Cuadro (conjunto de signos y síntomas) que inicialmente motiva la sospecha de DM1	Hiperglicemia asintomática, hipoglicemia, cetoacidosis diabética, síndrome diabético precoz, pesquiza	Cualitativa	Nominal
Último valor de hemoglobina glicosilada	Valor más reciente de HbA1c en suero.	Menor a 9% HbA1c se considera indicador de buen control metabólico en los tres meses anteriores	Cuantitativa continua	De razón
Número de controles en el último año	Número de consultas en la Unidad de Diabetes		Cuantitativa discreta	De razón
Frecuencia de controles adecuada	Se considera "bien controlado" el paciente que asiste a controles en la policlínica al menos 4 veces al año desde su diagnóstico.	"Sí", "No"	Cualitativa	Nominal
Antecedentes familiares de DM1	Se considera antecedentes familiares la presencia de padres o abuelos con diagnóstico de la enfermedad	"Sí", "No"	Cualitativa	Nominal

Antecedentes familiares de EC	Se considera antecedentes familiares la presencia de padres o abuelos con diagnóstico de la enfermedad	"Sí", "No"	Cualitativa	Nominal
Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune	Se considera antecedentes familiares la presencia de padres o abuelos con diagnóstico de la enfermedad	"Sí", "No"	Cualitativa	Nominal
Cumplimiento de pesquisa de enfermedades autoinmunes según protocolo de la policlínica de referencia.	*Pesquisa de enfermedad tiroidea anual en pacientes asintomáticos y con anticuerpos antitiroglobulina inicialmente negativos, de lo contrario se reitera cada un periodo de tiempo menor. *Pesquisa de EC mediante anticuerpos antitransglutaminasa IgA y/o anti endomisio IgA y dosificación de igA sérica total (se solicita antitransglutaminasa IgG en pacientes con déficit IgA sérico total) cada 3 años en pacientes asintomáticos al momento del diagnóstico y cada 1-2 años de acuerdo a criterio clínico.	"Sí"; "No"	Cualitativa	Nominal
Pesquisa para EC	Dosificación anti transglutaminasa IgA y/o dosificación antiendomiso + dosificación IgA sérica total al momento de diagnóstico de	"Si", "No".	Cualitativa	Nominal

	DM1 y luego cada 2 años en pacientes asintomáticos.			
Anticuerpos antitransglutaminas a IgA	Dosificación sérica		Cuantitativa continua	De razón
Dosificación sérica total IgA	Dosificación sérica		Cuantitativa continua	De razón
Anticuerpos antitransglutaminas a IgG	Dosificación sérica		Cuantitativa continua	De razón
Anticuerpos antiendomiso	Dosificación sérica		Cuantitativa continua	De razón
Anticuerpos antigliadina desaminasa	Dosificación sérica		Cuantitativa continua	De razón
Biopsia con clasificación Marsh	Fibrogastroscofía con biopsia de duodeno II, con hallazgos clasificados por Marsh en pacientes con hallazgo de anticuerpos positivos para EC.	Marsh 1, Marsh 2, Marsh 3 (a, b o c)	Cualitativa	Ordinal
Pesquisa para enfermedad tiroidea	Solicitud de TSH y anticuerpos antiperoxidasa al diagnóstico de DM1; luego TSH y hormonas tiroideas libres cada 2 años en individuos asintomáticos.	"Sí", "No"	Cualitativa	Nominal
Dosificación TSH	Dosificación sérica TSH		Cuantitativa	Continua

Dosificación anticuerpos antiperoxidasa	Dosificación sérica de anticuerpos antiperoxidasa		Cuantitativa	Continua
Dosificación hormonas tiroideas	Dosificación sérica de hormonas tiroideas (T4)		Cuantitativa	Continua

Discusión y resultados

La DM1 es el trastorno endocrino-metabólico más frecuente en edad pediátrica, la edad promedio en la que se diagnostica la enfermedad es entre los 7 y los 15 años.¹ Los pacientes con diagnóstico DM1 tienen un riesgo de 15-20% de tener hipotiroidismo y de 5-10% de presentar EC asociadas, valores significativamente mayores que la población general. La aparición de otras enfermedades autoinmunes en pacientes con DM1, deteriora la calidad de vida y aumenta su morbi-mortalidad.¹⁰

Tabla 1- Caracterización de la población (n:45)	
Variable	n (%)
Sexo	
Femenino	56%
Masculino	44%
Edad¹	9,95±3.78 (años)
Edad al debut de DM tipo 1¹	5,2 ±3.49 (años)
Forma de debut	
Cetoacidosis diabética	68,6%
Síndrome diabético precoz	22,2%
Hallazgo paraclínico	2,2%
No se consigna en la historia clínica	6,6%
Asociación de otras enfermedades autoinmunes	
Hipotiroidismo	26,2%
EC	6,6%
Hipotiroidismo más EC	4,4%

Antecedentes familiares²	
DM1	6,6%
Hipotiroidismo	8,8%
EC	-
Controles en Policlínica de Diabetes³	
Al menos 4 por año	93,3%
Menos de 4 por año	6,7%
Control Metabólico según HbA1c⁴	
Buen control	31.1%
Mal control	68.9%
1: Media de edades	
2: Familiares de primer grado (padres y abuelos)	
3: Adecuados: 4 por año; inadecuados: menos de 4 por año	
4: Buen control: HbA1c menor a 9%	

Durante el periodo de abril de 2017 a abril de 2018, se atendieron, al menos una vez, en la Policlínica de Diabetes del CHPR, 110 niños, de los cuales se obtuvo consentimiento telefónico para el acceso a la historia clínica de 45 de ellos. En la tabla 1 se muestran las características de la población. Las variables cuantitativas se expresaron en promedios y medianas, y las cualitativas en frecuencias absolutas y porcentuales.

La edad promedio de la población es de 9.95 ± 3.78 años, al momento de realizado el estudio, con un rango de 15 y una mediana de 10.

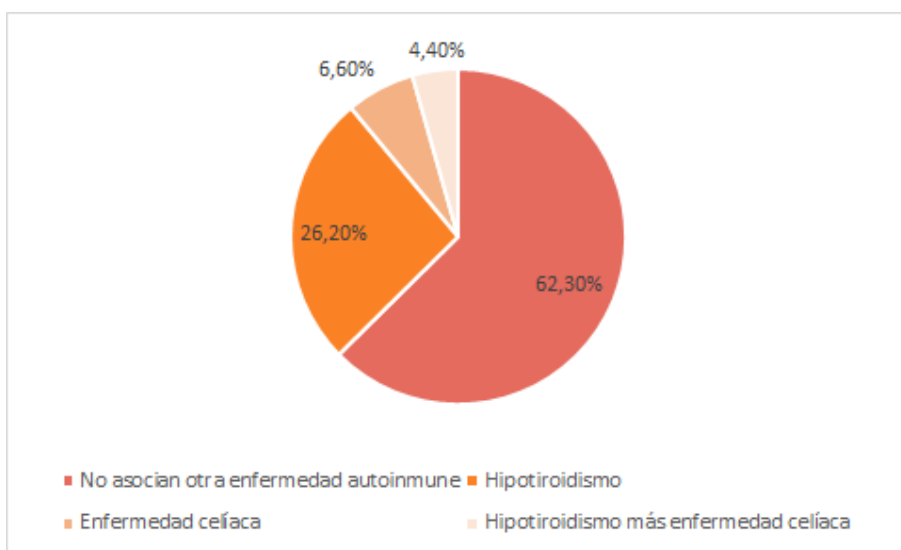
La edad promedio en la que se hizo diagnóstico de DM1 fue 5.2 ± 3.49 años. La población está compuesta por 25 niñas (56%) y 20 varones (44%).

En cuanto a la forma de debut observada, 31 pacientes (68.6%), presentaron cetoacidosis diabética (CAD) al diagnóstico, y 10 síndrome diabético precoz (22,2%), dato que concuerda con la bibliografía consultada.⁵

En cuanto al control metabólico en los pacientes del servicio, se considera que una hemoglobina glicosilada menor a 9% es indicador de buen control metabólico en los últimos tres meses, de tal forma que 14 de los niños (31.1%) en este estudio tienen buen control metabólico. Por el contrario, el control metabólico de 31 de los pacientes (68.9%) es malo. Esto vinculado en gran medida a que se trata de una población con alta vulnerabilidad.

Del total de pacientes, 17 (37,7%) asoció otra enfermedad autoinmune, 12 (26,2%) de ellos asociaron hipotiroidismo, 3 (6,6%) asociaron EC y 2 (4,4%) de los pacientes asociaron ambas enfermedades (gráfico 1).

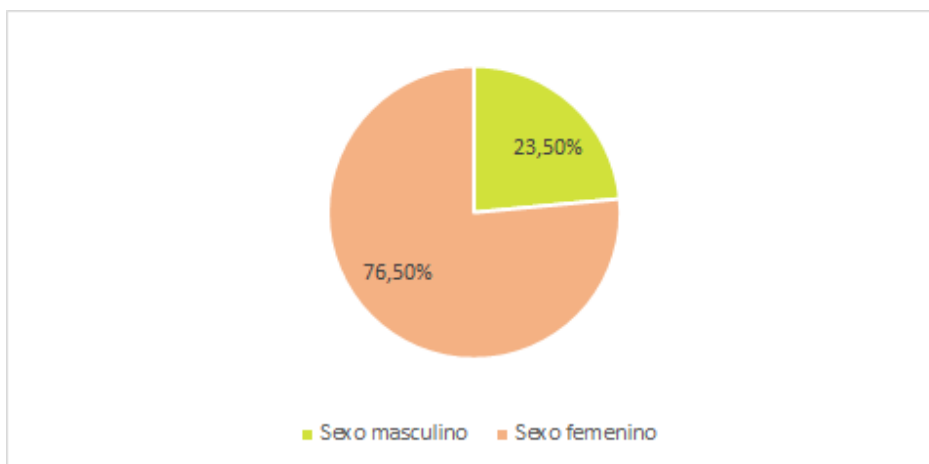
Gráfico 1. Enfermedades autoinmunes asociadas en pacientes con DM1.



En concordancia con la literatura, encontramos que las enfermedades autoinmunes estudiadas se presentan en mayor porcentaje que en la población general y más frecuentemente en pacientes de sexo femenino.^{1,2,10}

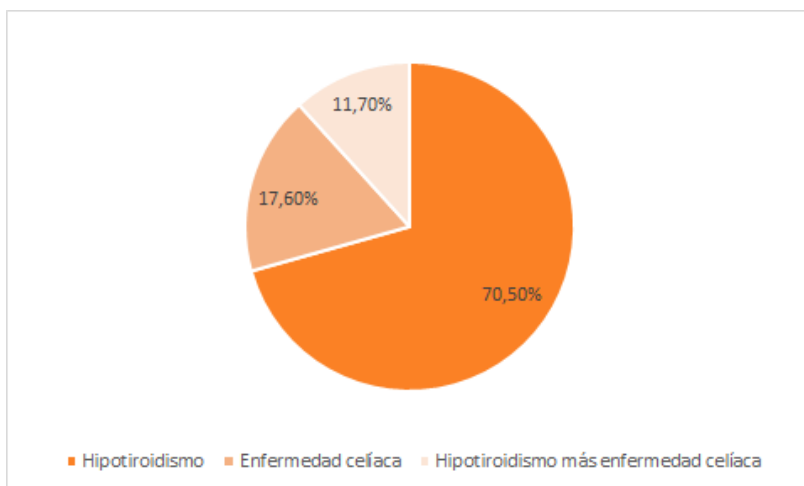
En el gráfico 2 se muestra la distribución por sexo de enfermedades autoinmunes asociadas a DM1. Del total de pacientes diabéticos que asocian otra enfermedad autoinmune 13 (76,5%) corresponden al sexo femenino y 4 (23,5%) al masculino.

Gráfico 2. Enfermedades autoinmunes asociadas a DM1 según sexo



Del total de pacientes con asociación de enfermedades autoinmunes a la DM1, se obtuvo una distribución de las enfermedades donde se encontró que 3 pacientes (17,6%) fueron diagnosticados con EC, 12 pacientes (70,5%) desarrollaron hipotiroidismo y 2 pacientes (11,7%) asociaron ambas enfermedades. (Gráfico 3).

Gráfico 3. Enfermedades autoinmunes asociadas a DM1.



Estos hallazgos coinciden con la literatura, que indica que el hipotiroidismo es la que se asocia más frecuentemente.¹⁰

Al igual que se evidencia en el material consultado, el diagnóstico de EC e hipotiroidismo se realizó posteriormente al de DM1.^{12,14} En nuestra población el diagnóstico de hipotiroidismo, se realizó un promedio de 2 años luego del de DM1 y el de EC un promedio de 2.2 años luego del mismo. La

mediana de edad al diagnóstico de DM1 se encuentra a los 5 años, la del diagnóstico de hipotiroidismo a los 7 años y la de EC a los 9 años de edad.

En los gráficos 4 y 5 se muestra a partir del diagnóstico de DM1 las distribuciones anuales del diagnóstico de enfermedad celíaca y tiroidea respectivamente.

Gráfico 4. Número de niños con diagnóstico de EC en relación a los años de evolución de DM .

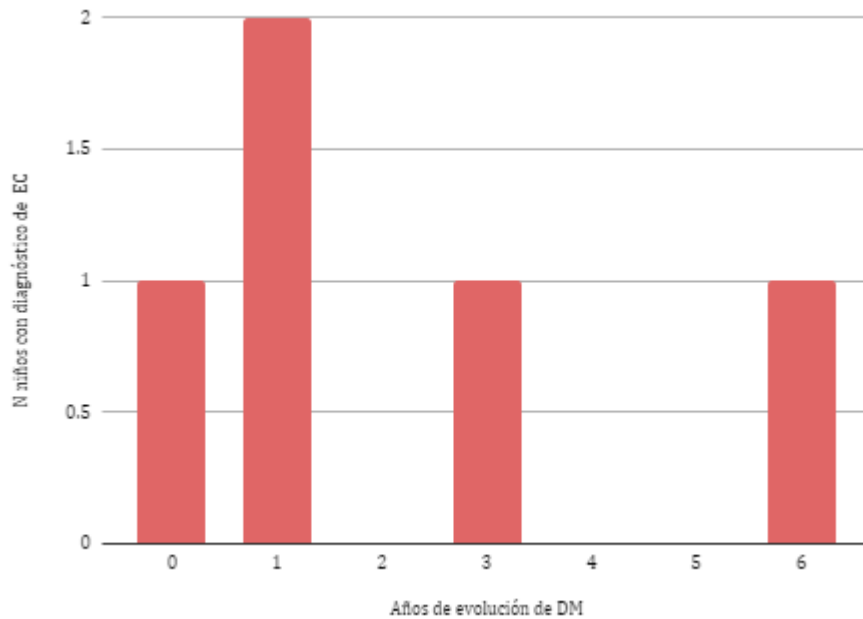
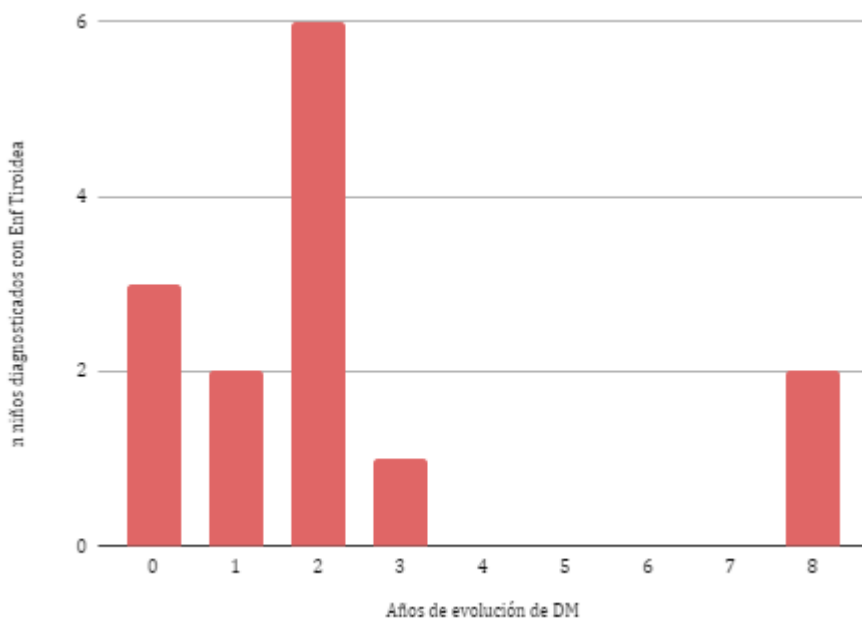


Gráfico 5. Número de niños con diagnóstico de enfermedad tiroidea en relación a los años de evolución de DM.



Si bien el número de participantes de nuestra investigación es pequeño, podemos observar que el desarrollo de enfermedades autoinmunes se produce principalmente en los primeros años tras el diagnóstico de DM1, momento de mayor alteración inmunológica.^{1,2}

El estudio encontró que el protocolo de pesquisa establecido para el screening de asociación de enfermedades autoinmunes en el servicio fue cumplido en 28 pacientes (62,3%). Mientras que en los otros 17 pacientes (37,7%) se realizó fuera de los tiempos protocolizados.

Conclusiones

Un alto porcentaje de pacientes pediátricos con diagnóstico de DM1, presentan además EC y tiroidea. Lo que destaca la importancia del seguimiento correcto de los pacientes luego del diagnóstico.

La amplia mayoría de los niños estudiados presentaban como forma de debut cetoacidosis diabética. Podemos concluir que actualmente el sistema de salud diagnostica la enfermedad en forma tardía. Es necesario el conocimiento por parte del equipo de salud de esta patología para realizar un diagnóstico oportuno.

Debilidades

Las características sociodemográficas de la población en estudio hizo difícil conseguir el consentimiento de muchos de los pacientes y sus padres o tutores, ya que fue imposible contactarnos con las familias.

Muchas historias fueron ilegibles y en ocasiones incompletas en cuanto al llenado de la planilla estandarizada de control del niño con DM1 y a la transcripción de los resultados paraclínicos.

El estudio no es estadísticamente significativo, ya que se realizó en un centro hospitalario del sub sector público, por lo tanto no se tuvo en cuenta pacientes del sector de salud privado.

Fortalezas

El presente es el primer estudio sobre asociación de DM1 y EC e hipotiroidismo en nuestro país.

El mismo fue realizado en el Centro de Referencia de Diabetes del subsector público de salud a nivel nacional.

Nuestro trabajo podría dar paso a un estudio que comprenda también otras poblaciones dentro de nuestro territorio, incluyendo pacientes del ámbito privado, para lograr un trabajo representativo de la población nacional.

Recomendaciones

Como recomendación proponemos que se le otorgue la importancia necesaria y se utilice de manera correcta el sistema de informatización de las historias clínicas, de manera que éstas estén siempre disponibles en el sistema apropiado, y sean legibles por todo el equipo de salud. Dicho sistema comenzó a implementarse este año en el CHPR, por lo que no tuvimos la posibilidad de contar con las historias clínicas digitales.

Por otra parte, para lograr un contacto fluido con las familias es necesario que la ficha patronímica se encuentre completa y actualizada.

Bibliografía

- [1] Britta M. Svoren y Nicholas Jospe. Diabetes mellitus en los niños. Richard E. Behrman (ed). *Tratado de pediatría*, 20a. ed. ed. Madrid: Elsevier; 2016. pp. 2882-2914
- [2] Ramos O, Ferraro M. Diabetes mellitus en niños y adolescentes. 1a ed Buenos Aires: Journal, 2015
- [3] Kronenberg, H., Melmed, S., Polonsky, K. and Larsen, P. (2009). *Williams Tratado de Endocrinología*. 11th ed. Barcelona: Elsevier, pp.1405-1408.
- [4] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/>. [Consulta:15 mayo 2018].
- [5] [International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/>. [Consulta:15 mayo 2018].]
- [6] [Barceló A, Rajpathak S. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas. *Rev Panam Salud Publica* 2001; 10(5):300-8. Disponible en: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892001001100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en. [Consulta: 10 mayo 2018].
- [7]DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006; 23(8):857-66.]
- [8] Soltesz, G. , Patterson, C. , Dahlquist, G. and , (2007), Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology?. *Pediatric Diabetes*, 8: 6-14. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00280.x
- [9] Ize-Ludlow D, Sperling MA. La clasificación de la diabetes mellitus: un esquema conceptual. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52:1533-52
- [10] Aleksandra Krzewska and Iwona Ben-Skowronek, “Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescents,” *BioMed Research International*, vol. 2016, Article ID 6219730, 12 pages, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6219730>.
- [11]Deutsch Ilse, Pérez Rocío, Pardo Laura, Iacopino Andrea, Gontade Carolina, Gutiérrez Stella. Caracterización de la población y evaluación de la calidad asistencial de los niños controlados en la Unidad de Diabetes del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Rev. Méd. Urug.* [Internet]. 2016 Jun [citado 2018 Mayo 25] ; 32(2): 109-117. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902016000200006&lng=es

- [12] Kostas K, et al, Associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM), *Autoimmun Rev* (2015), disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.05.002>; consultado el: 28/04/2018
- [13] Barbara Głowińska-Olszewska*, Justyna Michalak, Włodzimierz Łuczyński, Maria del Pilar Larosa, Shu Chen, Jadwiga Furmaniak, Bernard Rees Smith and Artur Bossowski. Organ-specific autoimmunity in relation to clinical characteristics in children with long-lasting type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2016; 29(6): <https://www.degruyter.com/view/j/jpem.2016.29.issue-6/jpem-2015-0190/jpem-2015-0190.xml> (accessed 29 abril 2018).
- [14] Radetti G. Clinical Aspects of Hashimoto's Thyroiditis. *Paediatric Thyroidology*. 2014;:158-170.
- [15] Kronenberg, H., Melmed, S., Polonsky, K. and Larsen, P. (2009). *Williams Tratado de Endocrinología*. 11th ed. Barcelona: Elsevier, pp.1763-1771
- [16] De Block CE, Silveira LFG, MacColl GS, Bouloux PMG. The hypothalamic–pituitary–gonadal axis: immune function and autoimmunity. *J Endocrinol* 2003;176(3): 1634–293–304.
- [17] Araujo J, Brandao L AC, Guimaraes R L, Santos S, Falcao E A, Milanese M et al.. Prevalence of autoimmune thyroid disease and thyroid dysfunction in young Brazilian patients with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2008; 9 (part 1)
- [18] Williams J, Paul D, Bisset G. Thyroid disease in children: part 1. *Pediatric Radiology*. 2013;43(10):1244-1253
- [19] Singh P, Seth A, Kumar P, Sajjan S. Coexistence of celiac disease & type 1 diabetes mellitus in children. *Indian J Med Res [serial online]* 2017 [cited 2018 May 5];145:28-32. Available from: <http://www.ijmr.org.in/text.asp?2017/145/1/28/207231>
- [20] Joshi AS et al. Coeliac autoimmunity in type I diabetes mellitus. *Arab J Gastroenterol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajg.2014.04.004>
- [21] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin M, Phillips A, Shamir R et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;54(1):136-160.
- [22] Duran S, Ciriacos C. Guía de detección precoz, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad Celíaca [Internet]. Uruguay; 2017 [cited 10 September 2018]. Disponible en: <http://www.msp.gub.uy/publicacion/guia-de-deteccion-precoz-diagnostico-y-tratamiento-de-la-enfermedad-celica>

[23] Paul S, Kirkham E, Pidgeon S, Sandmann S. Coeliac disease in children. *Nursing Standard*. 2015;29(49):36-41.

[24] Atención pediátrica. Normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención., 8va ed. Uruguay: Oficina del Libro; 2014; pp 208-209

[25] Kliegman R, Stanton B, St Geme II, J W, Schor N. Tratado de Pediatría, 20th ed. Estados Unidos: Elsevier, Inc; 2016. pp 2899; 2900; 2903-2905

[26] Donaghue, K., Wadwa, R., Dimeglio, L., Wong, T., Chiarelli, F., Marcovecchio, M., Salem, M., Raza, J., Hofman, P. and Craig, M. (2014). Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. 1st ed. [ebook] Westmead: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium:. Available at: https://c.ymcdn.com/sites/www.ispad.org/resource/resmgr/Docs/CPCG_2014_CHAP_18.pdf [Accessed 17 May 2018].

[27] Rotemberg Wilf Enrique, Smaisik Frydman Karinna. Crecimiento y desarrollo de niños y jóvenes con DM1. *Odontostomatología* [Internet]. 2010 Dic [citado 2018 Mayo 25]; 12(Suppl 16): 23-30. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392010000300003&lng=es

ANEXOS

ANEXO 1

Planilla de recolección de datos de variables

Nombre del paciente
Edad
Sexo
Año escolar
Fecha de diagnóstico DM1
Forma de debut de DM1
Último valor de HB glicosilada (indicar fecha realizada)
Antecedentes familiares de DM1 (Indicar familiar)
Realización de actividad física regular (Indicar Frecuencia)
Número de controles en el último año
Bien controlado (Indicar SÍ/NO)
Cumplimiento de pesquisa de enfermedad autoinmune según protocolo (Indicar SI/NO) (Si falta alguna, indicar cuál)
Fecha de diagnóstico de EC
Pesquisa para EC
Anticuerpos antitransglutaminasa IgA
Dosificación IgA sérica total
Anticuerpos antitransglutaminasa IgG
Anticuerpos antiendomiso
Anticuerpos antigliadina desaminasa
Fibrogastroscofia con biopsia de duodeno II (Indicar SÍ/NO)
Biopsia con clasificación Marsh (Indicar SI/NO y clasificación)
Antecedentes familiares de EC (Indicar familiar)
Fecha de diagnóstico de enfermedad Tiroidea

Enfermedad tiroidea diagnosticada
Dosificación TSH
Dosificación anticuerpos antiperoxidasa
Dosificación hormonas tiroideas
Antecedentes familiares de Enfermedades tiroideas (Indicar familiar)

ANEXO 2

Consentimiento informado para participar en el trabajo monográfico “Estudio descriptivo de enfermedades autoinmunes en niños con DM1 en la Unidad de Diabetes del Centro Hospitalario Pereira Rossell”.

Entre los meses de Abril y Setiembre del año 2018 se realizará una investigación en el Hospital Pereira Rossell, en el marco de un trabajo monográfico para el sexto año de la carrera Doctor en Medicina. Dicha investigación es llevada a cabo en la Clínica Pediátrica B del CHPR, por estudiantes del sexto año de la carrera y la docente referente Alejandra Vomero.

Actualmente, por publicaciones científicas a nivel mundial, se sabe que, en la edad pediátrica hay una fuerte asociación entre la DM1 y otras enfermedades autoinmunes, sobre todo la EC y las enfermedades tiroideas autoinmunes.

Nuestra investigación será teniendo en cuenta los niños asistidos en la policlínica de referencia de Diabetes del CHPR, entre los meses de Abril de 2017 y abril de 2018. Para poder obtener la información necesaria para la investigación, necesitamos acceder a las historias clínicas de dichos pacientes. De ellas obtendremos solamente la información necesaria para nuestra investigación (estudios paraclínicos realizados y sus resultados, fechas de diagnósticos, síntomas y signos presentados a la hora de realizar el diagnóstico, antecedentes personales y familiares). En ningún momento se publicarán datos que puedan identificar a ningún paciente. Al momento de la publicación de la monografía con la investigación sólo se mostrarán los resultados obtenidos a partir de la misma.

El archivo del Hospital nos dio los datos de la persona responsable de los niños. Según esta información, usted es el responsable de (nombre del paciente)., ¿esto es así?

Es preciso aclarar que dicha investigación no conlleva ningún tipo de riesgo para los pacientes, ya que no se hará más que obtener algunos datos de la historia clínica.

En caso de así solicitarlo, usted recibirá una copia de este consentimiento vía correo electrónico o en formato papel a retirar en horario a convenir en Facultad de Medicina.

¿Consiente usted al acceso por parte del equipo investigador a la historia clínica de (nombre del paciente)?

Quedará a disposición del responsable del niño el nombre y número telefónico de la estudiante vocera de la investigación: Agustina Ruibal.

ANEXO 3

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ADOLESCENTES

Investigadores: por Br. Stephanie Molina, C.I.: 4387388; Br. Romina Millar, C.I.: 5426991; Br. Irina Goldman, C.I.: 5057671; Br. Alejandra López C.I.: 4723180 y Br. Agustina Ruibal C.I.: 4548728

Instituciones participantes: Clínica Pediátrica “B”, Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

Teléfono de contacto: Clínica Pediátrica “B”: 2709 7690. De 8 a 15 hs.

Somos estudiantes avanzados de la carrera Doctor en Medicina y junto a nuestros docentes tutores estamos realizando una investigación: sobre **la prevalencia de enfermedades autoinmunes asociadas en niños con diagnóstico de DM1 asistidos en la unidad de diabetes del Centro Hospitalario Pereira Rossell**

Queremos informarte e invitarte a participar de esta investigación.

Esta investigación consistirá en Tomar datos tales como la fecha en la que te diagnosticaron la diabetes, así como otra enfermedad autoinmune que te puedan haber diagnosticado, para ver si las dos enfermedades están relacionadas.

La participación es voluntaria, por lo cual puedes decidir retirarte en cualquier momento. No recibirás ningún tipo de remuneración económica. Esta investigación no tiene ningún beneficio directo para ti, tampoco ningún riesgo.

Los datos que nos proporciones serán manejados con total anonimato, no identificando tus respuestas. Se cuidará en todo momento la confidencialidad. Por otra parte los datos de esta investigación pueden ser publicados y presentados en la Facultad de Medicina, pero te aseguramos que se mantendrá el anonimato y confidencialidad.

He sido informado, comprendí, pude realizar preguntas aclaratorias y quiero participar de esta investigación.

ANEXO 4

Planilla de llamados telefónicos a efectos de recabar autorizaciones para el uso de los datos contenidos en las historias clínicas.

Nombre del paciente	Teléfono	Padre / Madre / Tutor	Autoriza uso de historia clínica		Fecha	Realizó la llamada	Firma
			SI	NO			