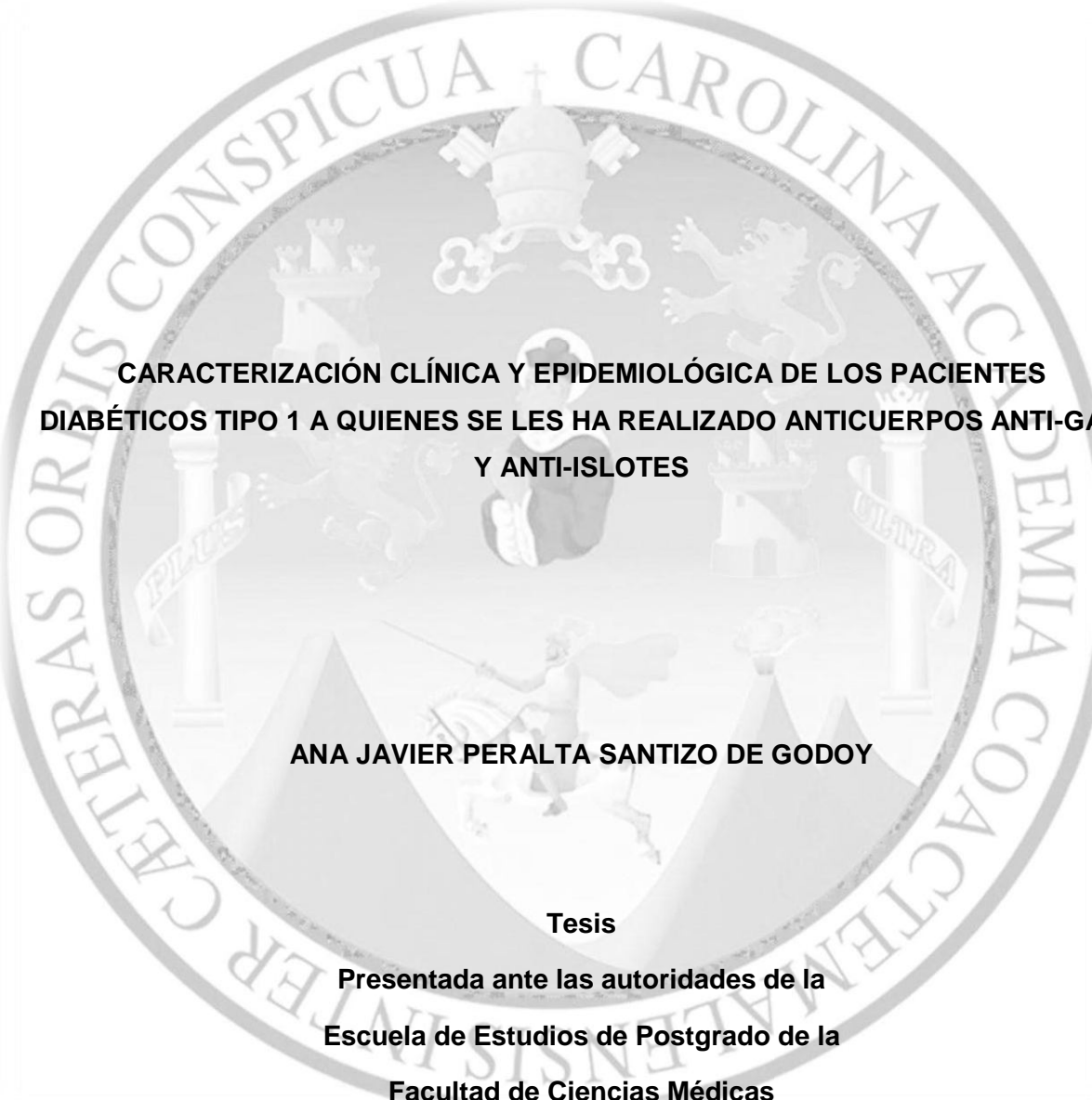


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES
DIABÉTICOS TIPO 1 A QUIENES SE LES HA REALIZADO ANTICUERPOS ANTI-GAD
Y ANTI-ISLOTES**

ANA JAVIER PERALTA SANTIZO DE GODOY

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Enero 2018



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.470.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Ana Javier Peralta Santizo

Registro Académico No.: 200710344

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1 A QUIENES SE LES HA REALIZADO ANTICUERPOS ANTI-GAD Y ANTI-ISLOTES**

Que fue asesorado: Dr. Juan Pablo Moreira Díaz

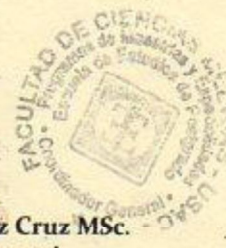
Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la **ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2018**

Guatemala, 15 de noviembre de 2017



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Ciudad de Guatemala, 30 de agosto de 2017

Doctora

Vivian Karina Linares Leal

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Hospital Roosevelt

Presente.

Respetable Dra. Linares:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **ANA JAVIER PERALTA SANTIZO DE GODOY** *carné* 200710344, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula "**Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes diabéticos tipo 1 a quienes se les ha realizado anticuerpos anti-GAD y anti-Isletos**".

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **Ana Javier Peralta Santizo De Godoy**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Juan Pablo Moreira Díaz
Asesor de Tesis

Dr. Juan Pablo Moreira Díaz
Medicina Interna
Col. 10789

Guatemala 5 de septiembre de 2017

Doctor(a)

Vivian Karina Linares Leal

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad de Medicina Interna

Hospital Roosevelt

Presente

Respetable Doctora **Linares**:

Por este medio informo que he **revisado** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora: **Ana Javier Peralta Santizo de Godoy carnet 200710344**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula "**CARACTERIZACION CLINICA Y EPIDEMIOLOGICA DE LOS PACIENTES DIABETICOS TIPO 1 A QUIENES SE LES A REALIZADO ANTICUERPOS ANTI-GAD Y ANTI-ISLOTES**".

Luego de **revisar**, hago constar que el Dra. Peralta Santizo, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dra. Vivian Karina Linares Leal Msc.

Revisor de Tesis



ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES.....	4
2.1 AUTOINMUNIDAD	4
2.2 DIABETES MELLITUS.....	13
2.3 DIAGNÓSTICO DE AUTOINMUNIDAD EN DIABETES	22
III. OBJETIVOS.....	25
IV. METODOLOGÍA.....	26
V. RESULTADOS.....	36
VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	45
6.1. CONCLUSIONES.....	49
6.2. RECOMENDACIONES.....	50
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
VII. ANEXOS.....	I
7.1 Anexo 1: Boleta de recolección de datos.....	II

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características epidemiológicas y anticuerpos positivos	37
Tabla 2: Datos clínicos y anticuerpos positivos	39
Tabla 3: Análisis univariado y multivariado de cetoacidosis diabética	40

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1: Curva ROC para cetoacidosis	41
Gráfica 2: Media puntual e intervalos de confianza para tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus y presencia de autoanticuerpos	42
Gráfica 3: Media puntual e intervalos de confianza para niveles de glicemia y presencia de autoanticuerpos	42
Gráfica 4: Media puntual e intervalos de confianza para hemoglobina glicosilada y presencia de autoanticuerpos	43
Gráfica 5: Comparación de características clínicas de pacientes con diabetes mellitus tipo I y diabetes autoinmune latente en adultos	44

RESUMEN

Introducción: El abordaje de diabetes mellitus ha sido orientado al manejo del tipo 2, con factores de riesgo susceptibles al cambio. En Guatemala no se cuenta con datos propios que indiquen cuál es el perfil genético o autoinmunitario de los diabéticos. El objetivo del estudio fue caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes a quienes se les ha realizado la detección de anticuerpos pancreáticos. **Materiales y Métodos:** Estudio de corte transversal tipo serie de casos con los pacientes a quienes se les ha realizado medición de anticuerpos anti-GAD mediante ELISA y anti-islotos mediante inmunofluorescencia indirecta, diabéticos tipo 1 en su mayoría. Se utilizó el test exacto de Fisher para variables cualitativas, utilizando intervalos de confianza y p significativa < 0.05 . Análisis univariado y multivariado mediante regresión logística. **Resultados:** 55 diabéticos (69% tipo 1), positivos para anti-Islotos 33% y anti-GAD 34% (42 % para DM tipo 1). De los 11 diabéticos tipo 2 incluidos, dos de ellos (18.2%) resultaron anti-Islotos positivos y tres (27.3%) anti-GAD positivos. Relación masculino/femenino de 4:10, edad promedio 23 años. Los anticuerpos positivos se encontraron asociados a padecimiento de cetoacidosis diabética, con seis veces mayor riesgo, y se sostuvo arriba de 4 en el ajuste multivariado. **Conclusiones:** La mayoría de los pacientes positivos para los anticuerpos son mujeres, entre 26-30 años, ladinas, de región centro, amas de casa, delgadas, bajo tratamiento con insulina. Se diagnosticó tres casos de diabetes autoinmune latente en el adulto, con perfil metabólico más desfavorable.

Palabras clave: diabetes mellitus, autoinmunidad, anti-islotos, anti-GAD.

ABSTRACT

Introduction: The medical approach to diabetes mellitus has been for long time oriented to management of type 2, using risk factors susceptible to change. In Guatemala, there is no data to know the genetic or autoimmune profile of diabetics. The aim of the study was to characterize clinically and epidemiologically patients who have been screened for pancreatic antibodies. **Materials and Methods:** A cross-sectional study with a series of cases with type 1 diabetics who were tested for anti-GAD antibodies by ELISA and anti-islets by indirect immunofluorescence. Fisher's exact test was used for qualitative variables, using confidence intervals and statistically significant $p < 0.05$. Univariate and multivariate analysis was calculated using logistic regression. **Results:** 55 diabetics (69% type 1), with positive anti-Islets 33% and anti-GAD 34% (42% for DM type 1). Of the 11 type 2 diabetics included, two of them (18.2%) were anti-Islets positive and three (27.3%) anti-GAD positive. Male / female ratio of 4:10, average age 23 years. Positive antibodies were found to be associated with diabetic ketoacidosis, with a six-fold increased risk in the univariate analysis, and sustained above 4 in the multivariate adjustment. **Conclusions:** The majority of antibody positive patients are women, aged between 26 and 30 years, ladinas, from the center region, housewives, thin, under treatment with insulin. Three cases of latent autoimmune diabetes were diagnosed in the adult, with the most unfavorable metabolic profile

Key Words: diabetes mellitus, autoimmunity, anti-islets, anti-GAD.

I. INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, el abordaje de la diabetes mellitus como un problema de salud pública ha sido enfocado en la modificación de los factores de riesgo susceptibles al cambio, y los estudios han demostrado que es una estrategia altamente efectiva, aún más que la terapia farmacológica cuando se instauran en una etapa precoz (10, 11). Sin embargo dichas estrategias son orientadas al control y prevención de la diabetes mellitus tipo 2 o, no insulino-dependiente, por dos razones fácilmente comprensibles: tiene mayor prevalencia en cualquier sociedad alrededor del mundo, y gran parte de sus factores predisponentes son modificables (12). Guatemala no es una excepción, y el estudio de la diabetes mellitus tipo 2 ha sido tomada como una necesidad básica de la etapa epidemiológica de transición en la que se encuentra el país, debido a las repercusiones metabólicas y costos que genera el tratamiento de sus complicaciones.

De acuerdo a las más recientes investigaciones, la diabetes mellitus, tanto tipo 1 como tipo 2, cuentan con factores genéticos e inmunológicos que son de primordial importancia para el entendimiento de su fisiopatogenia, y dado que la detección de estos fenómenos requiere técnicas de laboratorio más especializadas y costosas, su desarrollo en países como Guatemala se ha visto en desventaja frente a otros que dedican más recursos a estos campos. No se conoce el perfil inmunológico de los pacientes diabéticos guatemaltecos, tampoco ha sido posible diagnosticar variantes de reciente descubrimiento como la diabetes autoinmune latente en adultos (LADA) debido a las razones anteriormente expuestas (25, 26).

Con la finalidad de conocer el perfil autoinmunitario de los pacientes diabéticos se planteó la realización del presente estudio, apuntando a asociar un perfil epidemiológico y clínico con la presencia de autoanticuerpos anti-Isletos y anti-GAD (Glutamato descarboxilasa) en los pacientes diabéticos tipo I que acudieran a la Unidad de Endocrinología del Hospital Roosevelt desde el año 2011 (cuando se inició a realizar la detección de dichos autoanticuerpos en esta institución). Así mismo, encontrar las diferencias en el comportamiento de la enfermedad en dichos pacientes y su evolución clínica.

Se trata de un estudio descriptivo transversal, tipo serie de casos, debido a que la selección de los pacientes no se llevó a cabo de una forma aleatoria, sino que se incluyeron los pacientes diabéticos con una sola característica en común: contar con la prueba de detección de anticuerpos anti-Isletos mediante inmunofluorescencia indirecta y anti-GAD mediante ELISA. De esta forma se obtuvo una muestra de 74 pacientes enlistados, de los cuales 19 fueron excluidos por no contar con seguimiento en la unidad o por ausencia de su expediente clínico en la institución, dejándonos con un total de 55 pacientes.

A lo largo de la realización del estudio se evidenció que no todos los pacientes incluidos podían ser catalogados como diabéticos tipo 1, aunque así hubiesen sido referidos inicialmente, y que a muchos de ellos, por distintas características como la edad de inicio o su índice de masa corporal, se le decidió realizar las pruebas de autoinmunidad pancreática para descartar otra posibilidad diagnóstica como diabetes autoinmune latente en el adulto. Fue así como se diagnosticó tres casos de LADA. Además se documentaron 8 diabetes mellitus tipo 2, 1 diabético tipo 3 secundario a pancreatitis severa y 2 diabetes gestacionales.

Se encontró relación masculino/femenino de 1:4.5, promedio de edad de 23.5 años. El porcentaje general de positividad para anticuerpos anti-Isletos fue de 32% y para anticuerpos anti-GAD de 34.5%. No existió una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de edad ni sexo.

Entre los resultados obtenidos más relevantes se encontró una asociación importante entre la presencia de anticuerpos anti-GAD y el padecimiento de cetoacidosis diabética, y en menor medida para anticuerpos anti-Isletos. La asociación fue estadísticamente significativa para anti-GAD, con un OR de 6.36 en el análisis univariado, y 4.43 en el multivariado. Para dicha prueba se calculó una sensibilidad del 56% y especificidad de 83%, con valor predictivo positivo en 74% y valor predictivo negativo de 69%.

Se encontró además que existe una tendencia a mantener niveles de glicemia más altos en pacientes con anticuerpos positivos, demostrado por glucosa sérica promedio y hemoglobina glicosilada, con diferencias de 76 mg/dl y 0.6% respectivamente, sin embargo en el análisis estadístico no se encontró significancia.

Muchos de los hallazgos del presente estudio representan un acercamiento inicial al fenómeno de autoinmunidad en el paciente diabético guatemalteco, los cuales no son enteramente generalizables a la población debido a la forma de selección de los pacientes y la cantidad de muestra que se obtuvo. Sin embargo nos demuestran que es necesario profundizar en este tema y continuar con la investigación de estos fenómenos para trazar de manera más certera el abordaje y tratamiento futuro de los pacientes diabéticos.

II. ANTECEDENTES

2.1 AUTOINMUNIDAD

2.1.1 Definición

El sistema inmune tiene por función proteger al organismo de los antígenos que potencialmente puedan amenazar su integridad. Esta acción la lleva a cabo a través del reconocimiento de un antígeno como extraño, tras lo cual elimina al posible patógeno a través de sus dos mecanismos efectores: la inmunidad celular y la inmunidad humoral (1). Sin embargo para que el sistema inmune sea completamente efectivo debe disponer de mecanismos de autotolerancia que le permitan diferenciar los determinantes propios de los ajenos. Cuando estos mecanismos fallan, sucede el fenómeno de la autoinmunidad (2).

Una característica común de las enfermedades autoinmunes es el rompimiento de la tolerancia a los antígenos propios, lo que trae como consecuencia la producción de autoanticuerpos que reaccionan contra una gran variedad de proteínas propias (1). Los mecanismos autoinmunitarios son comunes a muchas enfermedades, y los trastornos autoinmunitarios pueden solaparse (2).

Los criterios para clasificar las enfermedades autoinmunes fueron propuestos desde 1962 por Milgrom y Witbesky, y se describen en el cuadro 1. De acuerdo al cumplimiento de estos criterios, las enfermedades definidas como autoinmunes son: el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Graves, la miastenia gravis, el pénfigo vulgar, la anemia hemolítica autoinmune, la púrpura trombocitopénica idiopática, la oftalmía simpática y la enfermedad de Goodpasture. Otras enfermedades que cursan con fenómenos autoinmunes, pero no son definidas ya que no cumplen suficientes criterios son: la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren primario, la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus insulínica o tipo 1, la hepatitis crónica activa y la cirrosis biliar primaria. Otras enfermedades asociadas a autoinmunidad son: tiroiditis de Hashimoto, fiebre reumática, anemia perniciosa, esclerosis sistémica y polimiositis (1, 2).

Cuadro 1

Criterios para la clasificación de enfermedades autoinmunes

<p>Criterios Mayores</p> <ol style="list-style-type: none">1) Presencia en los pacientes afectados por un proceso patológico “bien definido” de un autoanticuerpo, o respuesta mediada por células contra uno o más componentes propios relacionados directamente con el tejido afectado, o capaces de formar complejos inmunes que induzcan daño tisular a distancia.2) Ausencia de un agente infeccioso en las lesiones.3) Demostración de la respuesta autoinmune en el proceso patológico por:<ol style="list-style-type: none">a) Reproducción de la enfermedad en un modelo experimental mediante transferencia pasiva de autoanticuerpos o linfocitos T autorreactivos.b) Mejoría o desaparición de los síntomas después de la remoción selectiva de la respuesta.
<p>Criterios Menores</p> <ol style="list-style-type: none">1) Mejoría o remisión del proceso patológico mediante el uso de terapia con esteroides y/o inmunosupresores.2) Presencia de infiltrado inflamatorio en sitios afectados.3) Depósitos de anticuerpos o linfocitos T en lesiones.4) Hipergamaglobulinemia.5) Otros autoanticuerpos relacionados o no con el proceso patológico.

Fuente: Extraído y modificado de Sánchez-Rodríguez SH, et al. El fenómeno de autoinmunidad: enfermedades y antígenos relacionados. Rev Biomed (1).

2.1.2 Mecanismos de inducción de autoinmunidad

El sistema inmune está equipado con mecanismos de tolerancia central y periféricos para prevenir y controlar la autoinmunidad. Sin embargo existen situaciones que pueden generar fallos en el proceso de la auto-tolerancia, las cuales se describirán a continuación (3):

A) Mimetismo Molecular

Un gran número de virus y bacterias han demostrado tener determinantes antigénicos o epitopos idénticos o similares a algunos componentes de las células hospedadoras (3). La infección con alguno de estos microorganismos da lugar a reacciones cruzadas con los epitopos crípticos propios (es decir, con epitopos comunes), produciendo una cantidad suficiente de péptidos procesados en las células profesionales presentadoras de

antígenos como para activar a las células T autorreactivas vírgenes ^(2, 4). Ejemplos de mimetismo molecular han sido demostrados entre el virus de la polio y el receptor de acetilcolina, virus del papiloma humano y el receptor de insulina, entre otros (3). Un ejemplo de autoinmunidad inducida por mimetismo molecular es el daño cardíaco que sigue a la fiebre reumática, esto ocurre luego de una infección faríngea por *Streptococcus pyogenes* ya que los anticuerpos generados reaccionan frente antígenos de la válvula cardíaca (3).

Algunas reacciones cruzadas ante proteínas de estrés también pueden estar involucradas en autoinmunidad. Estas son proteínas preservadas ante la evolución y que se expresan en cantidades aumentadas cuando son sometidas a diferentes tipos de estrés, como el calor, la hipoxia y trauma físico. Por lo tanto, en caso de infección bacteriana, el sistema inmune puede generar anticuerpos dirigidos contra las proteínas de choque térmico bacterianas, y estos anticuerpos pueden hacer una reacción cruzada contra las proteínas de choque térmico propias (3).

B) Exposición de antígenos ocultos

La Teoría de la Selección Clonal postula que cada linfocito es específico para reconocer solamente un antígeno, y si lo encuentra durante su período temprano de ontogenia, este será eliminado del repertorio (selección negativa) (2, 4). Los linfocitos que se eliminan durante este proceso son los que reconocen a las células propias, y para que esto suceda debe existir un linfocito por cada antígeno posible dentro del cuerpo humano, y éstos deben ser eliminados para evitar su activación (4). El próximo mecanismo de autoinmunidad subyace aquí. Para reconocer a los linfocitos T que reaccionarán contra el propio organismo se les debe presentar todos los antígenos propios e identificar si reaccionan contra ellos, pero si algunos antígenos no son presentados en este período, el linfocito T autorreactivo no será eliminado (3, 4). Por lo tanto cuando antígenos previamente “ocultos” son revelados, podrían convertirse en el blanco de los linfocitos T. El sistema inmune normalmente no “ve” a estos antígenos ocultos o secuestrados porque permanecen en un sitio anatómico normalmente no expuesto a él. Un ejemplo de este mecanismo ocurre con los espermatozoides, dado que los túbulos seminíferos se encuentran sellados durante el desarrollo fetal y también porque los espermatozoides se desarrollan en etapas tardías. Sin embargo en determinadas circunstancias, como una vasectomía o trauma testicular los antígenos testiculares son expuestos a la circulación y

los linfocitos T que los reconocen pueden montar una reacción inmunológica contra ellos. Este mecanismo ha sido sugerido como una causa de infertilidad mediada por autoinmunidad en hombres. Otros ejemplos de sitios refugiados del sistema inmune son la cámara anterior y la córnea del ojo, el cerebro, y el útero, todos los cuales pueden ser alcanzados en etapas avanzadas de la vida si se ven afectados por una infección o daño local (3).

C) Formación de nuevos antígenos

En ocasiones se conforman nuevos antígenos (neoantígenos) como resultado de la modificación de antígenos propios preexistentes por reacciones químicas con otra molécula reactiva. El resultado es el reconocimiento de esta “nueva” molécula como extraña por parte de los linfocitos, y el subsecuente ataque por parte del sistema inmune (3). El mejor ejemplo de este mecanismo es la anemia hemolítica inducida por drogas, en la que por medio de una reacción química se modifica un antígeno presente en la membrana de los eritrocitos, ocasionando una reacción inmune contra éstos. Para que una droga sea inmunogénica debe tener un peso mayor a 100 kDa, y preferentemente > 10,000 kDa. Para inducir una respuesta inmune se piensa que este hapteno debe establecer una unión covalente con una molécula, de manera más frecuente una proteína. Esta conjugación puede inducir una respuesta inmune por anticuerpos hacia la droga, contra el antígeno conjugado a la droga, o solamente hacia la proteína de membrana que contiene el antígeno (5). La teoría sugiere que la formación de anticuerpos ocurre en el primer contacto con la droga, más la verdadera respuesta autoinmune (que puede ir dirigida además contra las plaquetas) se lleva a cabo si la persona es expuesta a la misma droga más adelante. Las drogas más frecuentemente asociadas a esta reacción son antibióticos, en orden de importancia: cefotetán, ceftriaxona, piperacilina, inhibidores de beta-lactamasa, oxilplatino, carboplatino, rifampicina, diclofenaco, cimetidina, sulfametoxazol, y trimetoprim (5).

D) Pérdida de la función supresora

Las reacciones exageradas del sistema inmunológico son mantenidas bajo control por la acción de las células supresoras, la pérdida de esta función supresora puede resultar en una falta de control con la subsecuente autoinmunidad. Se ha propuesto este como un mecanismo para la inducción de autoanticuerpos contra los ácidos nucleicos y las

proteínas cromosómicas visto en el lupus eritematoso sistémico (LES) (2, 3). Además de la tolerancia periférica mantenida por las células T reguladoras, otros factores como las hormonas o citosinas podrían estar involucrados en la restricción de las células potencialmente autorreactivas. Se ha postulado la deficiencia de hormonas (esteroides) y citosinas (factor transformador de crecimiento beta) como una causa de susceptibilidad aumentada a la autoinmunidad, por permitir que las células autorreactivas se activen (2, 3).

E) Propagación del epítipo

Algunas infecciones en determinados tejidos pueden terminar en la inducción de una respuesta inmune dirigida a destruir los microbios, que provoque también daño al tejido circundante. Este daño a un blanco no intencional es referido como “daño a espectador inocente” (innocent bystander damage) (3). Un ejemplo de este mecanismo ocurre cuando hay infección de áreas ricas en mielina, lo que activa una respuesta inmune que causa daño a espectador inocente de la vaina de mielina, esto también puede resultar en la activación de nuevas respuestas hacia la mielina misma y posterior destrucción importante de esta barrera (3).

F) Desregulación de citocinas

Algunas citosinas como interferón gamma pueden inducir la expresión de CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) tipo II en células que normalmente no expresan estas moléculas. Cuando el CMH tipo II es inducido de forma inapropiada, puede que presenten antígenos que normalmente no son presentados a los linfocitos T, provocando que éstos respondan contra células propias (3). Ejemplos de este mecanismo son las células beta de los islotes pancreáticos de individuos con diabetes mellitus insulino-dependiente, en las cuales existen niveles altos de expresión de CMH tipo II, mientras este fenómeno no se observa en individuos sanos. Asimismo se ha demostrado que si se incrementan los niveles de ciertas citosinas como TNF o IL-1 mediante inoculación en ratas, algunas enfermedades autoinmunes se pueden manifestar si existe disposición genética o pérdida de la tolerancia en ratas genéticamente resistentes (6).

G) Activación policlonal de células B

Varios virus y bacterias pueden inducir la activación policlonal no específica de linfocitos B; si se activan al azar linfocitos B específicos para antígenos propios, éstos pueden

iniciar la producción de auto-anticuerpos. Un ejemplo claro de este mecanismo es la mononucleosis infecciosa, causada por el virus de Epstein-Barr, que provoca la activación policlonal no específica de células B. El resultado es la producción de autoanticuerpos entre los cuales se incluyen frecuentemente el factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares y anticuerpos contra las células T y B (3).

H) Fallo para eliminar células autorreactivas

Algunos halotipos del CMH tienen fuertes asociaciones con enfermedades autoinmunes. Estas moléculas frecuentemente muestran mutaciones que involucran aminoácidos involucrados en la unión a péptidos. Una posible explicación es que los péptidos propios no se ligan adecuadamente al CMH, comprometiendo la eficiencia de la selección negativa de los linfocitos T autorreactivos en el timo. Experimentos en este campo han demostrado en algunos ratones proclives genéticamente, que es posible representar una enfermedad autoinmune únicamente con la presencia del receptor de células T y el CMH (4).

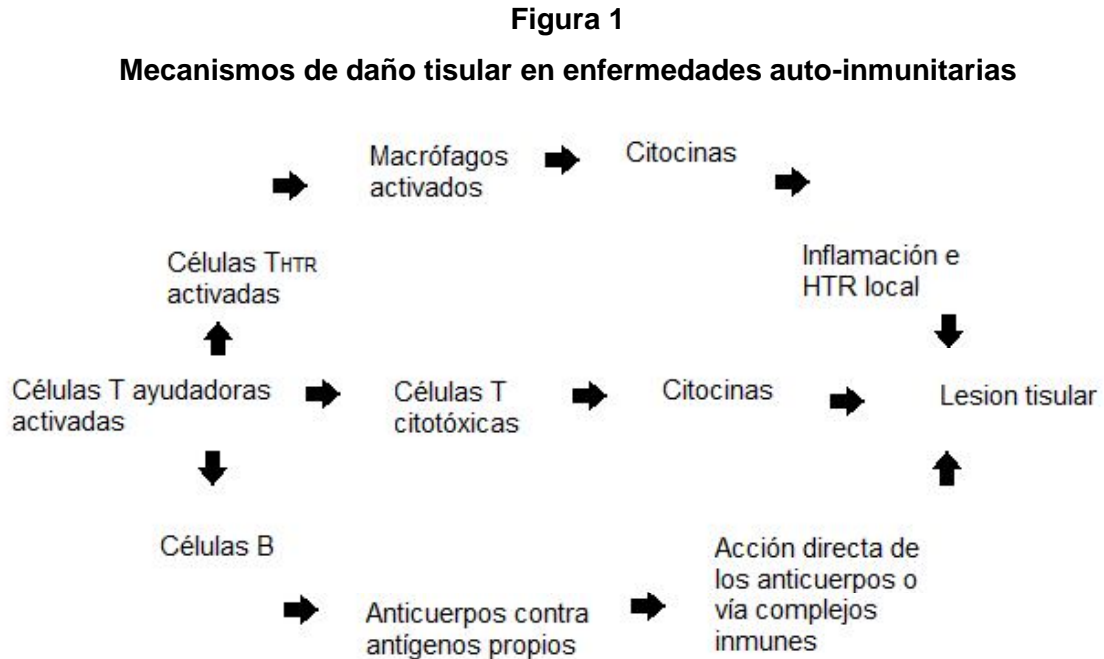
2.1.3 Categorías de daño autoinmune

El daño tisular en algunas enfermedades autoinmunes es causado por autoanticuerpos, en otras por células T autorreactivas, y en algunas otras ambos mecanismos subsisten (ver Figura 1). Los autoanticuerpos pueden provocar daño tisular por unión directa a los autoantígenos de las superficies de las células, o formando complejos inmunes que se depositan en los tejidos. Las células T efectoras pueden provocar inflamación local por activación de macrófagos a través de citosinas, o pueden dañar a los tejidos directamente (7).

Las enfermedades autoinmunes pueden ser categorizadas en órgano-específicas y sistémicas. Las enfermedades autoinmunes órgano-específicas son aquellas en las cuales la reactividad autoinmune está dirigida contra antígenos que son únicos a un órgano en particular, y por lo tanto la reacción se limita a este órgano. El daño en este tipo de autoinmunidad puede ser mediado por autoanticuerpos o células T. Las enfermedades sistémicas resultan de respuestas autoinmunitarias dirigidas a una amplia gama de antígenos que involucran varios órganos o tejidos. La destrucción tisular en estas enfermedades es provocada por autoanticuerpos, complejos inmunitarios o por inmunidad celular (ver cuadro 2) (2, 7).

A) Enfermedades autoinmunes órgano-específicas

Las células de órganos o glándulas blanco pueden ser dañadas directamente por anticuerpos o inmunidad mediada por células, o por anticuerpos que pueden bloquear el funcionamiento normal del órgano o sobreestimar al órgano o glándula (7).



Fuente: Modificado de Raghupathy R. Principles of autoimmunity: Part II – Modes of autoimmune damage. Bull Kuwait Inst Med Spec (7).

A.1 Enfermedades mediadas por daño celular directo

Los autoanticuerpos o los linfocitos autorreactivos pueden provocar daño celular directo por lisis celular y/o iniciando una reacción inflamatoria contra el órgano o glándula objetivo. A medida que el daño a la estructura celular del órgano progresa, el tejido conectivo reemplaza a las células destruidas y la función normal de éste se ve afectada. En la tiroiditis de Hashimoto se forman anticuerpos y células T específicos para antígenos tiroideos, que llevan a una reacción de hipersensibilidad tipo retardada (HTR) que consiste en células T, macrófagos, y células plasmáticas que forman folículos linfocíticos que inducen la reacción inflamatoria que produce bocio. Los anticuerpos están dirigidos contra tiroglobulina y la peroxidasa tiroidea, por lo que interfiere con la utilización del yodo llevando a hipotiroidismo (2, 7, 8).

Otro ejemplo es la diabetes mellitus insulino dependiente, la cual es provocada por ataque autoinmunitario contra los islotes de Langerhans productores de insulina en el páncreas. La destrucción de estas células por las células T citotóxicas resulta en la producción deficiente de insulina y por lo tanto altos niveles de glucosa sanguínea. Los linfocitos T citotóxicos primero infiltran la glándula y además de destruir las células beta, activan a los macrófagos que producen citosinas que conducen a una reacción de hipersensibilidad retardada (2, 7, 8).

Cuadro 2

Mecanismo de autoinmunidad en algunas de las enfermedades más frecuentes

Enfermedad	Autoantígeno	Consecuencia
Mediadas por anticuerpos (Tipo II)		
Anemia hemolítica autoinmune	Grupo sanguíneo Rh	Destrucción de eritrocitos por el complemento y fagocitos. Anemia
Púrpura trombocitopénica autoinmune	Integrina de plaquetas (CD41a)	Coagulación anómala, trombocitopenia
Síndrome de Goodpasture	Fibras de colágeno tipo IV	Vasculitis, fallo renal y pulmonar
Tiroiditis de Hashimoto	Tiroglobulina y peroxidasa tiroidea	Bocio, hipotiroidismo
Enfermedad de Graves	Receptor de TSH	Hipertiroidismo
Pénfigo vulgar	Cadherina epidérmica	Ampollas epidérmicas
Fiebre reumática aguda post-estreptocócica	Músculo cardíaco, por reacción cruzada	Poliartritis, miocarditis, deterioro de válvulas cardíacas
Miastenia Gravis	Receptor de acetil-colina	Fatiga muscular
Mediadas por inmuno-complejos (Tipo III)		
Lupus eritematoso sistémico	ADN, histonas, ribosomas	Glomerulonefritis, vasculitis, artritis, dermatitis
Mediadas por células T (Tipo IV)		
Diabetes mellitus insulino dependiente	Desconocido (células beta pancreáticas)	Destrucción de células pancreáticas
Artritis reumatoide	Antígeno sinovial desconocido	Inflamación y destrucción articular
Esclerosis múltiple	Proteína básica de la mielina	Invasión del SNC por células T CD4, CD8, parálisis

Fuente: Modificado de Castro Zorrilla LP. Enfermedades autoinmunes: Formas clínicas, diagnóstico y tratamiento. Instituto de Tisiología Prof. Dr. Raúl Vaccarezza. 2012. (8).

A.2 Enfermedades mediadas por autoanticuerpos

Un anticuerpo dirigido a receptor hormonal puede bloquear la unión de la hormona a su receptor, o puede estimular a la célula que contiene dicho receptor. Los anticuerpos bloqueadores se unen a receptores hormonales y abolen la función del receptor, llegando a secreción disminuida de los mediadores y eventual atrofia del órgano o la glándula. Los anticuerpos estimulantes, por otro lado, se unen a los receptores hormonales y estimulan una actividad exagerada que lleva a la sobreproducción de mediadores o crecimiento celular incrementado (7).

Los pacientes con enfermedad de Graves forman autoanticuerpos hacia la hormona tiroestimulante (TSH), los cuales imitan a dicha hormona y provocan producción excesiva de hormonas tiroideas (7, 9).

B) Enfermedades autoinmunes sistémicas

El daño en este tipo de autoinmunidad es bastante extenso ya que abarca una amplia gama de antígenos en diversos órganos y tejidos. Es consecuencia de respuesta inmune mediada por células así como por autoanticuerpos o complejos inmunes (2, 7).

B.1 Enfermedades mediadas por inmunidad celular

La esclerosis múltiple es un ejemplo de este mecanismo. Es una enfermedad caracterizada por paresia de las extremidades, parálisis o pérdida de la visión. El inductor en esta enfermedad es el linfocito T. Los linfocitos T autorreactivos dirigidos contra los antígenos en la vaina de mielina de las fibras nerviosas provoca lesiones inflamatorias a lo largo de la estructura blanco mencionada. La destrucción inflamatoria de la vaina de mielina resulta en múltiples disfunciones neurológicas (7,8, 9).

B.2 Enfermedades mediadas por inmuno-complejos

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un ejemplo de enfermedad autoinmune sistémica. Los pacientes con LES generalmente producen autoanticuerpos hacia una variedad de antígenos presentes en todas las células nucleadas, como el ADN. Los anticuerpos anti-ADN forman complejos inmunes, y cuando estos se depositan en diferentes tejidos del cuerpo, muchos problemas pueden ocurrir. Cuando se depositan en las paredes de los vasos sanguíneos activan el complemento, lo que resulta en daño a éstos y vasculitis. Cuando se depositan en los pequeños vasos de los glomérulos renales y la membrana

basal glomerular, una respuesta similar ocurre, dando lugar a glomerulonefritis. Los autoanticuerpos también se pueden depositar en la superficie de los eritrocitos y las plaquetas, lo que puede llevar a su rápida destrucción, causando anemia hemolítica y trombocitopenia respectivamente (2, 7, 8, 9).

B.3 Enfermedades mediadas por inmunidad celular y humoral

La artritis reumatoide es un excelente ejemplo de las enfermedades autoinmunes en las cuales la patogenia involucra tanto a células B como a células T. Éstos pacientes sufren inflamación crónica de las articulaciones, pero frecuentemente se encuentran afectados otros sistemas como el hematológico respiratorio y cardiovascular. Muchos pacientes tienen anticuerpos contra la inmunoglobulina G (factor reumatoideo). Estos autoanticuerpos se ligan a los IgG normales circulantes y forman complejos que se depositan en las articulaciones, activan a complemento, provocando la liberación de citosinas inflamatorias y la producción de prostaglandinas y leucotrienos, lo que resulta en una importante y crónica inflamación de las articulaciones. La inmunopatogenia de la AR también incluye células T auroreactivas que atacan antígenos específicos de la sinovia, prolongando el estado inflamatorio articular (2, 7, 8, 9).

2.2 DIABETES MELLITUS

La American Diabetes Association define a la diabetes como “un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia como resultado de defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina, o de ambos” (10). La importancia del control de la diabetes en términos de hiperglicemia consiste en reducir las complicaciones a largo plazo que involucran daño a órganos blanco, entre los que se encuentran los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos (10, 11).

2.2.1 Epidemiología

La Federación Internacional de la Diabetes calcula que para el 2013, 383 millones de personas tenían diabetes mellitus alrededor de todo el mundo, y que para el 2035 esta cifra habrá aumentado a 592 millones. La mayoría de las personas con diabetes tiene entre 40 y 59 años de edad, y se estima que 175 millones tienen diabetes no diagnosticada. Cerca del 80% de las personas con diabetes mellitus viven en países de ingresos medios y bajos, lo que complica el cumplimiento de su tratamiento. Se estima

que 6,9% de los adultos tienen tolerancia anormal a la glucosa (316 millones de personas en el mundo) (12).

La prevalencia regional de diabetes mellitus en América Central y del Sur se estima en 8% de las personas entre 20 y 79 años, esto corresponde básicamente a diabetes tipo 2. Se calcula que el número de niños con diabetes tipo 1 (diagnosticada en personas entre 0-14 años) en el área de Centro y Sur América es de 45.600, con un aproximado de 7.300 casos nuevos diagnosticados por año. En cuanto a la distribución por sexo, existen cerca de 14 millones más de hombres que mujeres con diabetes alrededor del mundo (198 millones de hombres frente a 184 millones de mujeres) (12).

De acuerdo con varios estudios realizados en Guatemala, la prevalencia de diabetes mellitus ha aumentado en las últimas dos décadas, y afecta a cerca del 8% de la población. Esta alza se ve principalmente ligada al aumento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 como resultado de un incremento en las tasas de obesidad y sedentarismo. La prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 en Panamá se estima en 1.1 por 10 mil personas, y 0.4 por 10 mil personas en Guatemala (13).

El Centro Nacional de Epidemiología evidenció en un estudio retrospectivo el incremento sostenido de la tasa de mortalidad atribuida a diabetes mellitus desde el año 2003 cuando se situó en 13,5 por cada 100.000 habitantes y 16,29 X 100.000 habitantes para 2007(14).

2.2.2 Clasificación

La National Diabetes Data Group (NDDG) en conjunto con la Organización Mundial de la Salud (OMS) han definido clásicamente cuatro grandes tipos de diabetes mellitus: diabetes mellitus insulino-dependiente (tipo 1), diabetes mellitus no insulino-dependiente (tipo 2), diabetes mellitus gestacional, y otros tipos especiales de diabetes mellitus (ver cuadro 3) (10).

A) Diabetes mellitus tipo 1

A.1 Etiología

La diabetes tipo 1 suele presentar se en personas menores a 30 años, aunque puede ocurrir a cualquier edad. Consiste en un desorden crónico autoinmunitario que es

precipitado en personas con susceptibilidad genética expuestas a un factor desencadenante ambiental (15).

Cuadro 3

Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

I. Diabetes tipo 1 (destrucción de células β , usual deficiencia absoluta de insulina).	
A. Autoinmunitaria	
B. Idiopática	
II. Diabetes tipo 2 (puede variar desde resistencia a la insulina con relativa deficiencia de esta hormona, hasta defecto secretorio predominante con resistencia a la insulina).	
III. Otros tipos específicos	E. Inducido por fármacos o agentes químicos (vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormona tiroidea, diazoxida, agonistas β adrenérgicos, tiazidas, diazóxido, interferón γ)
A. Defectos genéticos de la función de la célula β	F. Infecciones (Rubeola congénita, citomegalovirus, virus coxsackie)
1. MODY 1 (crom 20, HNF- 4 α)	G. Formas no comunes de diabetes mellitus mediada por inmunidad
2. MODY 2 (crom 7, glucocinasa)	1. Síndrome del hombre tieso
3. MODY 3 (crom 12, HNF- 1 α)	2. Anticuerpos anti-receptor de insulina
4. Otras formas muy raras de MODY (MODY 4, MODY 6, MODY 7)	3. Otros.
5. Diabetes neonatal transitoria	H. Otros trastornos genéticos asociados a veces a diabetes
6. Diabetes neonatal permanente	1. Síndrome de Down
7. ADN mitocondrial	2. Síndrome de Klinefelter
8. Otras	3. Síndrome de Turner
B. Defectos genéticos de la acción de la insulina	4. Síndrome de Wolfram
1. Resistencia a la insulina tipo A	5. Ataxia de Friedreich
2. Leprechaunismo	6. Corea de Huntington
3. Síndrome de Rabson-Mendenall	7. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
4. Diabetes lipoatrófica	8. Distrofia miotónica
5. Otras	9. Porfiria
C. Enfermedad del páncreas exocrino (Pancreatitis, trauma, neoplasia pancreatocómica, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa).	10. Síndrome de Prader-Willi
D. Endocrinopatías (Acromegalia, síndrome de Cushing, glaucoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatinoma, aldosteronoma)	11. Otros.
IV. Diabetes gestacional	

Fuente: Tomado y modificado de American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014 (10).

- **Factores genéticos**

La diabetes tipo 1 raramente es causada por mutaciones en un solo gen. Existen formas monogénicas que se acompañan de otras múltiples condiciones autoinmunitarias que llevan a la disrupción de las vías reguladoras del sistema inmunológico. Un ejemplo es el síndrome de IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) en el cual las mutaciones en el factor de transcripción Foxp3 lleva a la disfunción de los linfocitos T reguladores (Treg) (15). La enfermedad tiroidea autoinmune es la enfermedad autoinmunitaria más frecuentemente asociada a diabetes tipo 1, con anticuerpos anti-peroxidasa y anti-tiroglobulina, pero también se puede encontrar enfermedad celíaca, y enfermedad de Addison (16). Estas formas monogénicas son una minoría de los casos de diabetes tipo 1, pero la observación de estos eventos subraya el común mecanismo de disrupción de la tolerancia que conlleva al desarrollo de no una, sino varias enfermedades autoinmunitarias (15, 16).

Los estudios recientes revelan que existe un locus particular de susceptibilidad a varias enfermedades autoinmunes (comúnmente llamado IDDM1 por insulin-dependent diabetes mellitus) en el HLA del cromosoma 6p21. Luego de este descubrimiento, los HLA de clase II han resultado ser los principales contribuyentes genéticos, entre estos se pueden dividir los protectores y los que confieren mayor riesgo. Los protectores son DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602, mientras los que traen mayor susceptibilidad a desarrollar DM1 son DR3/4-DQ8. Éstos últimos han sido encontrados en asociación de hasta 80% con el hallazgo de anticuerpos anti-islotas, y 60% de progresión a diabetes a la edad de 15 años (15).

Una menor predisposición genética se encuentra conferida por el locus IDDM2 en el cromosoma 11 que contiene la región del gen de insulina, así como el PTPN22 (que codifica a la proteína linfoide fosfatasa de tirosina LYP), una variante en el gen del receptor α de la interleucina 2 (IL2RA), el CTLA4 (gen codificador de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos), entre algunos otros (15).

- **Factores ambientales**

Se sabe que no todas las personas con anticuerpos anti-islotas desarrollarán diabetes mellitus tipo 1, demostrando que la autoinmunidad continúa de forma poco nociva y probablemente desaparece (16). Se ha encontrado un espacio de varios años entre la

detección de autoinmunidad en estos pacientes y el apareamiento de hiperglicemia, lo cual ha dificultado la identificación de un agente ambiental. Además existe la posibilidad de que se trate de agentes tipo “hit-and-run”, los cuales no dejan rastros moleculares detectables (15).

Las infecciones virales han sido indirectamente relacionadas con DM1 en humanos y en modelos animales. Esta teoría se basa en la detección de virus en el páncreas y en células mononucleares de la sangre periférica en pacientes al inicio de DM1, así como la presencia de interferones tipo 1 en los islotes (17). Entre éstos, los enterovirus, específicamente los coxsackievirus A y B son los principales candidatos para precipitación de esta enfermedad (especialmente el serotipo B4), para el cual se sugiere un mecanismo de infección selectiva de células beta, así como mimetismo molecular entre la proteína 2C de este virus y GAD (glutamato descarboxilasa) ^(14, 15). Otros virus potencialmente asociados a DM1 son el rotavirus, citomegalovirus, parvovirus, y virus de encefalomiocarditis. La rubeola congénita también ha sido asociado, y últimamente se ha propuesto que es secundario a interferencia del virus con el desarrollo de la masa de células β (15).

La flora bacteriana intestinal ha sido asociada al desarrollo de DM1, probablemente secundario a un desbalance. Se ha propuesto que la pared intestinal puede no ser una barrera suficiente para separar a las bacterias luminales del sistema inmunológico. Otro factor de riesgo bacteriano recién descubierto puede ser el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) (15).

Otros factores predisponentes propuestos son la albúmina de la leche de vaca y el gluten, mientras la vitamina D se piensa que puede ser un factor protector (15).

A. 2 Fisiopatología

Inicialmente se tiene un individuo con susceptibilidad genética y un factor ambiental desencadenante que provocan dos efectos. A nivel de páncreas, las células β provocan la secreción de interferón alfa (INF α), y consecuentemente la expresión de CMH clase I. Esto expone a las células β al ataque de los linfocitos TCD8 autorreactivos contra los antígenos pancreáticos. De manera consecuente, dichos antígenos son liberados y

tomados por las células presentadoras de antígeno (APC), con lo que los transfieren al nódulo linfático pancreático (15, 18, 19).

Mientras tanto en la circulación periférica el agente ambiental ha provocado una activación metabólica que crea un estado proinflamatorio que favorece el efecto de las células T sobre el de las células Treg. En este contexto, los antígenos de las células β presentados por las APC a los linfocitos TCD4 ayudadores provocan la conversión de células B a células plasmáticas, con la producción consecuyente de autoanticuerpos contra la insulina (seroconversión). Al mismo tiempo, los linfocitos TCD8 autorreactivos son estimulados a proliferar y migrar hacia el páncreas. El estrés producido por esta segunda ola de linfocitos contra la célula β provoca que algunas de éstas detengan su producción de insulina mediado por citosinas de tipo Th1 (INF γ , TNF- α , IL-2, IL-12), fenómeno denominado “pseudotrofia”. Al mismo tiempo se ha demostrado que la inflamación autoinmune puede promover la proliferación de células β a través de las citosinas de tipo Th2 (IL-4, IL-10), con lo que se incrementa la producción de insulina momentáneamente, esta es la más aceptada explicación al fenómeno de “luna de miel” que ocurre luego del inicio de las manifestaciones clínicas de la DT1. El diagnóstico se debe realizar cuando queda sólo el 10-30% de células β funcionales, que es el momento a partir del cual se hace manifiesta la hiperglicemia (15, 17, 18, 19).

A.3 Perfil Inmunológico

Se cree que la seroconversión a la positividad de autoanticuerpos es el primer signo detectable de una respuesta autoinmunitaria. Sin embargo se ha sugerido recientemente que una disregulación metabólica puede preceder la activación autoinmunitaria en DT1. Niveles elevados de lisofosfatidilcolina preceden la aparición de cada anticuerpo anti-islole. También se han identificado sustancias como succinato, fosfolípidos, ketoleucina y ácido glutámico elevado, todas capaces de activar moléculas proinflamatorias, sin embargo su significancia en el proceso fisiopatológico no se ha determinado (15).

Los principales autoanticuerpos en DM1 son reactivos contra cuatro antígenos del islote: antígeno asociado a insulinoma-2 (I-A2), insulina (IAA), descarboxilasa de ácido glutámico 65 (GAD65), y transportador de zinc 8 (ZnT8) (15).

Las células T son consideradas las principales causantes de destrucción de las células β . El más perjudicial mecanismo lo confieren los linfocitos TCD8 (15, 17).

B) Diabetes mellitus tipo 2

B.1 Etiología

Es la forma de diabetes que representa al 90-95% de las personas con diabetes. Abarca individuos con resistencia a la insulina y que usualmente tienen deficiencia relativa de insulina (10).

- **Factores genéticos**

La diabetes mellitus tipo 2 posee un fuerte componente genético. La concordancia de DM2 en gemelos idénticos se sitúa entre 70 y 90%. Se sabe que la probabilidad de tener diabetes para un individuo aumenta si uno de sus progenitores padece la enfermedad, e incluso se ha descrito un riesgo de hasta 40% de ser diabético si éste es el caso de ambos progenitores (19, 20).

La identificación eficaz de genes asociados al desarrollo de DT2 resulta muy difícil de realizar, dado que se algunos genes que se piensa están involucrados pueden tener una variación secuencial genética muy sutil, y además éstas pueden ser muy comunes. Hasta la fecha únicamente dos genes han sido asociados de manera hereditaria en generaciones con diabetes mellitus tipo 2: calpaína 10 (CAPN10) y factor nuclear del hepatocito 4 α (HNF4A). El primero se ha visto asociado a riesgo tres veces mayor en el desarrollo de esta enfermedad, especialmente en latinoamericanos, y se debe a que puede alterar la secreción de insulina, su actividad y la producción de glucosa por el hígado. El segundo se ha visto involucrado en el desarrollo de diabetes tipo 2 de tipo autosómica dominante ⁽²¹⁾.

Además de los genes directamente relacionados con la aparición de diabetes mellitus 2, existen algunos asociados a la respuesta de los pacientes a diferentes medicamentos. Por ejemplo una mutación en el gen ABCC8, que codifica al receptor de sulfonilurea, puede resultar en un impedimento para liberar insulina al utilizar estos medicamentos ⁽²¹⁾.

- **Factores ambientales**

La obesidad, insuficiente consumo de energía, ingesta de alcohol, tabaquismo, entre otras son factores de riesgo independientes para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. La obesidad, particularmente la visceral, es acompañada a disminución de la masa muscular, que induce resistencia a la insulina. Incluso una leve obesidad provoca un incremento de 4-5 veces el riesgo de desarrollar diabetes, si se acompaña con incremento de la masa de grasa visceral (22).

B.2 Fisiopatología

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por una menor secreción de insulina y resistencia a dicha hormona, esto aunado a la producción excesiva de glucosa por el hígado lleva al aumento progresivo de los niveles de glicemia. Está demostrado que los pacientes con DM 2 tienen una severa resistencia a la insulina a nivel hepático y muscular. Después del ayuno nocturno estos pacientes tienen una tasa de producción de glucosa casi 25% mayor a personas normales, y niveles de insulina hasta tres veces mayores. Los mecanismos para que esta resistencia ocurra se centran en glucolipototoxicidad y mediadores inflamatorios, entre los más importantes cabe mencionar al TNF- α , leptina, resistina y ácidos grasos libres, mientras se encuentran niveles disminuidos de adiponectina que disminuye la resistencia. Estos provocan a nivel de músculo disminución de la fosforilación del receptor de insulina y alteraciones en el transporte de glucosa, mediante defectos en la activación del sustrato del receptor de insulina IRS-1, y esto conlleva disminución de la oxidación de glucosa y de la síntesis de glucógeno (19, 20, 22).

Está demostrado que la ingesta de glucosa por vía oral provoca una respuesta secretoria de insulina mayor que cuando ésta es administrada por vía intravenosa a esto se le ha denominado efecto incretina. Las principales incretinas son GLP-1 (glucagon like peptide-1) secretado por las célula L del íleon distal, y GIP (péptido inhibitorio gástrico) secretado por las células K del duodeno. Estas incretinas potencian la secreción de insulina en respuesta a la ingestión de carbohidratos y grasas, además de estimular la captación de glucosa por el hígado, inhiben la secreción de glucagón, retardan el vaciamiento gástrico y regulan la proliferación de la célula β (20).

Un segundo mecanismo importante en el desarrollo de DM2 es el deterioro de la función de la célula β . Esto se lleva a cabo tempranamente en el inicio de la enfermedad, cerca del momento en el que se establece la intolerancia a la glucosa. Al principio existe un defecto de la secreción de insulina en la fase temprana posterior a la ingesta de glucosa, que posteriormente se convierte en sobreproducción de insulina postprandial, que es un mecanismo tratando de compensar la resistencia periférica a esta hormona. De esta manera se favorece el deterioro de la función de la célula β , no sólo por la mayor demanda de su secreción, sino también por el aumento de la lipotxicidad y la glucotoxicidad. Por otra parte, se ha demostrado que la amilina o péptido amiloideo pancreático puede jugar un papel importante en la toxicidad de las células β . Este péptido es cosecretado con la insulina, con lo que se encuentra aumentado si hay hiperinsulinemia, se ha demostrado que el páncreas de diabéticos tipo 2 de larga evolución crea depósitos de amiloide pancreáticos, sin embargo no ha sido demostrado un efecto tóxico directo en humanos (19, 20, 22).

B.3 Diabetes autoinmune latente en adultos (LADA)

Se ha demostrado que en pacientes con diabetes tipo 2 durante la evolución de la enfermedad, personas mayores de 65 años pueden presentar una alteración del sistema inmune innato, llevándolos a la insulino-dependencia. Según estudios realizados, en pacientes mayores de 35 años se han evidenciado autoanticuerpos similares a los que presentan los diabéticos tipo 1, estos comprenden al 10-30% de la población diagnosticada con DM2. Al principio fueron clasificados por la OMS como diabetes tipo 1 de progresión lenta, sin embargo en la actualidad se denomina diabetes autoinmune latente en adultos (LADA- latent autoimmune diabetes in adults) y se considera un término para describir pacientes con diabetes tipo 2 con fenotipo combinado con anticuerpos contra islotes y lenta progresión de fallo de la célula β (23, 24).

Al principio de la enfermedad, los pacientes con LADA no son insulino-dependientes, sin embargo tan pronto como 6 años después la función de las células β se ve seriamente comprometida, llevando a la dependencia del uso de insulina en la mayoría de pacientes. Es importante recalcar que la obesidad no excluye a LADA, y en efecto esta se diagnostica únicamente con la presencia de anticuerpos anti islote y anti-GAD, sin importar el índice de masa corporal, o presentación clínica (24).

Se ha demostrado que al momento del diagnóstico, los pacientes con diabetes tipo 2 con anticuerpos anti-islole (ICA) tienen menores concentraciones de péptido-C que los pacientes sin este autoanticuerpo. Sin embargo la respuesta de secreción de péptido-C fue significativamente mayor en pacientes con DM2 ICA+ en comparación con los diabéticos tipo 1, dicha diferencia desapareció luego de repetir la prueba un año después (24). Debido a esta similitud entre la fisiopatogenia de diabetes tipo 1 y 2 en los pacientes con LADA ha adquirido varios acrónimos como diabetes 1½, ADA (para definir pacientes que se comportan de la manera descrita en un período tan corto como 6 meses), diabetes tipo 1 latente, diabetes insulino-dependiente de progresión lenta, LADY-like (latent autoimmune diabetes in the young, haciendo referencia al hallazgo de pacientes jóvenes que se comportan de la misma manera que en LADA), LADC (latent autoimmune diabetes in children), entre otras (24).

2.3 DIAGNÓSTICO DE AUTOINMUNIDAD EN DIABETES

Durante el período asintomático de inicio y progresión de la destrucción de la célula β aparecen anticuerpos circulantes anti-islole, que conforman marcadores de autoinmunidad humoral que identifican individuos en fase pre-diabética. Hasta ahora estos marcadores sirven para llevar a cabo un mejor seguimiento del paciente (17).

2.3.1 Anticuerpos anti-isloles

También conocidos como ICA (islet cell antibodies). Este término engloba un conjunto de anticuerpos contra diferentes determinantes antigénicos: insulina, descarboxilasa de ácido glutámico (GAD65), antígeno de insulinoma tirosin fosfatasa (IA-2) carboxipeptidasa-H, gangliosidos GM, autoantígeno de 38-kd, y SOX 13 (17, 25).

Se detectan mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) y se expresan en unidades JDF (Juvenile Diabetes Foundation). Esta técnica se basa en el reconocimiento de los anticuerpos que reconocen estructuras antigénicas celulares nativas. La interacción se evidencia por medio de un anticuerpo antiinmunoglobulina humana, producido en conejo, cabra o cobayo, dirigido contra las fracciones constantes (Fc) de las inmunoglobulinas IgG, IgA y/o IgM. Este anticuerpo antiinmunoglobulina humano está conjugado a un fluoróforo (generalmente isotiocianato de fluoresceína) al cual se le añade un sustrato frente al cual genere una reacción la cual puede ser detectada mediante un microscopio de epifluorescencia. Los resultados son cualitativos, únicamente pueden detectar la

presencia o no de éstos anticuerpos, y la interpretación es operador-dependiente (26). Dadas estas desventajas, la identificación ICAs por IFI fue utilizada primordialmente para localizar el sitio de fijación de los anticuerpos, a partir de lo cual se utilizaron pruebas de inmunoprecipitación, seguidas de análisis bioquímicos de los complejos inmunes purificados, haciendo posible la identificación de los autoantígenos específicos que se encontraban en los islotes. El resultado inicial fue la identificación de una proteína de 64kd, que demostró tener actividad de descarboxilasa de ácido glutámico, a la cual se le llamó GAD65. Posteriormente se identificó también se encontró que estos pacientes también producían anticuerpos anti-insulina (IAA) y por último se descubrió al agente insulino-2 (IA-2) que se precipitaba junto a GAD65 (27).

2.3.2 Anticuerpos anti-GAD 65

GAD es una enzima que participa en la síntesis del neurotransmisor inhibitor ácido aminobutírico- γ (GABA). Los anticuerpos contra esta proteína son encontrados en 70-75% de los pacientes con DM1, y en 1-2% de individuos considerados sanos. También constituye, como se mencionó previamente, un método diagnóstico de LADA en pacientes con diabetes tipo 2 (25, 28).

La presencia de anti-GAD65 se realiza mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA) indirecto, el cual se fundamenta en el reconocimiento de estos anticuerpos presentes en las muestras de los pacientes, mediante un anticuerpo dirigido contra la región Fc humana de cualquier isotipo de inmunoglobulina. Los anticuerpos anti-Fc están unidos a enzimas como peroxidasa o fosfatasa alcalina, la cual se hace reaccionar con un sustrato cromogénico específico a la enzima (tetrametilbenzidina para la peroxidasa o p-nitrofenilfosfato para la fosfatasa alcalina) el cual cambiará de color en función de la cantidad de anticuerpos conjugados con la enzima y cuya cantidad depende de la concentración de auto-anticuerpos del paciente. El resultado puede ser cuantitativo si se utiliza un espectrofotómetro para su lectura (26).

2.3.3 Anticuerpos anti-insulina (IAA)

La insulina fue el primer autoantígeno descubierto en diabetes autoinmunitaria. Se encuentran en 50-70% de los niños con DM1, y constituyen el primer signo de autoinmunidad. Para su determinación se utiliza el método de radioensayo de competición, para el cual se debe realizar una incubación que precipita la unión con

polietilenglicol, posterior a lo cual se decanta el sobrenadante y se lee la radiactividad en un contador gamma. Los resultados se calculan utilizando una curva con patrones (23).

2.3.4 IA-2/IA-2 β

Constituyen los autoantígenos en diabetes mellitus más recientemente descubiertos, pertenecen a la familia tirosin-fosfatasa de proteínas y son considerados muy importantes para el diagnóstico de autoinmunidad en DM1. Ambos tienen un alto nivel de homología y se localizan en los gránulos secretores, pero su función en las células β aún no ha sido dilucidada. Se encuentran presentes en 70-80% de los diabéticos tipo 1. Se detectan mediante el método ELISA al igual que anti-GAD65 (25, 28).

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

- Caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes a quienes se les ha realizado la detección de anticuerpos anti-islotos en el Hospital Roosevelt desde enero de 2011 a diciembre de 2014.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar las diferencias existentes entre los pacientes en quienes se encontró un resultado positivo y en quienes se encontró negativo para anticuerpos anti-islotos.
- Determinar si existe una relación entre la presencia de autoinmunidad contra el páncreas y la evolución clínica de los pacientes estudiados.

IV. METODOLOGÍA

4.1 Tipo y diseño

Descriptivo transversal: serie de casos.

4.2 Unidad de análisis

Unidad primaria de muestreo: pacientes adultos que asisten a la consulta externa de endocrinología del Hospital Roosevelt.

Unidad de información: Pacientes adultos que asisten a la consulta externa de endocrinología del Hospital Roosevelt y sus registros clínicos.

Unidad de análisis: datos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y de laboratorio registrados en el instrumento de recolección de datos.

4.3 Población y muestra

4.3.1 Población o universo

Pacientes adultos diabéticos guatemaltecos.

4.3.2 Marco muestral

Listado de pacientes a quienes se les realiza la detección de anticuerpos anti-islotos en el laboratorio de inmunología del Hospital Roosevelt.

4.3.3 Muestra

Totalidad de pacientes listados entre los datos del laboratorio de inmunología del Hospital Roosevelt desde enero de 2011 a diciembre de 2014. Total de 82 pacientes.

4.4 Selección de los sujetos a estudio

4.4.1 Criterios de inclusión

Expediente de paciente diabético tipo 1, de ambos sexos, mayor a 12 años con detección de anticuerpos anti-islotos y anti-GAD en el laboratorio de inmunología del Hospital Roosevelt.

4.4.2 Criterios de exclusión

Expedientes no disponibles en archivo médico del hospital.

Pacientes en quienes se determine que no padecen de diabetes.

4.5 Definición y operacionalización de las variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Características epidemiológicas					
Edad	Tiempo que ha vivido una persona (29).	Edad en años anotada en el registro médico.	Cuantitativa Discreta	Razón	Años
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina de los animales y las plantas (29).	Datos anotados en el registro médico.	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Etnia	Comunidad humana definida por afinidades raciales, culturales, lingüísticas, etc (29)	Etnia a la cual el paciente afirma pertenecer según su cultura y lengua.	Cualitativa	Nominal	Ladina Indígena Garífuna Otras
Lugar de procedencia	Origen, principio de donde nace o se deriva algo (29).	Sitio geográfico de donde el paciente refiere provenir.	Cualitativa	Nominal	Norte Sur Oriente Occidente Centro

Ocupación	Trabajo, empleo u oficio que desempeña un individuo (29).	Actividad laboral que el paciente refiere llevar a cabo.	Cualitativa	Nominal	Servicios Comercio Agricultura Construcción Hogar
Características clínicas					
Anticuerpos anti-islotos	Inmunoglobulinas dirigidas contra antígenos en los islotes de las células β de los islotes de Langerhans (17).	Registro positivo o negativo de la prueba mediante IFI del laboratorio de inmunología.	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo Lote 297, 3552 Vence: 10/2013 y 02/2015
Anticuerpos anti-GAD	Anticuerpos dirigidos contra la descarboxilasa de ácido glutámico del páncreas (17)	Registro positivo o negativo de la prueba mediante ELISA en el laboratorio de inmunología.	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo Lote: 3047 y 3471 Vence: 12/2013 y 01/2015
Tiempo de diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el momento de diagnóstico de la enfermedad.	Dato obtenido del registro del médico del paciente, desde su diagnóstico.	Cuantitativa discreta	Razón	Meses
Tratamiento	Conjunto de medios que se emplean para aliviar o curar una enfermedad (29).	Dato obtenido del registro del médico del paciente, acerca de uso de medicamentos	Cualitativa	Nominal	Hipoglucemiante oral Insulina sintética

Complicaciones agudas de la diabetes	Alteraciones metabólicas resultantes del mal control de la diabetes mellitus (19).	Dato obtenido del registro médico del paciente según atendido en emergencia.	Cualitativa	Nominal	Cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar hiperglicémico .
Comorbilidades	Enfermedades padecidas paralelas al diagnóstico principal (19).	Otras enfermedades diagnosticadas según el historial clínico.	Cualitativa	Nominal	Autoinmunes Metabólicas Otras
Índice de masa corporal	Medida de asociación entre el peso de una persona en relación a su altura (19).	Dato obtenido del registro médico del paciente, a partir de su peso y talla, y clasificación según la OMS.	Cualitativa	Ordinal	Delgado <18.5 Normal 18.5-24.9 Sobrepeso 25-29.9 Obesidad I 30-34.9 Obesidad II 35-39.9 Obesidad III ≥ 40
Glucemia	Concentración de glucosa en el plasma sanguíneo (10).	Promedio de la glucemia de los pacientes según laboratorios realizados.	Cuantitativa discreta	Razón	Pre-diabetes: 100-125 Diabetes: ≥ 126 mg/dl.

Presión arterial	Presión que ejerce la sangre sobre las paredes de las arterias (29).	Valor promedio de presión arterial encontrada en los pacientes según su historial clínico.	Cualitativa	Ordinal	Normal Prehipertensión Hipertensión grado I Grado II Grado III
Hemoglobina glicosilada	Medición de la glucosilación no enzimática de la hemoglobina que refleja la glicemia en los 2 ó 3 meses previos (19).	Valor obtenido mediante inmuno-turbidimetría en el laboratorio. Valores según la ADA.	Cuantitativa discreta	Razón	Pre-diabetes: 5.7- 6.4% Diabetes: ≥6.5%
Colesterol total	Elemento liposoluble que se origina de la suma de sus tres isoformas (30).	Valor obtenido mediante turbidimetría en el laboratorio en el expediente. Normal <200mg/dl.	Cualitativa	Nominal	Normal Alto
Colesterol HDL	Isoforma de alta densidad del colesterol como lipoproteína (30).	Valor obtenido mediante turbidimetría en el laboratorio en el expediente. Normal >40 en mujeres y >50 en hombres (mg/dl).	Cualitativa	Nominal	Normal Alto

Colesterol LDL	Isoforma de baja densidad del colesterol como lipoproteína (30).	Valor obtenido mediante turbidimetría en el laboratorio anotado en el expediente. Normal <100 mg/dl.	Cualitativa	Nominal	Normal Alto
Triglicéridos	Tipo de lípido con una molécula de glicerol esterificada con tres ácidos grasos (30).	Valor obtenido mediante turbidimetría en el laboratorio anotado en el expediente. Normal < 150 mg/dl.	Cualitativa	Nominal	Normal Alto

4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

4.6.1 Técnicas

Previo a la realización de este estudio, los pacientes fueron atendidos en la consulta externa de endocrinología donde se llevó a cabo el examen físico completo de éstos, así como exámenes de laboratorio, entre los que se incluyó la glicemia y la medición de autoanticuerpos. La detección de anticuerpos anti-islotos se realizó mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) y se expresó en unidades JDF (Juvenile Diabetes Foundation). Esta técnica se basa en el reconocimiento de los anticuerpos que reconocen estructuras antigénicas celulares nativas. La interacción se evidencia por medio de un anticuerpo antiinmunoglobulina humana, producido en conejo dirigido contra las fracciones constantes (Fc) de las inmunoglobulinas IgG, IgA y/o IgM. Este anticuerpo antiinmunoglobulina humano está conjugado a un fluoróforo (isotiocianato de fluoresceína) al cual se le añade un sustrato frente al cual genere una reacción la cual puede ser detectada mediante un microscopio de epifluorescencia.

La detección de anticuerpos anti-GAD se realizó mediante inmunoanálisis enzimático indirecto o ELISA el cual se fundamenta en el reconocimiento de estos anticuerpos presentes en las muestras de los pacientes, mediante un anticuerpo dirigido contra la región Fc humana de cualquier isotipo de inmunoglobulina. Los anticuerpos anti-Fc están unidos a enzimas como peroxidasa o fosfatasa alcalina, la cual se hace reaccionar con un sustrato cromogénico específico a la enzima (tetrametilbenzidina para la peroxidasa o p-nitrofenilfosfato para la fosfatasa alcalina) el cual cambió de color en función de la cantidad de anticuerpos conjugados con la enzima y cuya cantidad depende de la concentración de auto-anticuerpos del paciente.

4.6.2 Procedimientos

En primera instancia se utilizó la base de datos del laboratorio de inmunología del Hospital Roosevelt para la obtención del total de pacientes a quienes se les ha realizado la prueba de medición de anti-GAD y anti-islotos (dicha prueba se realiza en el Hospital Roosevelt desde el año 2011). A partir de estos datos, se obtuvo una lista, la cual proporcionó el registro médico de todos los pacientes que fueron incluidos en la investigación (82 expedientes de pacientes en total). A partir de este listado se solicitó en el departamento de archivos médicos, la papelería correspondiente a cada paciente, fuente de la cual se obtuvieron los demás datos a ser utilizados durante la investigación, los cuales habían sido previamente anotados en el historial médico durante su asistencia a consulta externa de endocrinología, y otras áreas del hospital Roosevelt, como la sala de emergencia u otras clínicas de consulta externa.

Para la recolección de los datos se utilizó una boleta, en la cual se recopiló la información necesaria sobre el paciente, incluyendo su edad, sexo, etnia, lugar de procedencia, ocupación, diagnóstico, tiempo de diagnóstico, tratamiento, comorbilidades, resultados sobre anticuerpos anti-islotos y anti-GAD, niveles de presión arterial, glucemia promedio, índice de masa corporal, nivel de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, hemoglobina glicosilada y presión arterial.

4.6.3 Instrumento de recolección de datos

Ver anexo 1

4.7 Procesamiento y análisis de datos

4.7.1 Procesamiento

Las variables fueron ingresadas a una hoja de cálculo en Excel para su almacenamiento y creación de la base de datos.

Variables a estudio:

- Edad
- Sexo
- Etnia
- Ocupación
- Procedencia
- Tiempo de diagnóstico
- Tratamiento
- Complicaciones de la diabetes
- Comorbilidades
- Anticuerpos anti-islote
- Anticuerpos anti-GAD
- Índice de masa corporal
- Glucemia
- Presión arterial
- Colesterolemia
- Trigliceridemia
- Diagnóstico

Se determinó el total de pacientes diabéticos, así como la proporción masculino-femenino mediante razón, para luego utilizar porcentajes para las variables cualitativas y media puntual con intervalos de confianza para variables cuantitativas.

Todas las variables fueron comparadas con la presencia o ausencia de anticuerpos anti-islotes y anti-GAD y a partir de ello se realizó el análisis.

4.7.2 Análisis de datos

El análisis de variables individuales se llevó a cabo a través del programa Epidat 4.2, utilizando medidas de tendencia central, se calculó la media de edad, glicemia, hemoglobina glicosilada y tiempo de diagnóstico. Se utilizaron porcentajes para representar la mayoría de variables cualitativas, en relación a positividad o negatividad de los anticuerpos pancreáticos utilizados.

La correlación de variables frente a los anticuerpos se realizó mediante la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas, y la U de Mann Whitney para variables cuantitativas (glicemia, hemoglobina glicosilada y tiempo de diagnóstico), fijando una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. Asimismo se calcularon los intervalos de confianza respectivos.

Posteriormente se utilizó regresión logística para calcular el riesgo relativo con análisis univariado y posteriormente con análisis multivariado para eliminar el error que pueda determinar el análisis independiente.

4.8 Alcances y límites de la investigación

4.8.1 Alcances

El estudio abarcó diversos ámbitos de los pacientes diabéticos, y al incluir a los pertenecientes a diferentes categorías diagnósticas puede proveer información importante frente a la influencia de la inmunidad en el pronóstico y comportamiento de la patología a lo largo de su evolución clínica.

4.8.2 Límites

La presente investigación únicamente abarcó a los pacientes con pruebas realizadas hasta la fecha, y no cuenta con un grupo control para comparar los datos obtenidos. Por lo tanto corresponde a un acercamiento inicial sobre el fenómeno de autoinmunidad en pacientes diabéticos de nuestro medio. No se realizó muestreo aleatorizado por la escasa cantidad de pacientes.

4.9 Aspectos éticos de la investigación

La presente investigación respetó la autonomía de los pacientes, no se les coaccionó para participar en un proyecto que suponga un riesgo para su salud. Por el contrario, se encuentra en la categoría I de riesgo dado que únicamente implica la revisión de expedientes clínicos y resultados de laboratorios realizados previamente, como parte de su seguimiento en la Unidad de Endocrinología, y no supuso un procedimiento añadido a su atención, ni implicó riesgo alguno para su integridad física, mental ni moral.

V. RESULTADOS

Se obtuvo un total de 55 pacientes, con una relación masculino/femenino de 1:4.5. El promedio de edad fue de 23.5 años, siendo el grupo de edad más numeroso el correspondiente entre 16 y 20 años. El porcentaje general de positividad para anticuerpos anti-Isletos fue de 32% y para anticuerpos anti-GAD de 34.5%. No existió una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de edad ni sexo.

En la tabla 1 se muestran los datos epidemiológicos de los pacientes de forma resumida, tomando los pacientes positivos para cada grupo de autoanticuerpos. Entre los grupos étnicos, los ladinos fueron más numerosos (85%), así como la procedencia de centro de Guatemala (60%), y la ocupación estudiante (34.5%). Ninguna de estas características demostró estar estadísticamente relacionada con la positividad para los auto-anticuerpos estudiados.

Las variables clínicas estudiadas se muestran en la tabla 2. La mayoría de los pacientes estudiados utilizaba insulina como tratamiento de diabetes mellitus (45.4%), seguido de Hipoglicemiantes orales (27.3%). 25% de los pacientes no tomaban ningún tratamiento, y solamente uno de ellos alternaba entre insulina e Hipoglicemiantes orales.

De las complicaciones agudas de la diabetes mellitus, la cetoacidosis diabética fue la más frecuentemente encontrada, con 45.4% de prevalencia entre los pacientes estudiados. Esta variable se asoció a un 72.2% y 73.7% de concordancia con anticuerpos anti-Isletos y anti-GAD positivos respectivamente ($p= 0.0051$ y 0.0023). El estado hiperosmolar hiperglicémico se encontró en 7.3% de los casos y la hipoglicemia en 5.4%, siendo más frecuente esta última en los pacientes bajo tratamiento oral.

Para caracterizar mejor la correlación entre cetoacidosis diabética y la presencia de autoanticuerpos se realizó un análisis univariado y multivariado por regresión logística del OR (Odds Ratio) para tal complicación, el cual se muestra en la tabla 3, encontrando en el análisis univariado un OR de 5.41 para anticuerpos anti-isletos positivos y 6.36 para anticuerpos anti-GAD, mientras se sostiene la relación en el análisis multivariado con 2.86 para anticuerpos anti-Isletos y 4.43 para anticuerpos anti-GAD.

Tabla 1

Características epidemiológicas y anticuerpos positivos

Variable	Anti-Isletos		Anti-GAD		Total* N= 55
	Positivo (N= 18)	p	Positivo (N=19)	p	
Femenino No. (%)	13 (72)	0.2326	12 (63)	0.1877	38 (69)
Grupos de edad No. (%)					
12-15 años	4 (22.2)	0.2633	4 (21)	0.2704	11 (20)
16-20 años	4 (22.2)	0.2693	5 (26.3)	0.2212	12 (22)
21-25 años	3 (16.7)	0.2633	2 (10.5)	0.1345	11 (20)
26-30 años	6 (33.3)	0.0419	6 (31.6)	0.0546	10 (18.2)
31-35 años	1 (5.6)	0.1522	2 (10.5)	0.2736	8 (14.5)
36-40 años	0 (0)	0.6727	0 (0)	0.6545	1 (1.8)
> 40 años	0 (0)	0.4485	0 (0)	0.4242	2 (3.6)
Etnia					
Ladina	15 (83.3)	0.2921	17 (89.5)	0.2736	47 (85.4)
Indígena	3 (16.7)	0.2921	2 (10.52)	0.2736	8 (14.5)
Otras	0 (0)		0 (0)		0 (0)
Procedencia					
Centro	12 (66.7)	0.1837	14 (73.7)	0.0768	33 (60)
Norte	1 (5.6)	0.4569	1 (5.3)	0.4563	3 (5.4)
Sur	1 (5.6)	0.4101	1 (5.3)	0.3978	4 (22.2)
Occidente	2 (11.1)	0.202	1 (53.3)	0.0612	10 (18.2)
Oriente	2 (11.1)	0.3417	2 (10.5)	0.351	5 (27.8)
Ocupación					
Estudiante	8 (44.4)	0.1333	9 (47.4)	0.0604	19 (34.5)
Hogar	9 (50)	0.042	8 (42.1)	0.1058	18 (32.7)
Servicios	1 (5.6)	0.1093	2 (10.52)	0.2477	9 (16.4)
Comercio	0 (0)	0.2962	0 (0)	0.2722	3 (5.4)
Agricultura	0 (0)	0.4485	0 (0)	0.4242	2 (3.6)
Construcción	0 (0)	0.6727	0 (0)	0.6545	1 (1.8)
Desocupado	0 (0)	0.2962	0 (0)	0.2722	3 (5.4)

*En el valor total se incluyen los pacientes con anticuerpos negativos y positivos, en el resto de las columnas sólo se analizan los resultados positivos.

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Entre las comorbilidades encontradas, las autoinmunes constituyeron el grupo más grande, sin embargo sólo constituyeron el 18.2% del total de pacientes, seguidas de otras

enfermedades metabólicas con 10.9%. La mayoría de pacientes (63.6%) no contaban con otra comorbilidad diagnosticada.

El índice de masa corporal se clasificó por grupos como describe la OMS, siendo el 52.7% clasificados como normal, 29% en delgadez, 14.5% en sobrepeso y 3.6% con obesidad. Así mismo se clasificaron los valores de presión arterial por grupos, encontrándose el 92.7% en un rango normal.

El perfil lipídico de los pacientes demostró un colesterol total normal en 83.6%, colesterol de alta densidad normal en 76.4%, colesterol de baja densidad normal en 94.5% y triglicéridos normales en 80%.

Al revisar las características e historial de todos los pacientes incluidos, se corroboró el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en 69%, debiendo clasificar como diabetes mellitus tipo 3 a 1.8%, diabetes gestacional 5.4% y diabetes mellitus tipo 2 al 20%. Entre los pacientes con anticuerpos anti-Isletos positivos, los diabéticos tipo 1 correspondieron al 88.9% ($p = 0.021$), y 84.2% para anticuerpos anti-GAD ($p = 0.0539$). No se encontró positividad para los anticuerpos en los otros grupos, excepto en diabetes tipo 2, donde 2 pacientes correspondieron al 11.1% del total de pacientes positivos para anticuerpos anti-Isletos (0.1591) y 3 pacientes correspondieron al 15.8% del total de positivos para anticuerpos anti-GAD ($p = 0.2451$). Esto se traduce en 42.1% de positividad para anti-Isletos y anti-GAD en diabéticos tipo 1, y 18.2% de positividad para anti-Isletos y 27.3% para anti-GAD en diabéticos tipo 2.

Con el modelo de regresión logística aplicado a partir de las variables edad sexo, anticuerpos anti-Isletos y Anti-GAD para predecir cetoacidosis diabética se elaboró la curva ROC, en la cual se obtuvo un área bajo la curva de 0.86 (IC: 0.755-0.963) (ver gráfica 1).

Tabla 2

Datos clínicos y anticuerpos positivos

Variable	Anti-Isletos		Anti-GAD		Total* N= 55
	Positivo (N= 18)	p	Positivo (N=19)	p	
Tratamiento No. (%)					
Insulina	9 (50)	0.2029	10 (52.6)	0.1667	25 (45.4)
Hipoglicemiantes orales	2 (11.1)	0.0458	3 (15.8)	0.1019	15 (27.3)
Alterna	0 (0)	0.6727	0 (0)	0.6545	1 (1.8)
Ninguno	7 (38.9)	0.0752	6 (31.6)	0.1886	14 (25.4)
Complicaciones No. (%)					
CAD	13 (72.2)	0.0051	14 (73.7)	0.0023	25 (45.4)
EHH	0 (0)	0.1936	0 (0)	0.1727	4 (7.3)
Hipoglicemia	0 (0)	0.2962	0 (0)	0.2722	3 (5.4)
Ninguna	5 (27.8)	0.0811	5 (26.3)	0.0565	23 (41.8)
Comorbilidades No. (%)					
Autoinmunes	3 (16.7)	0.2972	4 (21)	0.2581	10 (18.2)
Metabólicas	0 (0)	0.0802	0 (0)	0.0672	5 (9)
Otras	1 (5.6)	0.3417	0 (0)	0.1084	5 (9)
Ninguna	14 (77.8)	0.078	15 (78.9)	0.0561	35 (63.6)
IMC No. (%)					
Delgadez	9 (50)	0.0168	8 (42.1)	0.0769	16 (29)
Normal	6 (33.3)	0.0318	7 (36.8)	0.0537	29 (52.7)
Sobrepeso	3 (16.7)	0.2912	4 (21)	0.1875	8 (14.5)
Obesidad	0 (0)	0.4485	0 (0)	0.4242	2 (3.6)
Presión arterial No. (%)					
Normal	16 (88.9)	0.2988	17 (89.5)	0.3159	51 (92.7)
Prehipertensión	0 (0)	0.4485	0 (0)	0.4242	2 (3.6)
Hipertensión	2 (11.1)	0.103	2 (10.5)	0.1152	2 (3.6)
Colesterol total No. (%)					
Normal	16 (88.9)	0.2477	17 (89.5)	0.2245	46 (83.6)
Alto	2 (11.1)	0.2921	2 (10.5)	0.2736	8 (14.5)
Muy alto	0 (0)	0.6727	0 (0)	0.6545	1 (1.8)
Triglicéridos No. (%)					
Normal	15 (83.3)	0.2633	16 (84.2)	0.245	44 (80)
Alto	3 (16.7)	0.2872	3 (15.8)	0.2766	10 (18.2)
Muy alto	0 (0)	0.6727	0 (0)	0.6545	1 (1.8)

continuación Tabla 2

Diagnóstico Final No. (%)	Anti-Islotos		Anti-GAD		Total* N= 55
	Positivo (N= 18)	p	Positivo (N=19)	p	
DM 1	16 (88.9)	0.021	16 (84.2)	0.0539	38 (69.1)
DM 2 (o LADA)	2 (11.1)	0.1591	3 (15.8)	0.2451	11 (20)
DM 3	0 (0)	0.6727	0 (0)	0.6545	1 (1.8)
DM 4	0 (0)	0.2962	0 (0)	0.2722	3 (5.4)
Otros	0 (0)	0.4485	0 (0)	0.4242	2 (3.6)

CAD: cetoacidosis diabética; EHH: estado hiperosmolar hiperglicémico; DM: Diabetes Mellitus; GAD: descarboxilasa de ácido glutámico. LADA: late autoimmune diabetes in adults.

*En el valor total se incluyen los pacientes con anticuerpos negativos y positivos, en el resto de las columnas sólo se analizan los resultados positivos.

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Tabla 3

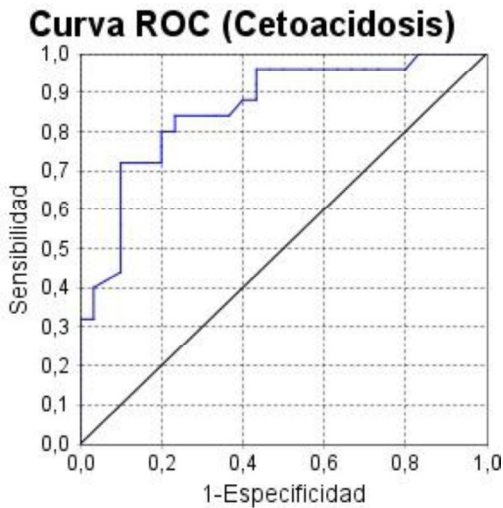
Análisis univariado y multivariado de cetoacidosis diabética

Variable	OR Univariado	OR Multivariado
Edad	-	0.84 (0.74-0.95)
Sexo femenino	0.46	0.59 (0.12-2.98)
Anti-Islotos +	5.41	2.86 (0.3-27.72)
Anti-GAD +	6.36	4.43 (0.49-40)

OR: Odds Ratio

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfica 1



Fuente: Elaborado en Epidat 4.2 con datos de instrumento de recolección de datos.

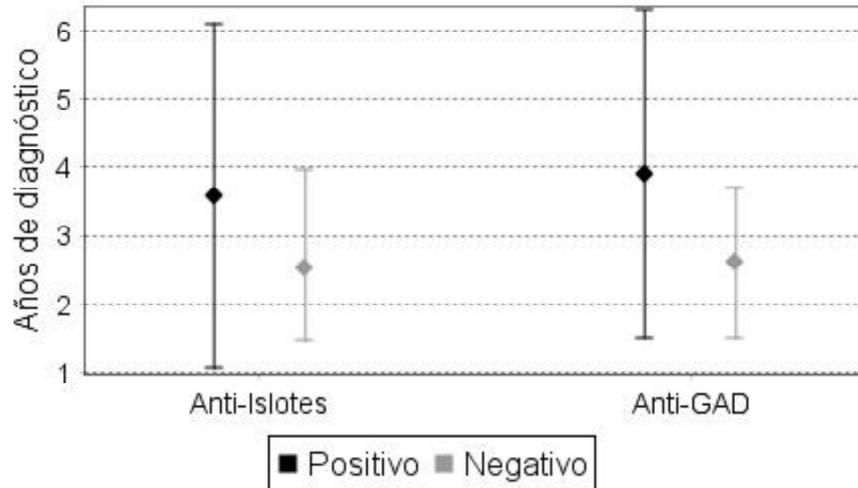
El promedio de tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus en años se situó en 2.88 en general, con un valor de 3.58 (IC al 95% = 1.06-6.1) para los positivos para anti-Isletes y 3.9 (IC al 95% = 1.51-6.29) para anti-GAD (ver gráfica 2).

La glicemia promedio de los pacientes fue de 388.47 mg/dl, sin embargo fue de 423 mg/dl para los positivos para anti-Isletes (IC al 95% = 305-541) y de 434 mg/dl para anti-GAD positivos (IC al 95% = 324-544) (ver gráfica 3).

El porcentaje de hemoglobina glicosilada promedio fue de 12.22%, mientras en los positivos para anti-Isletes fue de 12.6% (IC al 95% = 11.1-14.1), y para anti-GAD positivos de 12.6% (IC al 95% = 9.3-15.9%) (ver gráfica 4).

Gráfica 2

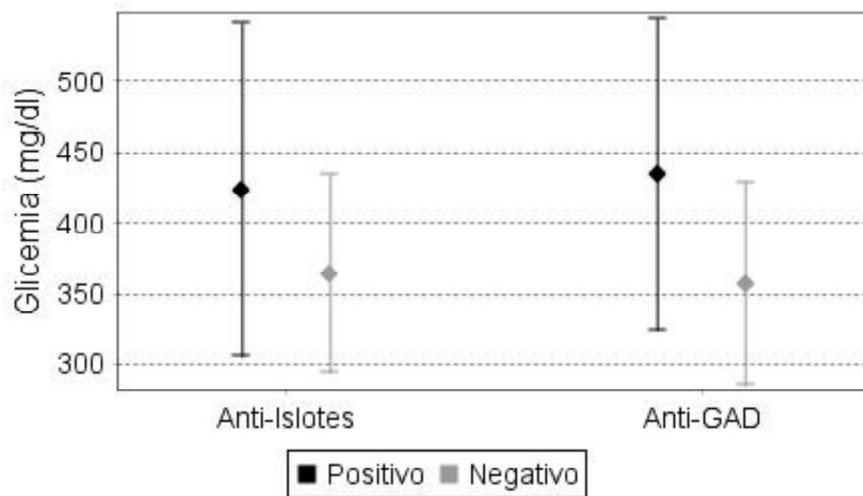
Media puntual e intervalos de confianza para tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus y presencia de autoanticuerpos



Fuente: Elaborado en Epidat 4.2 con datos de instrumento de recolección de datos.

Gráfica 3

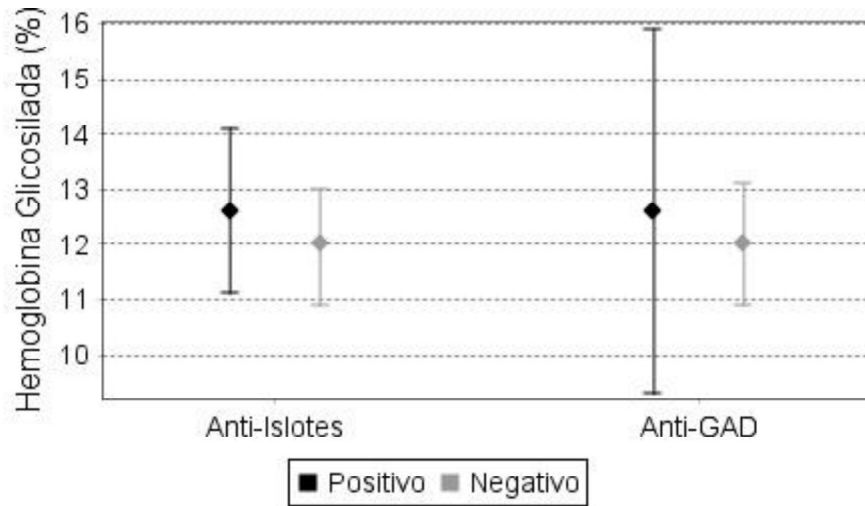
Media puntual e intervalos de confianza para niveles de glicemia y presencia de autoanticuerpos



Fuente: Elaborado en Epidat 4.2 con datos de instrumento de recolección de datos.

Gráfica 4

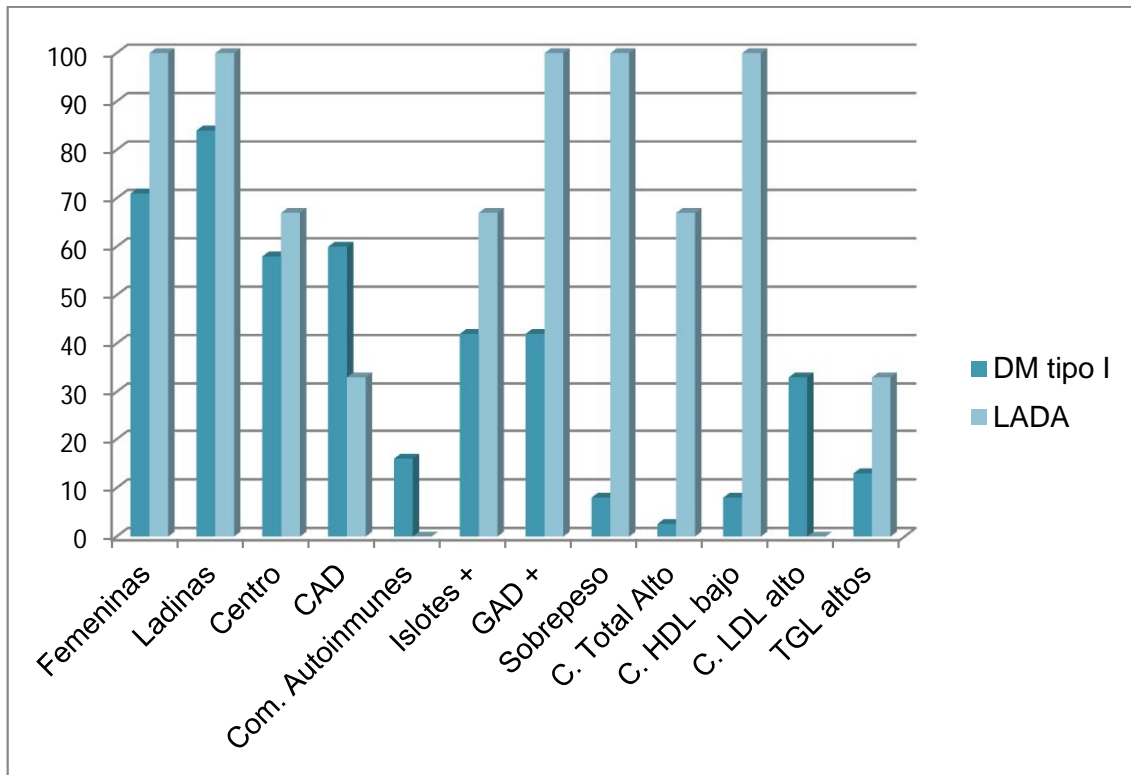
Media puntual e intervalos de confianza para hemoglobina glicosilada y presencia de autoanticuerpos



Fuente: Elaborado en Epidat 4.2 con datos de instrumento de recolección de datos.

Gráfica 5

Comparación de características clínicas de pacientes con diabetes mellitus tipo I y diabetes autoinmune latente en adultos



DM: diabetes mellitus; LADA: late autoimmune diabetes in adults; CAD: cetoacidosis diabética; Com.: comorbilidades; GAD: glutamato descarboxilasa; C.: colesterol; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; TGL: triglicéridos.

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las características demográficas de la población a estudio correspondió a lo esperado de acuerdo al área geográfica que asiste de forma normal al Hospital Roosevelt, y el grupo etáreo más frecuente (16-20 años) fue el esperado dado el perfil ya conocido de los pacientes diabéticos tipo I, que consiste en inicio de la enfermedad en la niñez-adolescencia, con insulino-dependencia al momento o pocos meses después del diagnóstico (31).

Desde 1901, Opie describió el infiltrado mononuclear característico de la diabetes mellitus tipo 1, con la consecuente disminución de la masa de células beta de los islotes de Langerhans denominada “insulinitis”. En 1974 Bottazzo y MacCuish describieron por primera vez la presencia de auto-anticuerpos anti-islotes mediante inmunofluorescencia indirecta. Fue así que se describió la presencia de autoinmunidad pancreática no solo celular, también mediante anticuerpos (31, 32). A partir de entonces se han estudiado diferentes porcentajes de positividad en las poblaciones a quienes se aplican los diferentes autoanticuerpos. En poblaciones caucásicas se ha encontrado más de 90% de positividad para anticuerpos anti-GAD en diabéticos tipo 1, mientras en japoneses con la misma patología han encontrado 82% de positividad para el mismo. En nuestra serie de casos se encontró un 42% de positividad para anticuerpos anti-GAD, lo cual no descarta el diagnóstico de diabetes tipo 1, dado que existen otros anticuerpos en el páncreas que se pueden involucrar (aunque anti-GAD suelen ser los más sensibles), además, como se mencionó inicialmente, parte del complejo de diabetes mellitus tipo 1 incluye inmunidad celular, no necesariamente con presencia de autoanticuerpos en todos los casos (32).

Se analizaron las distintas complicaciones agudas de diabetes mellitus, encontrando como más frecuente la cetoacidosis (CAD). Al comparar la prevalencia de dicha complicación en los pacientes con anticuerpos positivos se encontró una diferencia estadísticamente significativa, por lo que se analizó con mayor profundidad. La presencia de anticuerpos anti-Islotes en los pacientes diabéticos de nuestro estudio se asocia a CAD con 52% de sensibilidad y 83% de especificidad, y un valor predictivo positivo de 72% y valor predictivo negativo de 68%. De la misma forma se analizó CAD y anticuerpos anti-GAD, asociándose con una sensibilidad de 56%, especificidad de 83%, valor predictivo positivo en 74% y valor predictivo negativo en 69%. Ante dichos hallazgos nos

encontramos ante una prueba con buena especificidad y moderado valor predictivo positivo, lo cual nos indica que quizás no sea adecuada para realizar en forma de tamizaje a los pacientes diabéticos, pero sí en aquellos en quienes se desea estudiar una causa de cetoacidosis diabética recidivante, tanto en diabéticos tipo I como tipo II.

Con el objeto de discernir la capacidad de las pruebas inmunológicas para verdaderamente asociarse a la ocurrencia de cetoacidosis diabética en los pacientes, se realizó un análisis univariado, obteniendo 5.41 veces mayor probabilidad de padecerla con anticuerpos anti-Isletos positivos, y 6.36 veces mayor con anticuerpos anti-GAD positivos. Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística, controlando los resultados obtenidos con edad y sexo, con lo que se mantuvo un riesgo mayor de padecer CAD en pacientes con anti-Isletos + (OR 2.86) y mayor aún en pacientes con anti-GAD + (OR 4.43).

Al analizar los resultados obtenidos es evidente que la presencia de autoinmunidad juega un papel importante en el deterioro de la función endocrina pancreática, y por la mínima capacidad para producir insulina, los pacientes con diabetes mellitus tipo I o autoinmune tardía (LADA) tendrían mayor riesgo de padecer cetoacidosis diabética (11, 31, 33).

Hasta un tercio de los pacientes diabéticos tipo 1 presentan autoinmunidad no sólo limitada al páncreas, sino a varios otros órganos. La presencia de autoinmunidad poliglandular en pacientes diabéticos tipo 1 ha sido estudiada en numerosas ocasiones, encontrando cerca del 15-30% de asociación con enfermedad tiroidea autoinmune, 5-10% con gastritis autoinmune y/o anemia perniciosa, 4-9% con enfermedad celíaca, 0.5% enfermedad de Addison, y 2-10% vitíligo (33, 34, 35). En nuestro estudio se encontró asociación a enfermedad autoinmune en 18.2% (10 pacientes), siendo las más frecuentes lupus eritematoso sistémico (30%), enfermedad celíaca (20%), hipotiroidismo primario (20%), enfermedad de Addison (10%) y vitíligo (10%). Estos datos concuerdan con lo encontrado en otras latitudes, e incluso se asemeja a la prevalencia en éstos países. Se debe, sin embargo, tomar en cuenta que nuestro estudio contó con una población de diabéticos tipo 1 limitada a 55 pacientes, además de que las comorbilidades fueron analizadas únicamente si el paciente ya contaba con el diagnóstico establecido, no así cuando aún se encontraban a estudio, por lo que quizás al reproducir a mayor escala se

pueda encontrar una prevalencia y asociación más verídica de dichas enfermedades autoinmunes.

Como se describe al principio del estudio, se tomó como muestra a pacientes clasificados inicialmente como diabéticos tipo 1, sin embargo al ser analizados individualmente y con estudios de gabinete, varios de ellos fueron reclasificados como diabetes tipo 2, 3 ó 4, lo cual se puede verificar al final de la tabla 2. Dentro de los pacientes clasificados como diabéticos tipo 2, se encontró que el diagnóstico de diabetes tipo 1 inicial de debió al comportamiento de su enfermedad, sea por edad de inicio o por difícil manejo de la glicemia y presencia de complicaciones frecuentes. De esta manera, siguiendo los criterios utilizados internacionalmente, se diagnosticó diabetes autoinmune latente en adultos (Latent Autoimmune Diabetes in Adults, LADA) en 3 pacientes, con las características de ser mujeres, con 23, 29 y 31 años, insulino-dependientes antes de 6 meses de diagnóstico, con sobrepeso, glicemias en promedio en 424 mg/dl, más de 12% de hemoglobina glicosilada, 2 de ellas con colesterol total alto, y quizás lo más importante, positividad para anticuerpos anti-GAD (únicamente dos de ellas con anticuerpos anti-islotos positivos). Se sabe que estos pacientes tienen un comportamiento metabólico que es imposible encasillar dentro de los dos grandes grupos de diabéticos, tanto por su origen autoinmune, como por sus implicaciones metabólicas. Los anticuerpos anti-GAD son un criterio diagnóstico obligatorio para LADA, además de edad de inicio entre 15 y 30 años e insulino-dependencia (31). La prevalencia de LADA en países europeos se reporta en 10% de todos los casos de diabetes, llegándose a encontrar 16% en países como el Congo y Nueva Guinea, prevalencia que se sitúa generalmente por encima de la de diabetes mellitus tipo 1 y por debajo de la de diabetes mellitus tipo 2 (31, 36). En nuestro estudio la prevalencia de LADA se situó en un 5.4% del total de diabéticos tomados para el estudio.

Se compararon en la Gráfica 5 las características clínicas de los pacientes con LADA y los diabéticos tipo 1, encontrando que en el primer grupo hay mayor porcentaje de pacientes femeninas (100% vrs 70%), menor porcentaje de cetoacidosis diabética (32 vrs 60%), ausencia de co-morbilidades autoinmunes documentadas, mayor prevalencia de anticuerpos anti-Islotos (65 vrs 40%) y de anticuerpos anti-GAD (100 vrs 40%), mayor porcentaje de sobrepeso (100 vrs 7%), y mayor prevalencia de dislipidemia. Esta caracterización concuerda con los hallazgos clásicos de los pacientes con diabetes

autoinmune latente en el adulto, ya que éstos son fácilmente confundidos con diabéticos tipo 2 debido a que el fenotipo que manifiestan es más parecido al de éste grupo. De la misma forma se estudió el comportamiento metabólico de los pacientes con LADA y se encontró que aquellos con títulos más altos de anticuerpos anti-GAD tienen menor asociación a síndrome metabólico que aquellos que tienen títulos menores de este anticuerpo, el mismo patrón aplicó para los pacientes con diabetes tipo 1 (31).

Se realizó una asociación entre los niveles de hemoglobina glicosilada (HB_{A1C}) y la glicemia de todos los pacientes, encontrando que aquellos con anticuerpos positivos presentan la tendencia a tener niveles más altos de glicemia y, por ende, de hemoglobina glicosilada, como se muestra en las gráficas 3 y 4. La diferencia media de glicemia entre los grupos positivos versus negativos fue de aproximadamente 76 mg/dl y 0.6% de HB_{A1C} , sin embargo al analizar los datos, éstos presentaron intervalos de confianza muy amplios y no demostraron significancia estadística. Aun así, los hallazgos de esta comparación se asemejan a lo descrito por varios investigadores, encontrando una fuerte tendencia al mal control de la glicemia entre mayores títulos de anticuerpos se tengan, especialmente anti-GAD (24, 25, 31, 36).

6.1. CONCLUSIONES

- 6.1.1 Característicamente, las pacientes con anticuerpos positivos para autoinmunidad pancreática son en su mayoría mujeres, entre 26-30 años, ladinas, procedente de la región centro, amas de casa, delgadas, bajo tratamiento con insulina, con 3.7 años en promedio de diagnóstico de diabetes, con cetoacidosis diabética como complicación en algún momento de su enfermedad, la mayoría sin co-morbilidades asociadas, delgadas, con presión arterial normal, y colesterol y triglicéridos dentro de rangos normales, con una media de glicemia en 428 mg/dl, y hemoglobina glicosilada en 12.6%.
- 6.1.2 Las diferencias más importantes encontradas en los pacientes con anticuerpos positivos para anti-GAD y anti-Isletos consiste en presentar un riesgo tres veces más alto de padecer cetoacidosis diabética como complicación, así como mayor tendencia al mal control de la glicemia, con una diferencia media de 68 mg/dl y hemoglobina glicosilada 0.6% mayor, en comparación a los pacientes con anticuerpos negativos. Estos hallazgos demuestran un comportamiento más agresivo de la enfermedad, con la presencia de autoinmunidad pancreática mediada por anticuerpos.
- 6.1.3 Se diagnosticó tres pacientes con diabetes autoinmune latente en adultos, éstas eran mayores de 23 años al momento del diagnóstico, con anticuerpos anti-GAD positivos, quienes presentaron sobrepeso, colesterol total alto, colesterol HDL bajo, y triglicéridos elevados.

6.2. RECOMENDACIONES

6.2.1 A los clínicos:

Tomar en cuenta la presencia de autoinmunidad pancreática como posible causa de mal control de glicemia y posible recurrencia de complicaciones en los pacientes diabéticos, tanto tipo 1 como tipo 2, debido a que, como fue demostrado en este estudio, muchos pacientes son mal clasificados en su diagnóstico y se ven beneficiados más tempranamente por insulinización.

6.2.2 Al Hospital Roosevelt:

Continuar el apoyo y ampliar la capacidad de laboratorios como el de Inmunología, debido a que gracias a su buena labor se puede hoy en día realizar pruebas como las utilizadas en este estudio, y de esta manera diagnosticar enfermedades que antes no era posible en Guatemala, innovando también en las investigaciones y aportes a la ciencia del país.

6.2.3 A la Facultad de Medicina de la Universidad de San Carlos de Guatemala:

Incentivar la investigación científica y clínica en los estudiantes de medicina, dado que son los estudios que darán prestigio a esta casa de estudios y los que proveen más información para la comunidad científica del país.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Rodríguez SH, Barajas-Vásquez GE, Ramírez-Alvarado ED, Moreno-García A, Barbosa-Cisneros OY. El fenómeno de autoinmunidad: enfermedades y antígenos relacionados. Rev Biomed. [en línea]. 2004. [consultado 11 Mar 2014]. 15: 49-55. Disponible en:
<http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb041517.pdf>
2. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. Inmunología. 7 ed. Madrid, España: Editorial Elsevier, 2007.
3. Raghupathy R. Principles of autoimmunity: Part I – Induction of autoimmunity. Bull Kuwait Inst Med Spec. [en línea]. 2006. [consultado 5 Mar 2014]. 5: 22-25. Disponible en:
http://www.kims.org.kw/bulletin/Issues/Issue9/Autoimmunity_I.PDF
4. Young S. Essential immunology: Chapter 4, immunological tolerance and autoimmunity. [en línea]. Birmingham, Inglaterra: Universidad de Birmingham. 2013. [consultado 20 Mar 2014]. Disponible en:
<http://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/facilities/cis/Essentialimmunology/Chapter4.pdf>
5. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. Blood Reviews. [en línea]. 2010. [consultado 20 Mar 2014]. 24: 143-150. Disponible en:
<http://pathology.ucla.edu/workfiles/Education/Transfusion%20Medicine/9-9-DIHAreviewGarratty-39113603.pdf>
6. Fairweather D. Autoimmune disease: Mechanisms. [en línea]. Maryland, EEUU: Encyclopedia of Life Sciences. 2007. [consultado 22 Mar 2014]. Doi: 10.1002/9780470015902.a0020193.
7. Raghupathy R. Principles of autoimmunity: Part II – Modes of autoimmune damage. Bull Kuwait Inst Med Spec. [en línea]. 2006. [consultado 5 Mar 2014]. 5: 26-29. Disponible en:

http://www.kims.org.kw/bulletin/Issues/Issue9/Autoimmunity_II.pdf

8. Castro Zorrilla LP. Enfermedades autoinmunes: Formas clínicas, diagnóstico y tratamiento. [en línea]. Buenos Aires, Argentina: Departamento de Inmunología, Instituto de Tisioneumonología Prof. Dr. Raúl Vaccarezza. 2012. [consultado 20 Mar 2014]. Disponible en:
<http://www.smiba.org.ar/cursos%202012/Enfermedades%20Autoinmunes.pdf>
9. Gutman G. Immunology core notes. [en línea]. California, EEUU: Medical Immunology, School of Medicine, University of California, Irvine. 2011. [consultado 22 Mar 2014]. Disponible en:
http://jeeves.mmgi.uci.edu/immunology/CoreNotes/CoreNotesAll_11d.pdf
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. [en línea]. 2014. [consultado 25 Mar 2014]. 37, supl 1, s81-s90. Disponible en:
http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S81.full
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care. [en línea]. 2014. [consultado 22 Mar 2014]. 37, supl 1, s14-s80. Disponible en:
http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.extract
12. Han Cho N, et al. Atlas de la Diabetes de la FID. [en línea]. 6 ed. Federación Internacional de la Diabetes. 2013. [consultado 22 Mar 2014]. Disponible en:
http://www.idf.org/sites/default/files/SP_6E_Atlas_Full.pdf
13. Moreira Díaz JP. Diabetes mellitus en Guatemala: Aspectos epidemiológicos. Revista de Medicina Interna de Guatemala. [en línea]. 2013. [consultado 22 Mar 2014]. 17, supl 1, s30-s34. Disponible en:
<http://revista.asomigua.org/wp-content/uploads/2013/12/Rev-MI-Guate-vol-17supl1-2013-07-Diabetes-en-Guatemala.pdf>
14. Segura Tecún, AM, Erazo Franco CL, Jiménez López KVV, Teleguario Sicaján SW. Caracterización epidemiológica y clínica del paciente diabético tipo 1 y 2 con y sin

adherencia terapéutica. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2009.

15. Van Belle TL, Coppieters KT, Von Herrath MG. Type 1 diabetes: Etiology, immunology and therapeutic strategies. *Physiol Rev.* [en línea]. 2011. [consultado 28 Feb 2014]. 91: 79-118. Disponible en:
http://www.liai.org/files/von_herrath_pub-type_1_diabetes_mvvh.pdf
16. Prázný M, Skrha J, Límanová Z, Vaníčková Z, et al. Screening for associated autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control. *Physiol Res.* [en línea]. 2005. [consultado 28 Feb 2014]. 54: 41-48. Disponible en:
http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/54/54_41.pdf
17. Vives-Pi M, Lucas A, Planas R. Autoinmunidad frente a los islotes en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. [en línea]. Madrid, España: Sociedad Española de Diabetes. 2007. (Serie de monografías: El islote pancreático en el desarrollo y tratamiento de la diabetes). [consultado 18 Mar 2014]. Disponible en:
www.sediabetes.org/gestor/upload/file/00010640archivo.pdf
18. Harris MI, et al. Diabetes in America. [en línea]. 2 ed. Maryland, EEUU: National Diabetes Data Group. 1992. [consultado 22 Mar 2014]. Disponible en:
<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/america/pdf/chapter2.pdf>
19. Fauci As, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser S, et al. Harrison: principios de Medicina Interna. 17 ed. Nueva York: editorial McGraw-Hill, 2009.
20. Araya V. Mecanismos fisiopatológicos de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Hosp Clín Univ Chile* [en línea]. 2012. [consultado 20 Mar 2014]. 23: 191-196. Disponible en:
http://www.redclinica.cl/HospitalClinicoWebNeo/Controls/Neochannels/Neo_CH6258/deploy/mecanismos_fisiopatol_diabetes.pdf
21. Dean L, McEntyre J. The genetic landscape of diabetes [en línea]. 1 ed. Bethesda, Mariland: National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. 2004. [consultado 22 Mar 2014]. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1667/?depth=1>

22. Kaku K. Pathophysiology of type 2 diabetes and its treatment policy. JAMJ [en línea]. 2010 [consultado 25 Mar 2014]. 53(1): 41-46. Disponible en:
http://www.med.or.jp/english/journal/pdf/2010_01/041_046.pdf
23. González JC, García NB, López LC, de Escalante N. Prevalencia del anticuerpo anticitoplasmático de los islotes pancreáticos y del anticuerpo antiinsulina en pacientes diabéticos tipo 2 que asisten a la red de diabetes de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” (CHET). Salus online [en línea]. 2003. [consultado 12 Mar 2014]. 7(2): 8-20. Disponible en:
http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/t2_dm2.pdf
24. Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latens autoimmune diabetes in adults: Definition, prevalence, β -cell function and treatment. Diabetes [en línea]. 2005. [consultado 25 Mar 2014]. 54 (supl 2) s68-s72. Disponible en:
http://diabetes.diabetesjournals.org/content/54/suppl_2/S68.full.pdf+html
25. Yoon J-W, Jun H-S. Autoimmune destruction of pancreatic β cells. American Journal of Therapeutics [en línea]. 2005. [consultado 29 Mar 2014]. 12: 580-591. Disponible en:
<http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/pathophys/immunology/readings/IsletCellDestructionReview.pdf>
26. Hernández Ramírez DF, Cabiedes J. Técnicas inmunológicas que apoyan el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes. Reumatol Clin. [en línea]. 2010. [consultado 29 Mar 2014]. 6(3): 173-177. Disponible en:
<http://www.reumatologiaclinica.org/es/tecnicas-inmunologicas-que-apoyan-el/articulo/13149602/>
27. Pihoker C, Gilliam C, Hampe C, Lernmark A. Autoantibodies in diabetes. Diabetes [en línea]. 2005 [consultado 29 Mar 2014]. 54 (supl 2): s52-s61. Disponible en:
http://diabetes.diabetesjournals.org/content/54/suppl_2/S52.full

28. Bilbao JR, Busturia MA, Casamitjana R, Castaño L. Autoanticuerpos anti-GAD65 y anti-IA-2 en diabetes tipo 1: valoración de kits comerciales para su detección. *Av Diabetol*. [en línea]. 2000. [consultado 19 Ene 2014]. 16: 233-238. Disponible en: <http://www.sediabetes.org/resources/revista/00011783archivoarticulo.pdf>
29. Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española. Madrid (Esp): Real Academia de la Lengua Española; 2014 [consultado 26 Abr 2014]. Disponible en: www.rae.es
30. Ángel Mejía G, Ángel Ramelli M. Interpretación clínica del laboratorio. 7 ed. Bogotá, Colombia: editorial Panamericana, 2006.
31. Laugesen E, Ostergaard JA, Leslie RDG. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *DiabeticMedicine*. [en línea]. 2015. [consultado 03 Mar 2017]. 32: 843-852. DOI: 10.1111/dme.12700
32. Kawasaki E. Type 1 diabetes and autoimmunity. *Clin Pediatr Endocrinol* [en línea] 2014. [consultado 03 Mar 2017]. 23 (4): 99-105. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4219937/>
33. Barker JM. Type 1 diabetes-associated autoimmunity: Natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab*. [en línea] 2006. [consultado 22 Mar 2017]. 91: 1210-1217. doi: 10.1210/jc.2005-1679
34. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular síndrome: a clinical review. *The Netherlands Journal of Medicine*. [en línea]. 2009. [consultado 22 Mar 2017]. 67 (11): 376-387. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20009114>
35. Roep BO, Peakman M. Antigen targets of type 1 diabetes autoimmunity. *Cold Spring Harb Perspect Med*. [en línea]. 2012. [consultado 22 Mar 2017]. 2: a007781. doi: 10.1101/cshperspect.a007781

36. Leslie D, Valeri C. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). Diabetes Voice. [en línea]. 2003. [consultado 22 Mar 2017]. 48 (4): 14-16. Disponible en: [http://web.archive.org/web/20060828212651/http://www.diabetesvoice.org/issues/2003-12/Latent_autoimmune_diabetes_in_adults_\(LADA\).pdf](http://web.archive.org/web/20060828212651/http://www.diabetesvoice.org/issues/2003-12/Latent_autoimmune_diabetes_in_adults_(LADA).pdf)

VII. ANEXOS

7.1 Anexo 1: Boleta de recolección de datos

HOSPITAL ROOSEVELT

No. _____

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Edad: _____

No. Registro: _____

Sexo: Masculino Femenino

Etnia: ladina indígena garífuna otra _____

Procedencia: _____

Ocupación: servicios agricultura comercio construcción Hogar

A) Tiempo de diagnóstico

B) Tratamiento

Hipoglucemiantes orales Insulina sintética Ninguno

C) Complicaciones agudas de la diabetes mellitus

- Cetoacidosis diabética, número de veces padecido _____
- Estado hiperosmolar hiperglicémico, número de veces padecido _____

D) Comorbilidades

Enfermedades autoinmunes Metabólicas Otras: _____

E) Anticuerpos anti-islotos

Positivo Negativo

F) Anticuerpos anti-GAD

Positivo Negativo

G) Índice de masa corporal

Delgadez

Normal

Sobrepeso

Obesidad

H) Presión arterial (promedio)

Dato de laboratorio	Valor
Glicemia	
Hemoglobina glicosilada	
Colesterol total	
Colesterol HDL	
Colesterol LDL	
Triglicéridos	

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "**Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes diabéticos tipo 1 a quienes se les ha realizado anticuerpos anti-AD y anti-Isletos**" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.