



**Centro de Investigación en
Alimentación y Desarrollo, A.C.**

**DESARROLLO DE UN PROTOCOLO DE TAMIZAJE
PARA EVALUAR EL RIESGO A ENFERMEDAD CELIACA
O DIABETES TIPO 1 EN NIÑOS SONORENSES**

Por:

Maribel Yael Valencia Tapia

TESIS APROBADA POR LA
COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

Como requisito parcial para obtener el grado de

MAESTRÍA EN CIENCIAS

APROBACIÓN

Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de Maribel Yael Valencia Tapia la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestro en Ciencias con especialidad en Nutrición.

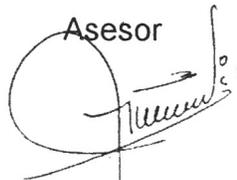


Dra. Ana María Calderón de la Barca
Directora de Tesis



Dr. Humberto González Ríos

Asesor



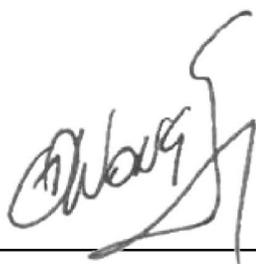
Dr. Norberto Sotelo Cruz
Asesor



M. en C. Adriana Verónica Bolaños Villar
Asesora

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en esta tesis es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor, siempre y cuando se dé el crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita del Director General del CIAD. La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, previa autorización escrita del manuscrito en cuestión, del director de tesis.



Dr. Pablo Wong González
Director General

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico otorgado para realizar mis estudios de posgrado.

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo por haberme aceptado como estudiante y ser mi casa de estudio durante estos dos años de maestría.

A mi directora de tesis, Dra. Ana María Calderón de la Barca, por su amistad, guía, paciencia y dedicación. Gracias por ser un gran ejemplo para mi formación académica e invitarme a formar parte de su equipo.

A mi comité de tesis, Dr. Humberto González Rios y Dr. Norberto Sotelo Cruz, y la M.C. Adriana Verónica Bolaños Villar, por su valiosa colaboración, disposición y experiencia en el cumplimiento de esta meta.

A los integrantes del Laboratorio de Proteínas en Nutrición, por brindarme su amistad, ayuda y asesoría en el trabajo de laboratorio y de campo.

A mis maestros y compañeros de maestría, por contribuir en mi formación profesional y personal.

A mis amigas, en especial a mi comadre Teté, por haberme apoyado y aconsejado desde el primer día que llegué a CIAD, por ser una gran amiga y confidente. A Lore, por ser mi cómplice de maestría, a Lorena, que vernos más de medio día no era suficiente, y a Kazandra y Mildren, gracias a todas por su confianza y gran amistad.

A Carlos, por su comprensión, apoyo y cariño incondicional, siempre motivándome, aconsejándome y estando a mi lado a pesar de la distancia.

A mi familia, un agradecimiento muy especial por su cariño y apoyo infinito, que continuamente me han enseñado a superarme profesional y personalmente, siempre motivándome a cumplir cada uno de mis sueños.

Con afecto, a todas las personas que de una u otra forma me ayudaron y apoyaron a este éxito.

DEDICATORIA

Con cariño y gratitud.

A mis padres, Víctor E. Valencia Valenzuela y Maribel Tapia Madrid.

A mis hermanos, Víctor David y Héctor.

A mi novio, Carlos Cabrera Contreras.

A mi asesora, Ana María Calderón de la Barca.

CONTENIDO

	Página
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE TABLAS.....	x
Resumen.....	xi
Abstract.....	xii
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	3
Enfermedad Celiaca y Diabetes Tipo 1.....	3
Susceptibilidad.....	4
Historia Natural y Riesgos de la EC y DT1 no Tratadas.....	6
Determinantes Etiológicos de EC y DT1.....	11
Antecedentes Familiares.....	13
Antecedentes Personales no Patológicos.....	14
Antecedentes Personales Patológicos.....	18
Evaluación de Riesgo de EC y DT1.....	20
Herramientas para Detección de Riesgo de EC y DT1.....	21
HIPÓTESIS.....	24
OBJETIVOS.....	24
General.....	24
Particulares.....	24
SUJETOS Y MÉTODOS.....	25
Identificación de Factores Asociados al Desarrollo de EC y DT1.....	25
Revisión Sistémica de Factores no Genéticos	25
Análisis de Factores no Genéticos en Sonorenses.....	26
Sujetos de Estudio.....	26
Cuestionario Médico Protocolizado.....	26
Identificación de Factores Genéticos en Sonorenses.....	27
Diseño del Protocolo de Tamizaje de Riesgo Elevado de EC y DT1.....	27

CONTENIDO (continuación)

	Página
Validación del Protocolo de Tamizaje.....	28
Aplicación del Protocolo de Tamizaje.....	30
Participantes.....	30
Recolección de Muestra.....	32
Extracción de ADN Genómico a Partir de Sangre Seca.....	32
Tipificación de Haplotipos.....	32
Cuantificación de Auto-anticuerpos.....	33
Análisis Estadístico.....	35
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	36
Identificación de Factores Asociados al Desarrollo de EC y DT1.....	36
Revisión Sistémica de Factores no Genéticos	36
Análisis en Niños Sonorenses.....	43
Sujetos de Estudio.....	43
Análisis de Factores no Genéticos.....	44
Diseño del Protocolo de Tamizaje de Riesgo Elevado de EC y DT1.....	58
Validación del Protocolo de Tamizaje.....	64
Aplicación del Protocolo de Tamizaje.....	68
CONCLUSIONES.....	69
REFERENCIAS.....	70
ANEXOS.....	98

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Iceberg de enfermedad celiaca.....	8
2	Historia natural de enfermedad celiaca y diabetes tipo 1.....	8
3	Evolución de diabetes tipo 1 y capacidad funcional de las células beta del páncreas.....	10
4	Progresión de individuos con predisposición genética a autoinmunidad por factores de riesgo y a enfermedad celiaca y diabetes tipo 1 por factores desencadenantes.....	13
5	Validación del protocolo de tamizaje en preescolares sonorenses con predisposición genética elevada	29
6	Validación del protocolo de tamizaje mediante la evaluación de la sensibilidad.....	30
7	Aplicación del protocolo de tamizaje y procedimiento de detección de autoinmunidad en escolares sonorenses.....	31
8	Evaluación de la sensibilidad del protocolo de tamizaje para enfermedad celiaca o diabetes tipo 1 en niños sonorenses	66

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	Iniciadores utilizados en la tipificación de haplotipos.....	33
2	Listado de principales factores no genéticos asociados al desarrollo de enfermedad celiaca y diabetes tipo 1, y características de sus estudios, identificados en la bibliografía	37
3	Características generales de los grupos de estudio.....	45
4	Antecedentes familiares de los grupos de estudio.....	46
5	Asociación de factores no genéticos con el desarrollo de enfermedad celiaca y diabetes tipo 1, y sus significancias...	48
6	Puntaje atribuido a la predisposición genética asociada a HLA DQ2-DQ8 en población sonoreNSE.....	59
7	Puntaje atribuido a los antecedentes patológicos familiares asociados al desarrollo de enfermedad celiaca y diabetes tipo 1	60
8	Puntaje atribuido a los factores no genéticos asociados al desarrollo de enfermedad celiaca y diabetes tipo 1.....	61
9	Puntajes por bloques del protocolo de tamizaje.....	61
10	Determinación de punto de corte para el protocolo de tamizaje a partir de niños controles y sanos.....	62
11	Puntajes para el protocolo de tamizaje de riesgo a desarrollar EC o DT1 en escolares sonorenses.....	62
12	Características de los participantes con anticuerpos positivos.....	64

RESUMEN

La enfermedad celiaca (EC) y la diabetes tipo 1 (DT1), con prevalencia de 1:300 a 1:100, se manifiestan principalmente de 10-14 años; comparten genética (HLA-DQ2/DQ8) y otros factores desencadenantes, así como la aparición de auto-anticuerpos antes de los 6 años. No hay un método sencillo para detectar su riesgo y evitar complicaciones. El objetivo de la tesis fue diseñar, validar y aplicar un protocolo de tamizaje de riesgo para EC o DT1, con factores genéticos y ambientales, en niños sonorenses. Se hizo revisión sistémica de publicaciones y análisis de regresión logística condicional de niños con EC y DT1, identificándose factores asociados. Para diseñar el protocolo de tamizaje, se ponderaron puntajes con las razones de momios de cada factor; se validó en preescolares y se aplicó a escolares sonorenses. Se analizaron 111 estudios sobre factores asociados; las variables que incrementaron el riesgo fueron: familiares con autoinmunidad, complicaciones en el embarazo, antecedentes patológicos y ≥ 3 ciclos antimicrobianos/año. Se asignaron puntajes a cada factor, dándole hasta 40 % a la genética, ponderando los restantes factores hasta 100 % para el mayor riesgo. Así, se diseñó la herramienta de detección y se ajustó con los datos de 44 niños con EC/DT1 y 68 niños sanos; se validó en 242 preescolares, analizando a todos aquéllos con mayor riesgo genético y se aplicó a 236 escolares. Del total de preescolares de alto riesgo genético (52), 5 fueron positivos para IgA anti-gliadinas y 4 para IgG anti-insulina. De los escolares, uno resultó con anticuerpos anti-transglutaminasa y 5 con anti-insulina. Este protocolo de tamizaje, con sensibilidad del 89 % para identificar niños con autoinmunidad, puede detectar en forma anticipada y confiable a niños con riesgo alto a desarrollar EC o DT1.

Palabras clave. Enfermedad celiaca, diabetes tipo 1, detección de riesgo, niños sonorenses.

ABSTRACT

Celiac disease (CD) and type 1 diabetes (T1D), with prevalence of 1:300 to 1:100, mainly developed at 10–14 years, share genetics (HLA-DQ2/DQ8) and environmental triggers, as well as auto-antibodies before 6 years old. There is no an useful method to identify children at risk and prevent consequences. The aim of the thesis was to design, validate, and apply a risk assessment tool for CD or T1D, considering genetic and environmental determinants for Sonoran children. Through a systematic review of publications, and a conditional logistic regression analysis in Sonoran children with CD and DT1, the main risk factors were identified. For designing the risk assessment tool, a weighted score model from the odds ratios of each factor was done. It was validated in preschool children and applied in school children from Sonora. Studies (111) were analyzed for risk factors and the main factors associated were pathological family history, pregnancy and delivery complications, medical history of associated diseases, and the use of ≥ 3 cycles per year of antimicrobials. Scores were assigned to each factor, with up to 40 % for Sonoran genetic risk, weighting the rest according to other information, with 100% as the highest risk. Thus, the assessment tool was designed and adjusted with data from 44 children with CD/DT1 and 68 healthy children; it was validated in 242 preschool children, considering the ones with high genetic risk and applied to 236 school children. Nine of 52 high genetic risk preschool children presented anti-gliadin (5) or anti-insulin (4) antibodies. One of the school children was anti-transglutaminase positive and 5 of them, presented anti-insulin antibodies. This risk assessment tool with 89 % sensitivity for the detection of autoimmunity in children, is able to predict in an early and confiable manner, children with high risk to develop CD o DT1.

Key words. Celiac disease, type 1 diabetes, risk assessment tool, risk factors, and Sonoran children.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC) y la diabetes tipo 1 (DT1) son las dos enfermedades autoinmunes más frecuentes en niños y jóvenes (Elding-Larsson et al., 2014; Kaukinen et al., 2014). Por lo general son diagnosticadas de manera tardía, aumentando la posibilidad de desarrollar complicaciones irreversibles. Esto ocurre a pesar de que tienen un periodo precursor de latencia de hasta más de 10 años, con presencia de autoanticuerpos, pero sin evidencia de daño celular (Rosen et al., 2014; Sundaram et al., 2009). Así, ambas entidades pudieran detectarse de manera temprana en este periodo prepatogénico, previniendo daño tisular y futuras complicaciones.

La EC y la DT1 también comparten predisposición genética asociada a HLA-DQ2 y DQ8. El 25 – 30 % de cualquier población presenta estos haplotipos pero solo el 1 – 3 % desarrolla estas enfermedades (Achenbach et al., 2005; Watkins et al., 2014). Las prevalencias de EC y DT1 han aumentado 4 y 2.5 veces, respectivamente, en los últimos 50 años (Hermann et al., 2003). Dicho aumento no se puede atribuir a la genética, ya que no cambia en un periodo tan corto. Por lo anterior, se ha incrementado la búsqueda de factores no genéticos que a temprana edad se asocien al desencadenamiento de EC y DT1 (Moons et al., 2012; Ventimiglia, 2012).

Por otra parte, actualmente se utilizan herramientas de evaluación de riesgo para distintas enfermedades, identificando los factores desencadenantes, a fin de detectarlas de manera temprana (Moons et al., 2012).

Para DT1 y EC no se ha desarrollado una herramienta de evaluación de riesgo, porque en los países desarrollados dan seguimiento a los niños que al nacer, presentan haplotipos de riesgo y/o tienen familiares de primer grado afectados. Este tipo de seguimiento no es posible en nuestra población, por lo que se requiere una técnica rápida y económica para detectar a los niños de alto riesgo. Así, el propósito de este estudio fue diseñar, validar y aplicar una herramienta de detección temprana en escolares sonorenses, con mayor susceptibilidad a desarrollar EC o DT1.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Enfermedad Celiaca y Diabetes Tipo 1

La EC y la DT1 comparten varias características, desde ser enfermedades autoinmunes, crónicas e irreversibles, con predisposición genética en común, hasta presentar factores determinantes de riesgo similares (Cohn et al., 2014). Así mismo, ninguna de las dos enfermedades cuenta con una prevención adecuada a pesar de sus prevalencias y del aumento en sus incidencias. Los individuos con estas enfermedades presentan un proceso de inflamación crónico o en ocasiones, intermitente, lo cual contribuye al desarrollo de lesión tisular y destrucción celular. Este proceso es mediado por una respuesta inmune anómala contra antígenos del propio organismo (Atkinson et al., 2001; Ludvigsson et al., 2013).

En cuanto a la EC, es una enfermedad sistémica inflamatoria desencadenada por la activación del sistema inmune ante la exposición a gliadinas y gluteninas del gluten dietético (Rodrigo et al., 2013). Se caracteriza por la destrucción de las células epiteliales de la mucosa intestinal y por una respuesta autoinmune contra la transglutaminasa tisular (tTG) propia. Al mismo tiempo, se liberan citocinas proinflamatorias que contribuyen al daño epitelial que ocasiona malabsorción intestinal (Ludvigsson et al., 2013).

Por su parte, la DT1 es una enfermedad metabólica que se desencadena por la activación del sistema inmune contra las células beta del páncreas, productoras de insulina. Éstas, son destruidas ocasionando una deficiencia de insulina en el organismo e incapacidad de asimilar la glucosa en sangre (Atkinson, 2012). A la DT1 no se le ha relacionado de manera concluyente algún factor desencadenante de la autoinmunidad (Watkins et al., 2014), como lo es el gluten dietético en la EC.

Con respecto a la epidemiología, la EC es la enfermedad autoinmune más común en niños y adultos jóvenes, seguida por la DT1. A nivel mundial, la EC afecta alrededor de 1:300 a 1:100 personas (Kaukinen et al., 2014; Sollid et al., 2013) y la DT1, de 1:300 a 1:200, con aproximadamente 78,000 casos diagnosticados cada año (Chiang et al., 2014; FID, 2013; Fowler, 2007), y un aumento del 21 % en los últimos 8 años (Dabelea et al., 2014).

En México, la prevalencia de EC es de aproximadamente 0.6 % (Remes-Troche et al., 2013) y la incidencia de DT1, se presenta en 6.2 de cada 100,000 nacidos vivos (FID, 2013). En población sonoreense, la presencia del genotipo que predispone el desarrollo de EC y DT1 es del 31.4 % (Ruiz-Dyck et al., 2011). En niños sonorenses menores de 14 años, la incidencia de DT1 aumentó de 1.6 a 3.6 casos por cada 100,000, del 2000 al 2005 (Enriquez-Leal et al., 2010). El aumento significativo en la prevalencia y la tasa de diagnóstico, convierten a la EC y a la DT1 en problemas de salud pública (Herold et al., 2013; Patterson et al., 2014; Rubio-Tapia, 2013).

Susceptibilidad

La EC y la DT1 son el resultado de una interacción entre factores genéticos y ambientales. Ambas enfermedades comparten predisposición genética asociada al complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (CMH II), con los

genes que codifican específicamente para los haplotipos (HLA) DR3–DQ2.5cis (DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01) o DR4–DQ8 (DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03:02) (Aronsson et al., 2015). Éstos, están localizados en la región del brazo corto del cromosoma 6p21.3 (Watkins et al., 2014). De esta forma, se ha descrito que más del 90% de los pacientes con EC o DT1 presentan el conjunto de alelos o haplotipos asociados (Sollid et al., 1989).

El 90 % de los europeos caucásicos con EC presenta HLA DR3-DQ2 (compuesto por los alelos DQB1*0201, DQA1*0501) (Araya et al., 2000; Wessels et al., 2015). Por su parte, el 50 % de individuos con DT1 de la misma población, tiene HLA DR4-DQ8 (compuesto por los alelos DQB1*302, DQA1*0301) (Aronsson et al., 2015; Notkins et al., 2001). En población sonoreense, la prevalencia de haplotipos que predisponen a EC y DT1 es del 29.7 %, similar a la de cualquier población del mundo (Mejia-Leon et al., 2015). Se ha descrito que la predisposición genética determina hasta el 40 % del riesgo a desarrollar estas enfermedades (Erlich et al., 2008; Husby et al., 2012).

En cuanto a la edad, se ha demostrado que la seroconversión a anticuerpos asociados a EC se presenta antes o de forma simultánea que los de DT1. La edad promedio de aparición de los anticuerpos asociados a EC, anti-transglutaminasa, es de 1 a 1.9 años (Namatovu et al., 2014). Mientras que la edad promedio de los relacionados con DT1, anti-islote y anti-insulina, es de los 0.7 a 6.2 años (Elding-Larsson et al., 2014). Ante la aparición de los anticuerpos asociados, la progresión al desarrollo de la enfermedad se puede presentar en cualquier etapa de la vida. Estos pueden preceder incluso 15 años al desarrollo de la enfermedad (Ziegler et al., 2013). La EC y DT1 son principalmente desarrolladas antes de los 15 años con mayor riesgo entre 10 a 14 años, en la pubertad (Diamond-Project, 2006; IDF, 2009; Muntoni et al., 2000). Por lo anterior, la identificación de individuos susceptibles debe ser previa a la adolescencia, antes de desarrollar EC o DT1, con los prescolares y escolares como grupos etarios de mayor riesgo (Lionetti et al., 2014; Steck et al., 2015).

En relación al género, se han presentado datos contradictorios. Se describe una mayor incidencia de enfermedades de tipo autoinmune en las mujeres, respecto a los hombres, la cual es hasta de 2:1 (Amur et al., 2012; Gleicher et al., 2007; Namatovu et al., 2014). Sin embargo, hay otros estudios que describen una relación indistinta del género e incluso, con una mayor tendencia en hombres (Beeson, 1994; Diamond-Project, 2006; Soltesz et al., 2007). Por lo anterior, no se puede considerar el género como un factor determinante.

La etnicidad también se ha descrito como un factor involucrado en el desarrollo de EC y DT1. Tradicionalmente se observaba una mayor prevalencia de estas enfermedades en población caucásica europea, con respecto las razas mongólica y negroide (Karvonen et al., 2000). Sin embargo, actualmente ha aumentado la incidencia de estas enfermedades en zonas donde antes se presentaban incidencias bajas, incluyendo poblaciones asiáticas y latino-americanas (Swai et al., 1993). Hoy en día, los países con mayor incidencia son Estados Unidos, India, Brasil, Finlandia, Italia y Suecia (Karvonen et al., 2000; Patterson et al., 2014). Esto podría explicarse debido a los movimientos migratorios, así como al proceso de “globalización” cultural con la adopción de dietas y estilos de vida occidentalizados (Zimmet et al., 2001), como sucede en la población mexicana.

Historia Natural y Riesgos de la EC y DT1 no Tratadas

La historia natural de la EC y la DT1 supone la presencia de susceptibilidad genética de base. Con excepción de los casos en que se desarrollan estas enfermedades a muy temprana edad, especialmente en la EC, en los demás casos, se da una evolución secuenciada. En edad temprana, aparecen autoanticuerpos de riesgo, y desde pocos meses hasta varios años después, se desarrolla la enfermedad, presentándose con manifestaciones clínicas (Aronsson et al., 2015). Esta ventana de tiempo, en un periodo prepatogénico

previa a la sintomatología, representa una oportunidad para la predicción y prevención. Una vez identificada la susceptibilidad genética y los factores que aumentan el riesgo a desarrollar la enfermedad, se puede diseñar y aplicar una herramienta de evaluación de riesgo, para detectar tempranamente ambas entidades.

La EC y la DT1 usualmente son entidades subdiagnosticadas. Se estima que aún no se diagnostica entre el 50 y 90 % de los pacientes con EC (Rosen et al., 2014), ya que se presenta con síntomas clásicos solo en menores de 3 años y posteriormente no tiene sintomatología muy específica. La proporción de casos de EC con y sin diagnóstico, es muy variable de un país a otro (1:2 en Finlandia, 1:20 en Argentina y Estados Unidos) (Bai et al., 2013). Este comportamiento epidemiológico se describe con el concepto del “iceberg celiaco”, donde los casos clásicos constituyen la punta del iceberg y los casos no clásicos, junto con los de riesgo genético o con autoinmunidad, se encuentran en la parte sumergida, como se esquematiza en la Figura 1 (Haynes et al., 2007; Ludvigsson et al., 2013; Rubio-Tapia, 2013). En la DT1 ocurre algo similar, siendo diagnosticada solo en base a manifestaciones clínicas. Esto sugiere que la mayoría de los casos de EC y DT1 no son detectados de manera temprana al no haber un tamizaje activo.

En el periodo patogénico, es decir, cuando la EC y DT1 ya están desarrolladas, se presentan manifestaciones clínicas. En esta etapa, generalmente hay daño celular y tisular muy avanzado, que conlleva complicaciones tanto agudas como crónicas, como se esquematiza en la Figura 2 (Achenbach et al., 2005; Ortega-Hernández et al., 2008). A pesar de las complicaciones derivadas del diagnóstico tardío, la detección de estas enfermedades sigue basándose solamente en la sospecha clínica.

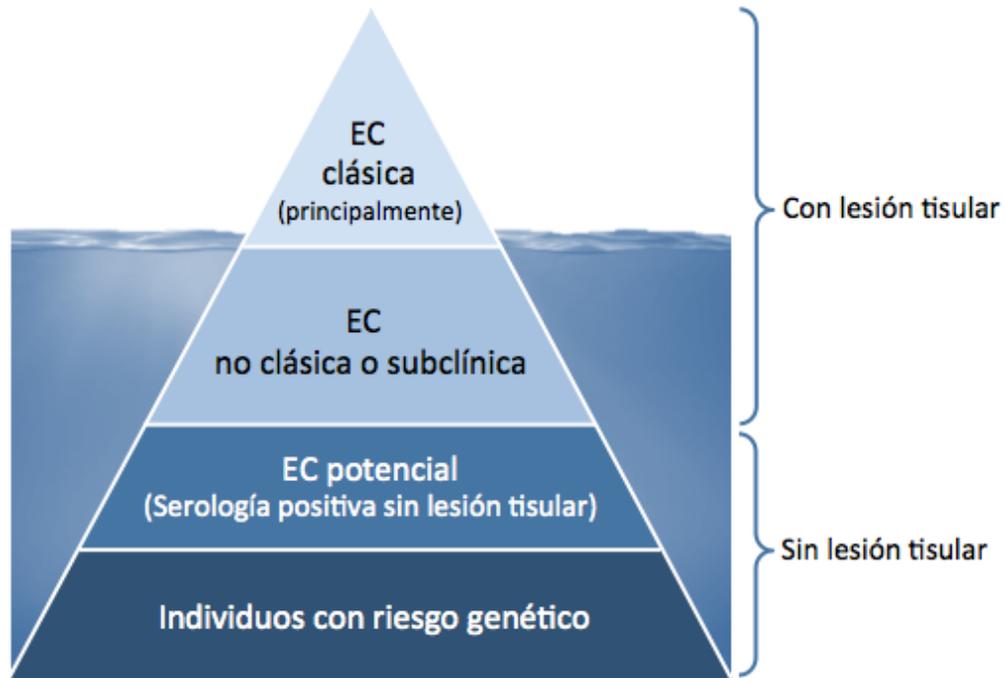


Figura 1. Iceberg de enfermedad celiaca. Adaptado de West et al. (2007) y Ludvigsson et al. (2013).

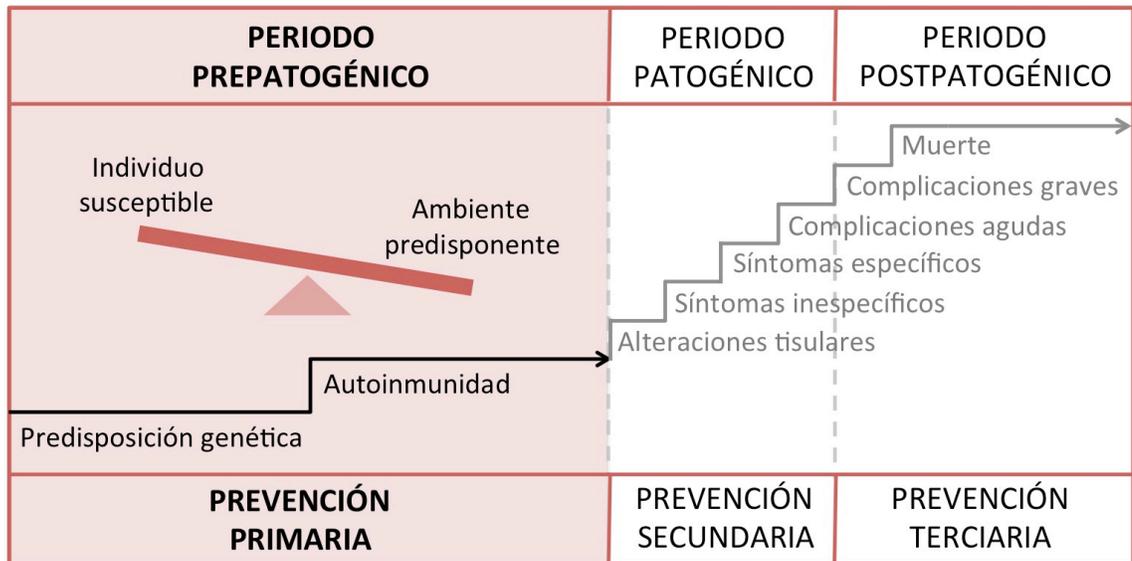


Figura 2. Historia natural de enfermedad celiaca y diabetes tipo 1. Adaptado de Achenbach et al. (2005).

Con respecto a la EC típica, su diagnóstico en niños se hace principalmente cuando se presenta sintomatología gastrointestinal, como diarrea o estreñimiento, pérdida del apetito, distensión abdominal, emaciación y retardo del crecimiento. En edades mayores, el cuadro puede ser atípico y detectarse por síntomas extra-gastrointestinales, tales como la anemia y la osteopenia (Sotelo-Cruz et al., 2013). Por lo anterior, el diagnóstico suele ser incierto y tardío, por lo que es común la presencia de complicaciones relacionadas con la malabsorción intestinal, tales como el retardo en el crecimiento y en la pubertad (Ivarsson et al., 2003; Namatovu et al., 2014).

En etapas más avanzadas de la vida, la EC se puede presentar con osteoporosis e infertilidad (Goddard et al., 2006). Una de las complicaciones a largo plazo es la asociación con enfermedades malignas, como linfoma y adenocarcinoma del intestino delgado. Estas complicaciones se podrían evitar con una detección oportuna, iniciando tratamiento temprano mediante una dieta libre de gluten (Bai et al., 2007; Lewis et al., 2014).

Por su parte, la DT1 generalmente presenta síntomas y signos más específicos que la EC, principalmente polidipsia, poliuria, polifagia y bajo peso (ADA, 2013; Elding-Larsson et al., 2014). Sin embargo, muchas veces estos síntomas suelen ser menospreciados y además, la mayoría de los individuos con DT1 inician con manifestaciones agudas, como cetoacidosis diabética, crisis hiperglucémicas e infecciones (Avdal et al., 2014; Crume et al., 2014). De tal manera, estos pacientes son generalmente diagnosticados en los servicios de urgencias.

Al momento de presentarse manifestaciones clínicas en la DT1, la destrucción de células beta del páncreas es ya del 80 al 95 % (Atkinson, 2012; Klinke, 2008). Esto dificulta el control glucémico para el tratamiento y aumenta las complicaciones a largo plazo (Elding-Larsson et al., 2014). Cuando no se logra el control glucémico, pueden desarrollarse complicaciones microvasculares como nefropatía, retinopatía y neuropatía, o macrovasculares, como infarto del

miocardio, enfermedad vascular periférica y evento vascular cerebral (Melendez-Ramirez et al., 2010). Las células beta no se regeneran, por lo que el tratamiento de insulina es de por vida. Así, la capacidad residual de células beta sería mayor si la DT1 es tratada en etapas tempranas de la enfermedad, como se esquematiza en la Figura 3.

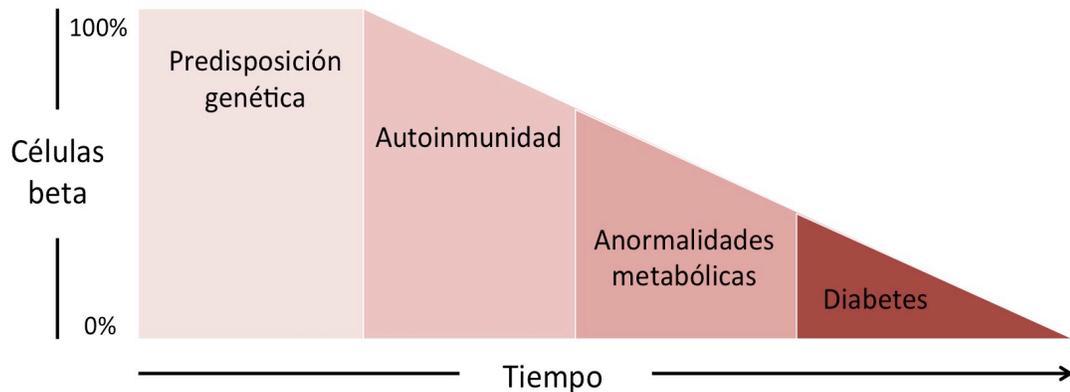


Figura 3. Evolución de diabetes tipo 1 y capacidad funcional de las células beta del páncreas. Adaptado de Atkinson (2012).

Los individuos con susceptibilidad genética para EC y DT1, tienen alta probabilidad de presentar una seroconversión a autoanticuerpos asociados, y la presencia de algunos factores ambientales puede desencadenar este proceso. La progresión a desarrollar estas enfermedades depende de la presencia de estos factores ambientales y la persistencia de la autoinmunidad. A pesar de esto, el criterio diagnóstico no considera la historia natural de estas enfermedades y sigue basándose en la presencia de manifestaciones clínicas (Sosenko et al., 2015).

Así, en el periodo previo al desarrollo de la enfermedad, se podrían identificar a aquellos individuos con susceptibilidad genética y presencia de factores desencadenantes asociados, considerándose individuos de riesgo. Esto constituye una oportunidad de detección temprana para EC y DT1.

Determinantes Etiológicos de EC y DT1

Hay estudios de seguimiento, tanto en población abierta, como en gemelos idénticos, que muestran la importancia de los factores exógenos, en conjunto con una predisposición genética, para el desarrollo de autoinmunidad en EC y DT1 (Akerblom et al., 2005; Elding-Larsson et al., 2014; Roll et al., 1996). Así, se han propuesto varias hipótesis donde se explica cómo los cambios de factores ambientales en etapas tempranas se presentan como determinantes etiológicos importantes para enfermedades autoinmunes.

En el 2005, Knip y colaboradores propusieron la hipótesis de “factor desencadenante-estimulante”. Esto es, se necesita susceptibilidad genética con un desencadenante ambiental para desarrollar la enfermedad; entre otros pueden ser infecciones por virus o la introducción de la leche de vaca en edades tempranas (Knip et al., 2005). Asimismo, Gale (2005) describe factores ambientales como embarazos en mayores de 35 años, complicaciones en el embarazo, cesárea, sobrepeso, infecciones y dieta, que tienen influencia sobre una progresión patológica rápida. Además, se ha puntualizado que estos factores afectan la microbiota intestinal en edades tempranas de la vida, la cual se ha asociado en los últimos años con el desencadenamiento de autoinmunidad (Akerblom et al., 2005; Gale, 2005; Kempainen et al., 2015; Kostic et al., 2015).

Kolb y colaboradores (1994), propusieron que las medidas excesivas de higiene en las sociedades industrializadas, son la causa del incremento de la incidencia de enfermedades autoinmunes. En su “hipótesis de la higiene” se argumenta que la prevalencia de enfermedades autoinmunes se debe a la disminución en la incidencia de enfermedades infecciosas (Kolb et al., 1994). Se ha descrito que los parásitos y microorganismos intestinales beneficiosos estimulan el sistema inmune, y su exposición en edades tempranas protege contra enfermedades autoinmunes (Bjorksten, 2009; Gale, 2002; Okada et al., 2010).

En su “hipótesis de aceleración”, Wilkin (2001) propone que la ganancia de peso causa mayor resistencia a la insulina, y los niveles altos de glucosa aceleran la destrucción de células beta del páncreas. Así mismo, en el 2006, Dahlquist describe la “hipótesis de sobrecarga”, donde varios factores ambientales pueden acelerar el proceso autoinmune, mediante una sobrecarga en las células beta, conllevando la destrucción de las mismas. Entre estos factores se encuentran la resistencia a la insulina por acumulación excesiva de grasa, y el rápido crecimiento y desarrollo en etapas tempranas de la vida. Así también, se han descrito el estrés físico, como en procesos infecciosos, o el estrés psicológico como factores aceleradores de la autoinmunidad (Dahlquist et al., 2006).

Los determinantes etiológicos que propician el desarrollo de EC y DT1 no han sido definidos de manera concluyente. Así mismo, la diferencia en incidencia entre distintas poblaciones que tienen similar prevalencia de autoinmunidad, sugieren que el entorno del individuo durante su crecimiento, juega un papel importante en el desarrollo de estas enfermedades. Así, los factores determinantes pudieran variar entre las diferentes poblaciones.

Además, diversos artículos han categorizado los determinantes etiológicos en factores de riesgo y de desencadenamiento (Achenbach et al., 2005). Un individuo con susceptibilidad genética puede presentar factores de riesgo que propicien el desarrollo de autoinmunidad, entre ellos, los factores prenatales, perinatales y postnatales. Una vez que se presentan auto-anticuerpos, pueden pasar años antes de desarrollarse EC o DT1, por lo que se ha asociado la presencia de factores desencadenantes, o también llamados aceleradores, que favorecen su proceso, los cuales se presentan durante la infancia (Figura 4). De esta forma, se pueden valorar factores de riesgo en una edad temprana y la presencia de factores desencadenantes en individuos con autoinmunidad para determinar su susceptibilidad.

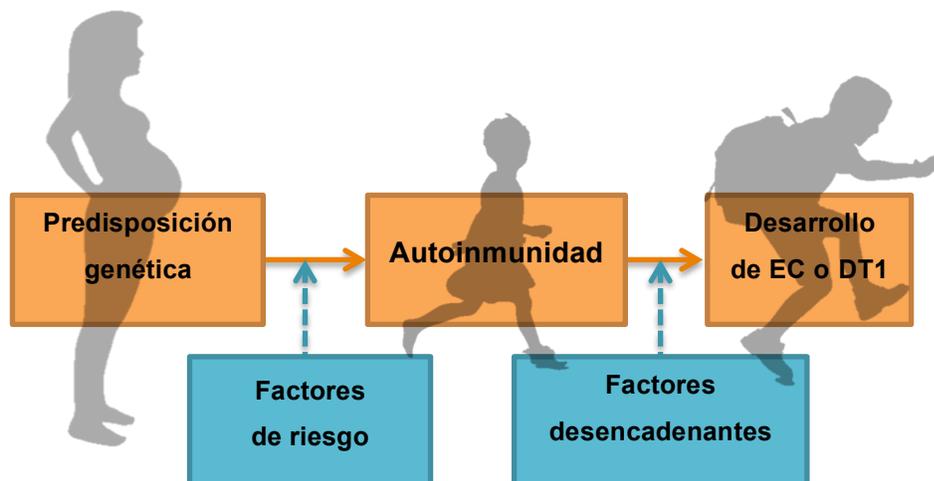


Figura 4. Progresión de individuos con predisposición genética a autoinmunidad por factores de riesgo y a enfermedad celiaca o diabetes tipo 1 por factores desencadenantes.

Antecedentes Familiares

El riesgo de EC y DT1 se incrementa en individuos que tienen algún miembro de la familia con estas enfermedades (Bai et al., 2007; Elding-Larsson et al., 2014; Rubio-Tapia, 2013). Dichos individuos constituyen un grupo de riesgo elevado con una prevalencia en EC que puede aumentar hasta el 20 % con familiares de primer grado y 10 % de segundo grado (Bourgey et al., 2007; Wessels et al., 2015). Si un individuo tiene DT1, el riesgo de que un hermano la presente es de 4.1 % (Harjutsalo et al., 2010) y el riesgo aumenta en un 7.8 % si el familiar es el padre (El-Hashimy et al., 1995; Harjutsalo et al., 2006). Así mismo, los miembros de las familias que tienen más de un individuo ya identificado con EC o DT1, o presentan alguna otra enfermedad asociada, se encuentran aún en mayor riesgo (Parkkola et al., 2013; Rubio-Tapia, 2013).

Antecedentes Personales no Patológicos

Entre los factores no genéticos asociados en el desarrollo de autoinmunidad y evolución a EC y DT1, se han considerado factores pre-, peri-, postnatales y de la infancia. Estos a su vez los han asociado con un desequilibrio en la microbiota intestinal, es decir, una disbiosis. La microbiota intestinal tiene función sobre procesos fisiológicos en las primeras etapas de la vida, incluyendo desarrollo y crecimiento, degradación de componentes dietarios y metabolismo lipídico. En el intestino, los microorganismos comensales previenen la colonización por microorganismos patógenos. Éstos, también intervienen en la angiogénesis, homeostasis y diferenciación de células T, así como la estimulación de la inmunidad innata y adaptativa. Así, la microbiota intestinal juega un papel importante en el sistema inmune del organismo.

La disbiosis en la microbiota intestinal puede ser inducida por factores exógenos mediante un proceso inflamatorio que separa las uniones estrechas entre las células del epitelio intestinal, alterando la barrera que conforman. De esta forma, diferentes moléculas pueden atravesar esta barrera desencadenando respuestas inmunes contra ellas y eventualmente contra moléculas propias, como sucede en la EC o DT1 (Vaarala, 2012). La composición microbiana se desarrolla durante las primeras etapas de la infancia y puede ser modificada a lo largo de la vida. Así, la relación entre disbiosis y autoinmunidad se puede desencadenar por varios factores ambientales (Dunne et al., 2014; Purchiaroni et al., 2013).

Los factores prenatales influyen de manera importante en la evolución del embarazo y parto. En los últimos años, la obesidad y edad materna mayor a 35 años se han descrito como determinantes importantes en el desarrollo de diversas enfermedades. En el 2010, se realizó un análisis de 30 estudios sobre la edad materna en el embarazo, donde se describe un aumento del 5 % de riesgo de autoinmunidad por embarazos en mayores de 35 años (Cardwell et

al., 2010). También se ha asociado a un alto índice de masa corporal (IMC) materna en el embarazo con la autoinmunidad de células beta (Rasmussen et al., 2009; Tarantal et al., 2014). Además, el consumo de alcohol o tabaco durante el embarazo, infecciones inespecíficas y el uso de antibióticos, pueden contribuir al desarrollo de complicaciones, tales como hipertensión, diabetes gestacional y preeclampsia. Así, suscitando cesáreas y partos prematuros que están relacionados con el desarrollo de enfermedades autoinmunes (Adlercreutz et al., 2015; Andrén-Aronsson et al., 2013).

Con respecto a los factores perinatales, se han asociado principalmente al desarrollo de EC y DT1 en menores de 5 años (Algert et al., 2009; "Infections and vaccinations as risk factors for childhood type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicentre case-control investigation. EURODIAB Substudy 2 Study Group," 2000; Stene et al., 2004). Por otro lado, hay datos contradictorios de su asociación con edades entre 5 a 14 años y no se ha encontrado su relación en mayores de 15 años (Algert et al., 2009; Harjutsalo et al., 2010). La influencia de los factores perinatales en el desarrollo de EC y DT1 en edad escolar, no ha sido concluyente. Sin embargo, se ha descrito la importancia en la presencia de estos factores con el desarrollo de enfermedades autoinmunes en cualquier edad (Purchiaroni et al., 2013).

Entre los factores perinatales, están las complicaciones durante el parto, como la presentación de nalgas o parto asistido por fórceps, el nacimiento por cesárea e infecciones neonatales. Incluso, se asocia a recién nacidos de pretérmino con resistencia a la insulina (Wang et al., 2014). Además, un alto peso al nacimiento se ha relacionado con EC y DT1 (Harder et al., 2009). También, un análisis de 29 estudios reveló que los niños nacidos con más de 3.5 kg tienen 6 % mayor riesgo a desarrollar DT1, y aquellos con más de 4 kg tienen 10 % mayor riesgo (Cardwell et al., 2010). Existen estudios contradictorios con estas asociaciones por lo que su influencia en el desarrollo

de EC y DT1 aún sigue en estudio (Arkkola et al., 2011; Elding-Larsson et al., 2014).

En cuanto al tipo de nacimiento, las cesáreas se han asociado a un 20 % más de riesgo a desarrollar enfermedades autoinmunes (Adlercreutz et al., 2015; Cardwell et al., 2008). Las cesáreas se relacionan a una mayor disbiosis, ya que se desarrolla una menor diversidad de comunidades bacterianas por falta de exposición a la microflora materna al atravesar el tracto vaginal materno (Bonifacio et al., 2011; Cardwell et al., 2008; Reilly et al., 2014; Sorkio et al., 2010). En los últimos 30 años, ha aumentado significativamente la tasa de partos por cesárea (Althabe et al., 2006) y un estudio en Estados Unidos reveló que el 94.1 % de los partos presentan algún tipo de complicación (Elixhauser, 2008). En México las cesáreas han aumentado en 50.3 % en los últimos doce años, dejando al país como primero a nivel mundial (Romero-Martínez et al., 2013). En la población sonoreense, la proporción de cesáreas aumentó de 32 % a 38 % entre 2007 y 2013 (Beltrán-Sauceda, 2013).

Así también, la alimentación en el primer año de vida, la lactancia materna y la introducción de alimentos, se han descrito como determinantes etiológicos para el desencadenamiento de la autoinmunidad. La lactancia materna favorece la maduración del sistema inmune, la colonización del intestino del recién nacido por bifidobacterias y el estímulo del desarrollo del sistema para respuestas inmunológicas frente a alérgenos y patógenos. Por lo anterior, se recomienda una lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida y después debe complementarse con otros alimentos hasta los dos años (Crume et al., 2014; Frederiksen et al., 2013).

En la introducción de alimentos, la exposición a cereales en los primeros 3 meses de vida o hasta después del séptimo mes aumenta el riesgo de EC y DT1. En edades tempranas, la barrera epitelial del intestino no está bien

desarrollada por lo que las prolaminas, que son proteínas de cereales, pueden atravesarla y ser reconocidas por células presentadoras de antígeno.

Cuando se inician los alimentos con gluten después de los 7 meses, tienden a ser introducidos en mayores cantidades, lo cual puede ser suficiente para iniciar la respuesta autoinmune (Chmiel et al., 2014; Frederiksen et al., 2013; Guandalini, 2014; Stordal et al., 2013). Así también, la introducción de leche de vaca, en los primeros 3 meses de vida, se ha asociado con el desarrollo y progresión de DT1 en individuos con predisposición genética (Elenberg et al., 2014; Hummel et al., 2014; Lamb et al., 2015; Virtanen et al., 2000).

Los factores determinantes que ocurren durante la infancia tienen un papel importante en la evolución de pacientes susceptibles con autoinmunidad para su desarrollo a EC o DT1. Son también llamados factores aceleradores, pero incluso hay factores que pueden prevenir o retardar el desarrollo de estas enfermedades, llamados protectores. Entre ellos están, el crecimiento y desarrollo durante la infancia, la presencia de infecciones por virus o el uso de antibióticos de manera recurrente por infecciones inespecíficas, otras enfermedades autoinmunes, así como el estado anímico del individuo. La determinación de estos factores en presencia de autoinmunidad, determinan el progreso de la enfermedad, lo cual permite la identificación de individuos con mayor susceptibilidad a desarrollar EC o DT1.

El crecimiento y desarrollo durante la infancia se asocian al desarrollo de la autoinmunidad. Algunos autores proponen que un aumento no adecuado en el peso es responsable del incremento en la incidencia de DT1 (Dahlquist, 2006; Islam et al., 2014; Wilkin, 2001, 2012). Un análisis de 9 estudios describió que el aumento en el IMC, desde 1 hasta los 12 años, puede aumentar el riesgo de desarrollar DT1 (Verbeeten et al., 2011). Otros estudios describen que un aumento en la estatura e IMC pueden influir (Hyppönen et al., 2000; Knip et al.,

2008) y que incluso, éstas pueden acelerar el proceso de desarrollo de DT1 y presentarse en edades más tempranas (Knerr et al., 2005).

En México, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en menores de cinco años ha incrementado en los últimos años. Este ascenso se registra en mayor porcentaje en la región norte del país que alcanzó una prevalencia de 12 % en 2012 (Romero-Martínez et al., 2013). Sin embargo, existen otros estudios que contradicen esta hipótesis de aceleración, describiendo que el aumento de peso o estatura no implica riesgo en el desarrollo de esta enfermedad (Kaminski et al., 2013; Kuchlbauer et al., 2013; Lamb et al., 2009; Winkler et al., 2012).

En cuanto al estado psicológico del individuo, se ha asociado al estrés con la autoinmunidad. Éste, puede acelerar el tiempo de inicio de DT1 y contribuir a la inducción o progresión de autoinmunidad. Esto, a razón de que puede incrementar la resistencia a la insulina, inmunocomprometer al organismo u ocasionar un efecto patológico en las células beta del páncreas (Carlsson et al., 2014; Dahlquist, 2006; Sepa et al., 2006).

Antecedentes Personales Patológicos

Varios estudios han sugerido la asociación de diferentes patologías como desencadenantes de EC y DT1. La DT1 es la enfermedad autoinmune más común que precede a EC en un 8 % (Guandalini, 2014). También, se les ha asociado con enfermedades citogenéticas como trisomía 21 (en un 12 %), síndrome de Turner y de Williams. Otras enfermedades relacionadas son la enfermedad tiroidea autoinmune (en un 5 %), colitis linfocítica (de 15 a 27 %), hepatitis autoinmune, artritis reumatoide, vitiligo y síndrome de Sjögren (Bai et al., 2013; Freeman, 2010).

A algunas enfermedades de tipo infecciosas, tanto virales como bacterianas, se les ha asociado con el desencadenamiento de EC y DT1 (Kondrashova et al., 2014). Esto se puede explicar en la EC con la similitud que existe entre el antígeno bacteriano o viral y los péptidos inmunogénicos de las gliadinas que podrían provocar una reacción similar. Así mismo, las infecciones gastrointestinales perturban de manera transitoria la permeabilidad intestinal, lo cual facilita el paso de proteínas del gluten en la mucosa intestinal, favoreciendo la inmunogenicidad. También se ha descrito que puede ser debido a la sobreestimulación del sistema inmune, secundaria a una infección con producción de citocinas inflamatorias TNF- α , INF- γ o IL-15 (Nokoff et al., 2013; Patelarou et al., 2012; Spagnuolo et al., 2013).

Un estudio realizado en Suecia mostró que el principal factor de riesgo para la aparición de enfermedades autoinmunes fue la exposición a infecciones durante la etapa neonatal (Nokoff y Rewers, 2013). Yeung et al. (2011), realizaron un meta-análisis de 24 estudios diferentes y encontraron una asociación significativa de enterovirus con el desarrollo de autoanticuerpos relacionados a DT1. Otros estudios han descrito que los niños que padecieron 3 o más episodios infecciosos antes de los 6 meses de edad tenían mayor riesgo de desarrollar EC y DT1 antes de los 2 años (Guandalini, 2014). Entre las infecciones asociadas a EC y DT1, están el rotavirus, rubeola, *Cocksakie B*, *Vibrio cholerae*, *E. coli*, infecciones por *Campylobacter jejuni*, y *Giardia lamblia* (Dotta et al., 2014; Kverka et al., 2013; Yeung et al., 2011; Zipris, 2013).

En forma opuesta a la antes descrita, hay algunos agentes infecciosos que se presentan como protectores sobre el desarrollo de la EC y DT1 en razón a la hipótesis de la higiene (Achenbach et al., 2005; Tracy et al., 2010). En el 2009, Cooke describió que algunas infecciones podrían inhibir el desarrollo de DT1 y que la reducción de su exposición en los últimos 60 años, ha aumentado la incidencia de enfermedades autoinmunes (Cooke, 2009). Se han realizado estudios en ratones tipo NOD, que demuestran aumento en la incidencia de

DT1 en un ambiente libre de microorganismos. El papel protector de estas infecciones frente al desarrollo de la EC y DT1 sigue en estudio.

Las infecciones son el principal problema de salud en niños pequeños y se puede suponer que aumenta el uso de antimicrobianos en esta etapa de la vida. En el estudio de Mejía-León et al. (2014) en niños sonorenses, se encontró que el número de ciclos de tratamientos antimicrobianos por año, previos al diagnóstico de DT1, fue significativamente mayor ($p = 0.043$) en los casos de DT1 con respecto al grupo control. Así también, en Holanda se encontró una mayor prevalencia en el uso de antimicrobianos en niños antes de desarrollar DT1 ($p < 0.001$) (Fazeli-Farsani et al., 2014). Esto se ha explicado a razón de que se conoce que uno de los efectos secundarios de los antimicrobianos es la modificación de la microbiota (Abela et al., 2013; Brugman et al., 2006; Mejía-León et al., 2014). Sin embargo, se realizó un estudio a nivel nacional en Dinamarca, en el cual no se encontró una relación entre el número de ciclos de tratamiento antimicrobiano y el desarrollo de DT1 (Hviid et al., 2009).

Evaluación de Riesgo de EC y DT1

En los últimos años, ha aumentado el uso de herramientas de evaluación de riesgo para determinadas enfermedades, con un aumento significativo en la detección temprana y la disminución de complicaciones. Estas herramientas proporcionan estimaciones de probabilidades de condiciones patológicas y son desarrolladas para guiar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones con respecto al manejo de los individuos en su evaluación de riesgo. Así mismo, estas herramientas permiten la identificación de riesgos a la salud en los estilos de vida de los individuos y así, la posibilidad de cambio en su comportamiento para disminuir el riesgo (Moons et al., 2012).

Algunos autores han discutido la sensibilidad que estos tipos de estudios pueden presentar en predicción clínica. Esto también ha llevado a que más estudios de predicción de riesgo involucren modelos multivariantes, incluyendo aspectos genéticos, ambientales y patológicos, de manera conjunta. Esto, con el fin de fortalecer los estudios de predicción de riesgo (Moons et al., 2012).

El desarrollo de un modelo de predicción multivariable requiere la identificación de los determinantes de riesgo que destaquen en un conjunto preseleccionado, basados en evidencia científica-estadística. Se realiza una asignación de los pesos relativos de cada predictor en una puntuación de riesgo combinado. Así mismo, la estimación de rendimiento predictivo del modelo incluye su calibración, la discriminación y las propiedades de clasificación. La evaluación de su sensibilidad como modelo predictivo se realiza mediante una validación por análisis del impacto como determinante de riesgo (Moons et al., 2012).

Las herramientas de valoración de riesgo tienen el objetivo de mejorar y estandarizar las decisiones tomadas en la atención clínica. Además, en la atención primaria, ayudan en la estandarización de selección de primera línea de individuos con mayor riesgo y de esta manera, detectar de manera oportuna enfermedades específicas (Johnson et al., 2002). Así, tienen el potencial de disminuir la incidencia y complicaciones de enfermedades crónicas.

Herramientas para Detección de Riesgo de EC y DT1

En los últimos años, la detección primaria basada en la evaluación de riesgos, ha sido enfocada principalmente a enfermedades crónico-degenerativas y cáncer (Moons et al., 2012). Los modelos de predicción más conocidos son el de Framingham (Sullivan et al., 2004), SCORE (Conroy et al., 2003) y EUROSCORE (Nashef et al., 1999). Éstos, han podido identificar individuos de

alto riesgo e intervenir en los factores de riesgo predisponentes para dichas enfermedades. La finalidad de los modelos de preicción no es sustituir el razonamiento cualitativo de profesionales de la salud, sino más bien, complementar el razonamiento y la toma de decisiones, proporcionando probabilidades estimadas de manera más objetiva (Moons et al., 2012)

Con respecto a EC y DT1, se han propuesto guías algorítmicas de diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, estas guías se basan en la sospecha clínica, etapa en que las enfermedades se encuentran en un periodo avanzado con daño celular irreversible (ADA, 2013). Así mismo, se han realizado varios estudios longitudinales de EC y DT1, como TEDDY, TrialNet (Sosenko et al., 2011), DAISY (Cardwell et al., 2010), Lancashire & Cumbria (Marshall et al., 2004), PANDA (Carmichael et al., 2003), DiaMond (Karvonen et al., 2000) y BABY-DIAB (Roll et al., 1996). Estos estudios proponen modelos de seguimiento desde el nacimiento, de niños con predisposición genética y/o familiares con las enfermedades.

La necesidad de una prevención primaria viable para cualquier población en la identificación de individuos con susceptibilidad a desarrollar EC y DT1 ha aumentado. Por esto, se han diseñado y probado algunas herramientas de evaluación de riesgos. Rosen et al. (2011), diseñaron un cuestionario de determinantes de riesgo para EC para adolescentes en Suecia. No encontraron asociación entre los factores estudiados y los individuos con o sin sintomatología, sin diagnóstico. Tampoco encontraron relación con individuos que se presentaban asintomáticos con el desarrollo de la enfermedad. Una limitante importante del estudio es que no consideró la predisposición genética como determinante de riesgo, por lo que la asociación de diagnóstico no fue significativa (Rosen et al., 2011).

Sosenko et al. (2008), diseñaron un cuestionario con puntaje llamado DPT-1 para niños escolares en Estados Unidos con familiares con DT1. El cuestionario

se basó en el estudio de autoanticuerpos, datos personales, pruebas de tolerancia a la glucosa y de péptido C de insulina. Sin embargo, los resultados no evidenciaron de manera significativa el riesgo a desarrollar DT1. Cabe destacar, que en este estudio tampoco se tomó en cuenta la predisposición genética como factor determinante de riesgo y primer filtro. Además, los costos económicos de las pruebas fueron altos (Sosenko et al., 2008).

En Italia, en el 2001, se describieron recomendaciones de tamizaje para el riesgo de DT1, en las cuales se valora la susceptibilidad en individuos sanos con familiares de primer grado con DT1. Éstas, se basan en la identificación de autoanticuerpos específicos para DT1 y pruebas de tolerancia oral a la glucosa. Los estudios preliminares de estas guías sugirieron que la detección temprana de anticuerpos en individuos de población abierta pudiera retrasar el proceso de desarrollo a DT1 (Bingley et al., 2001). Sin embargo, el costo involucrado para llevar a cabo estas recomendaciones en poblaciones en desarrollo, rebasa sus capacidades económicas.

A pesar de la alta incidencia y las complicaciones de EC y DT1, ningún estudio ha propuesto una evaluación de determinantes de riesgo que pueda proveer una herramienta rápida y económica para la selección de primera línea de EC y DT1 en individuos con edad de riesgo, para nuestra población.

La aplicación de una herramienta de tamizaje para detección de riesgo de EC y DT1 ayudará a seleccionar a aquellos niños con mayor riesgo a desarrollarla, ya sea para fines de investigación o para población abierta. De esta manera, se identificarán de manera oportuna y se les proporcionará seguimiento y se podrán diseñar recomendaciones para prevenir o retardar el desarrollo de la enfermedad. Además, la detección será en una etapa temprana, donde se conservará una mayor capacidad del páncreas y el control glicémico de los pacientes se facilitará. Así mismo, se evitarán manifestaciones agudas y se disminuirán complicaciones graves, previniendo consecuencias a largo plazo.

HIPÓTESIS

El diseño y la aplicación de un protocolo de tamizaje, que considere factores genéticos y ambientales, permitirá la detección temprana de niños con mayor riesgo de EC y DT1.

OBJETIVOS

General

Diseñar, validar y aplicar un protocolo de tamizaje para la detección de mayor riesgo de EC y DT1, que considere factores genéticos y ambientales en niños sonorenses.

Particulares

1. Identificar en la bibliografía, factores genéticos y ambientales con mayor asociación en el desarrollo de EC y DT1 en general y para sonorenses en particular; diseñar un protocolo de tamizaje para detección de riesgo elevado de EC y DT1, ajustándolo con los casos de niños diagnosticados.
2. Validar el protocolo de tamizaje en un grupo de niños preescolares sonorenses con predisposición genética elevada para EC y DT1.
3. Aplicar el protocolo de tamizaje a escolares sonorenses para detectar aquellos con mayor susceptibilidad a desarrollar EC y DT1, evaluando la sensibilidad mediante el análisis de auto-anticuerpos y la prevalencia esperada.

SUJETOS Y MÉTODOS

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD, A.C), y por el Departamento de Enseñanza e Investigación del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

Identificación de Factores Asociados al Desarrollo de EC y DT1

Revisión Sistemática de Factores no Genéticos

La revisión sistemática de las variables se llevó a cabo de acuerdo a la guía de revisión de estudios observacionales en epidemiología, MOOSE (Stroup et al., 2000). Esta guía fue desarrollada para proporcionar pautas uniformes para la realización de revisiones sistemáticas de estudios observacionales, con el fin de aumentar la calidad y síntesis de bibliografía científica.

Primero, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas *PubMed*, *MEDLINE*, *Embase* y *Google Scholar* en el periodo de enero del 2014 a marzo del 2015. Se utilizaron los términos: “enfermedad celiaca”, “celiaquía”, “diabetes tipo 1” y “diabetes mellitus insulino-dependiente” en combinación con “factores ambientales”, “determinantes”, “riesgo”, “estudio de seguimiento” y/o “meta-análisis”. La búsqueda se limitó a estudios en inglés o español, y en humanos.

Así mismo, se realizó una búsqueda de las obras citadas de los estudios identificados. Para ser elegibles, los estudios tenían que cumplir los siguientes criterios de inclusión: 1) ser un informe original, de seguimiento o meta-análisis de estudios originales sobre la asociación de factores ambientales y el desarrollo de EC o DT1 en la niñez. 2) estimar la razón de momios (RM) con un intervalo de confianza (IC) del 95 % para los factores ambientales que se han asociado al desencadenamiento de EC/DT1.

Análisis de Factores no Genéticos en Sonorenses

Sujetos de estudio. Se diseñó un estudio de cohorte retrospectivo, y se invitaron a participar pacientes de hasta 17 años de edad con EC o DT1 del HIES y de la Clínica IMSS No. 14. Los criterios de inclusión fueron: ser diagnosticados con EC o DT1 y cuyos padres firmaran una carta de consentimiento informado. Los asignados al grupo testigo fueron niños sonorenses sanos, con predisposición genética, de la misma edad y nivel socioeconómico que los pacientes. A ambos grupos se les aplicó un cuestionario médico protocolizado.

Cuestionario médico protocolizado. La información analizada de ambos grupos fue recolectada mediante un cuestionario médico protocolizado. Este cuestionario consistió en una ficha de identidad, datos de antecedentes heredofamiliares, personales no patológicos y patológicos (Anexo 1). Las variables fueron recopiladas en una base de datos donde se categorizaron.

Se revisaron factores pre-, peri-, neo- y postnatales, tales como la edad materna al embarazo (menor o mayor a 35 años), aumento de peso de la madre durante el embarazo (menor o mayor a 15 kg), tipo de parto (vaginal o cesárea) y semanas de gestación (prematuro o postmaduro). Además, se consideraron los regímenes de alimentación, como lactancia materna (cero,

menor de 3 meses o menor de 6 meses) o con fórmula, introducción de alimentos ($< 0 \geq 4$ meses), introducción de leche de vaca ($< 0 \geq 10$ meses) e introducción de cereales (≤ 3 o ≥ 7 meses). Asimismo, se categorizaron en positivo o negativo, al resto de las variables en estudio. Las maternas fueron: (tabaquismo, alcoholismo, exposición a radiación, mayor de 3 ciclos de antimicrobianos al año y complicaciones durante el embarazo. Las referentes a los niños fueron: peso al nacer $\geq 4,000$ g, trastornos del desarrollo y crecimiento durante la infancia, uso de ≥ 3 ciclos antimicrobianos al año, alergias medicamentosas y alimentarias). Otras variables consideradas fueron: guardería, servicios básicos en casa, mascotas y plagas

Identificación de Factores Genéticos en Sonorenses

Los factores de riesgo genético en población sonorense fueron identificados por Mejía-León et al. (2015), mediante un gradiente de riesgo. En base a la presencia de los haplotipos o combinaciones de alelos y sus proporciones, se clasificó el riesgo a desarrollar EC/DT1 en leve, moderado o elevado.

Diseño del Protocolo de Tamizaje de Riesgo Elevado de EC/DT1

Se diseñó el protocolo considerando predisposición genética, antecedentes heredofamiliares y antecedentes familiares no patológicos y patológicos. Esto, a partir de la revisión bibliográfica sistemática y el análisis de niños con las enfermedades activas. De acuerdo a diferentes autores, el riesgo asociado a predisposición genética confiere hasta el 40 % del riesgo total a desarrollar estas enfermedades (Erich et al., 2008). En base al riesgo asociado y a las proporciones del gradiente genético en población sonorense, se clasificó en elevado, moderado o leve, en presencia de determinado haplotipo o combinación de alelos.

El puntaje para cada factor no genético, se obtuvo con la media de las RM para cada una de las variables (\bar{x}_i) asociadas a EC/DT1. La suma de todas las medias ($\Sigma\bar{x}$) representa el 100% de la ponderación de puntajes. Así, se determinó la ponderación de estos puntajes para cada variable con un modelo de proporcionalidad inversa, descrita con la siguiente fórmula:

$$\text{Puntaje} = \frac{(\bar{x}_i)(40)}{(\Sigma\bar{x})} \quad (1)$$

donde \bar{x}_i representa la media de las RM de las variables y $\Sigma\bar{x}$, la suma de todas las medias. La constante ($k = 40$) son los puntos destinados para los factores.

Validación del Protocolo de Tamizaje en Preescolares

Para probar la validez del protocolo de tamizaje como modelo predictivo, se invitó a preescolares sonorenses de jardines de niños públicos. De los jardines de niños, “Emma Estupiñán Sotelo” y “Nueva Creación”, se obtuvieron 242 consentimientos informados de padres o responsables de los niños. Se identificaron aquellos con riesgo genético elevado, por análisis de haplotipos. Se les realizaron análisis de los anticuerpos IgA anti-gliadinas, IgA anti-transglutaminasa e IgG anti-insulina. Así mismo, a todos aquellos con riesgo elevado, con o sin autoinmunidad, se les aplicó el protocolo de tamizaje para determinar sus riesgos a desarrollar EC o DT1, como se muestra en la Figura 5.

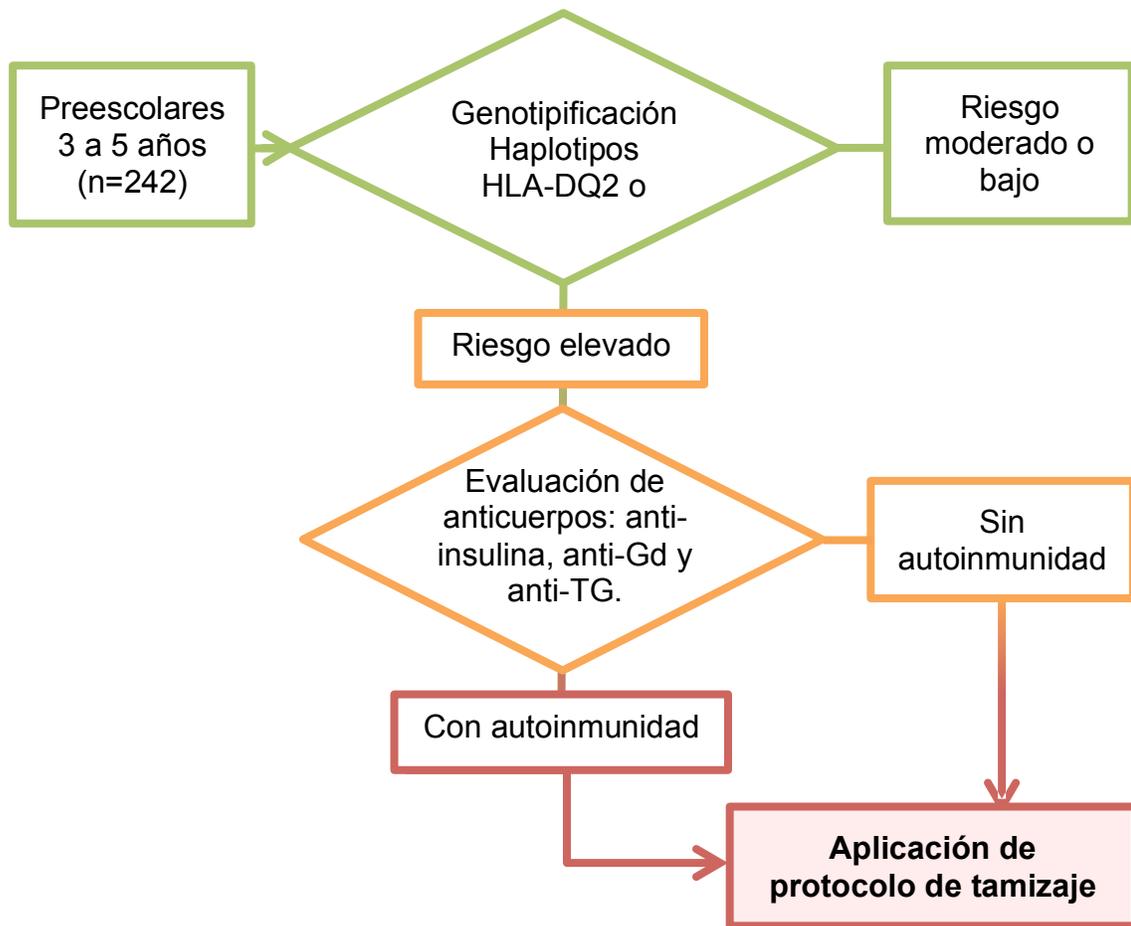


Figura 5. Validación del protocolo de tamizaje en preescolares sonorenses con predisposición genética elevada. Gd: gliadinas; TG: transglutaminasa.

En base a la capacidad del protocolo para estimar la proporción adecuada de niños con autoinmunidad correctamente identificados, se determinó la sensibilidad de la prueba. El protocolo se considera adecuado si su sensibilidad resulta mayor a 80 %, como se muestra en la Figura 6.

		Preescolares con predisposición genética elevada	
		Con autoinmunidad (+)	Sin autoinmunidad (-)
Aplicación de protocolo de tamizaje	Riesgo elevado (+)	a	b
	Riesgo moderado o leve (-)	c	d
		Sensibilidad = $a / a + c$	

Figura 6. Validación del protocolo de tamizaje mediante la evaluación de la sensibilidad. Adaptado de Altman, 1994.

Aplicación del Protocolo de Tamizaje

Participantes

Se evaluaron niños escolares sonorenses, siendo el grupo etario con mayor riesgo a desarrollar autoinmunidad y eventualmente EC o DT1. El medio en el cual se invitó a los padres o responsables de los niños fue a través de las escuelas primarias públicas: “Alfonzo Ortiz Tirado” e “Independencia”. Se aplicó el protocolo de tamizaje a 344 niños para la identificación de aquellos con riesgo elevado y se les evaluaron anticuerpos anti-TG y anti-insulina (Figura 7).

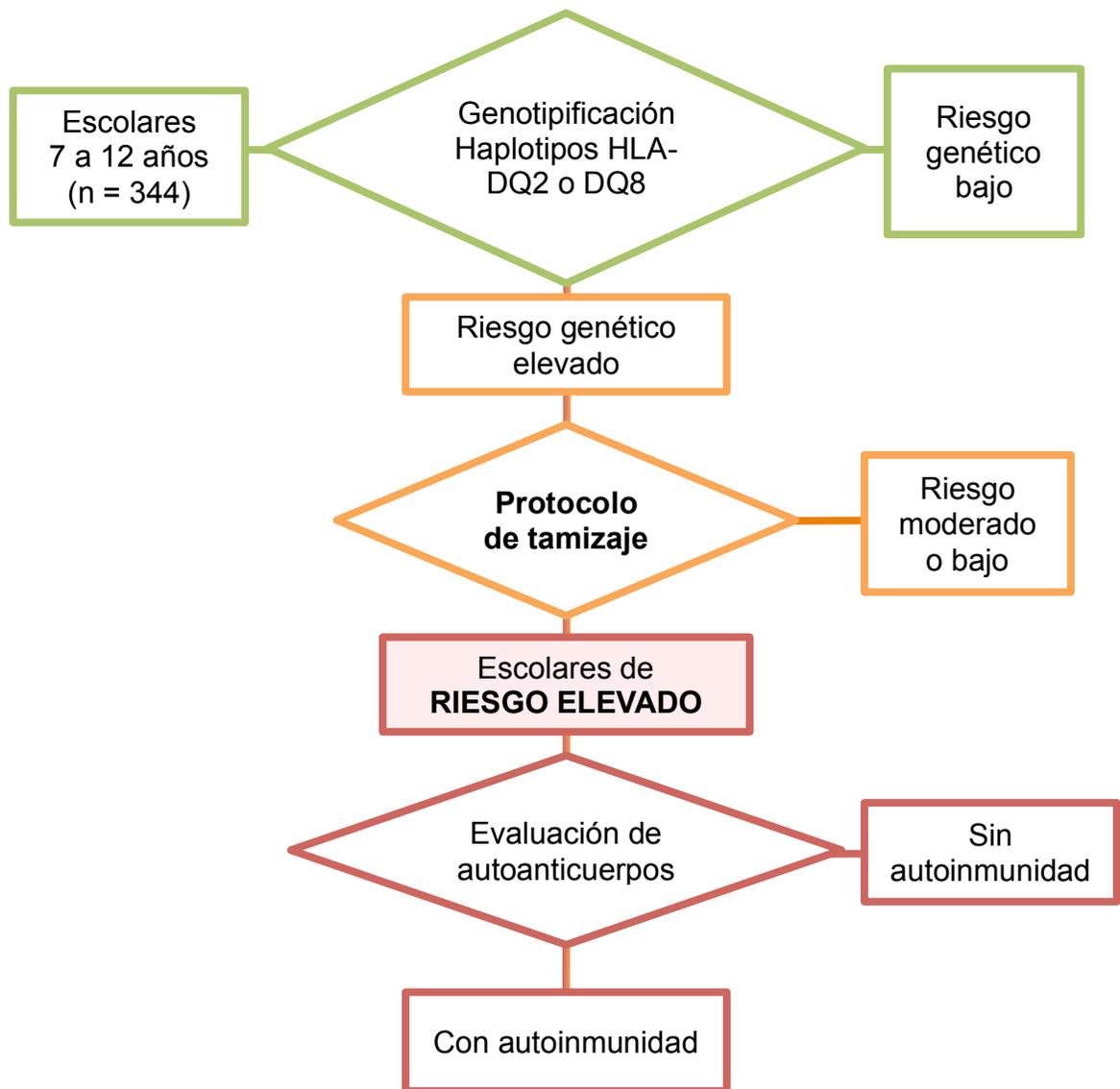


Figura 7. Aplicación del protocolo de tamizaje y procedimiento de detección de autoinmunidad en escolares sonorenses.

Recolección de Muestra

Sobre tiras de papel filtro estéril se colectaron 6 gotas de sangre capilar de cada niño durante el periodo agosto 2014 - mayo 2015, se dejaron secar al aire y se introdujeron individualmente en bolsas de plástico. Se transportaron a temperatura ambiente para su posterior análisis (Aguayo-Patrón et al., 2015). Después, se colectaron muestras de 2 mL de sangre periférica de los niños con resultado de riesgo genético elevado, en tubos con anticoagulante EDTA, previamente etiquetados. Se transportaron a 4 °C para su posterior análisis en un periodo no mayor de 24 h.

Extracción de ADN Genómico a Partir de Sangre Seca

Las muestras de sangre seca recolectadas en papel filtro se utilizaron para la extracción de ADNg mediante un método casero modificado por Aguayo Patrón et al. (2015). Se evaluó la concentración y pureza de los extractos, midiendo la absorbancia a 260/280 nm, en un espectrofotómetro Nanodrop® (Thermo Scientific, Wilmington, DE, USA). El ADNg extraído de cada muestra se almacenó a -20 °C.

Tipificación de Haplotipos

La genotipificación de los haplotipos HLA DR3-DQ2 (DQB1*0201, DQA1*0501) y HLA DR4-DQ8 (DQB1*0302, DQA1*0301), se realizó a partir del ADNg extraído de las muestras de gotas de sangre secas. La detección se realizó mediante reacciones dúplex de pares de alelos por la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR), utilizando iniciadores específicos previamente diseñados (Olerup et al., 1993), cuyas secuencias se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Iniciadores utilizados en la tipificación de haplotipos.

Iniciador	Dirección	Secuencia	Tamaño
DQA1*0501	Sentido	5'ACGGTCCCTCTGGCCAGTA3'	186 pb
	Antisentido	5'AGTTGGAGCGTTTAATCAGAC3'	
DQA1*0301	Sentido	5'TTCACTCGTCAGCTGACCAT3'	183 pb
	Antisentido	5'CAAATTGCGGGTCAAATCTTCT3	
DQB1*0201	Sentido	5'GTGCGTCTTGTGAGCAGAAG3'	205 pb
	Antisentido	5'GCAAGGTCGTGCGGAGCT3'	
DQB1*0302/0 303	Sentido	5'GACGGAGCGCGTGCGTTA3'	122 pb
	Antisentido	5'AGTACTCGGCGTCAGGCG3'	

Adaptado de Olerup et al. (1993)

Las condiciones de las reacciones dúplex fueron optimizadas como lo indica Aguayo Patrón et al. (2015). Brevemente, para cada reacción de PCR se utilizaron 12.5 µL de SYBR-Green® mix (Life Technologies, EU), 0.5 µL de cada uno de los iniciadores correspondientes y 11.5 µL del templado de ADNg con 50 ng/µL de concentración. El volumen final fue de 25 µL. Los ciclos fueron: 35. Se utilizó un termociclador de 96 pozos StepOnePlus™ Instrument (Applied Biosystems Inc. Foster City, CA, USA).

Cuantificación de Auto-anticuerpos

De las muestras de sangre venosa recolectadas, se realizaron análisis de auto-anticuerpos por medio de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Para DT1 se cuantificaron auto-anticuerpos contra glutamato Descarboxilasa (GAD) y tirosina fosfatasa pancreática (IA2), de acuerdo a las instrucciones del fabricante del juego de reactivos (KRONUS PART NO. 201). Para EC se

cuantificaron anticuerpos IgA contra transglutaminasa tisular (TGt) y anti-gliadinas (Gd), de acuerdo a las condiciones previamente establecidas en el laboratorio (Cabrera-Chavez et al., 2008).

Brevemente, el análisis de anticuerpos IgA anti-TGt e IgA anti-Gd esto consistió en el recubrimiento de microplacas con gliadinas o transglutaminasa de hígado de cobayo (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) en buffer de cubierta (0.1 M NaHCO₃, pH 9.6). Después de tres lavados con PBST (15 mM KH₂PO₄, 0.15 M NaCl, pH 7.4, containing 0.2 % Tween 20), se realizó un bloqueo durante 1 hora utilizando gelatina al 3 % en PBS, seguidos por tres lavados más con PBST. Se incubaron las placas durante 4 h a 25 °C con sueros de los pacientes (diluidos de 1:100 a 1:12,800) en PBST con gelatina al 0.1 % (PBSTG). Se realizaron lavados y se incubaron por 1 h con anticuerpos anti-IgA humanos conjugados con HPR (Horse radish peroxidase) (DAKO, Carpinteria, CA) en PBSTG (dilución 1:2000). Después de los tres lavados con PBST, se agregó el sustrato 3,3',5,5' tetrametilbenzidina (TMB; Sigma Aldrich), se detuvo la reacción a los 15 min y se leyó la absorbancia a 450 nm (Microplate reader, Bio Rad, Hercules, CA).

En la misma forma, para la validación de la herramienta de tamizaje, se analizaron autoanticuerpos a insulina, por medio de un ELISA similar al descrito en el párrafo anterior. La diferencia estribó en que la cubierta de la placa se hizo con insulina comercial obtenida por ADN recombinante (PiSa, México), y después de bloquear y lavar, se incubó con los sueros humanos diluidos (1:500) durante toda la noche a 4°C. Al día siguiente, después de los lavados se incubó durante 2 h con anticuerpos anti-IgG humana, conjugados con HRP. Se desarrolló la reacción enzimática y se leyó la absorbancia como ya descrito.

Análisis Estadísticos

Para los análisis estadísticos se utilizó el programa NCSS® versión 7. El análisis descriptivo consistió en la estimación de la media y desviación estándar. Con el fin de identificar los factores patológicos y no patológicos asociados con el desarrollo de EC/DT1, se elaboró un modelo explicativo basado en las variables del cuestionario médico protocolarizado, las cuales se codificaron e introdujeron en una base de datos. Se utilizó un modelo de regresión logística condicional para analizar la asociación de las variables con el desarrollo de EC/DT1, el cual incluyó como variables predictoras a los factores no genéticos y como variable predicha, el desarrollo de la enfermedad.

Se estimaron las razones de momios (RM), que define la posibilidad de que una condición de salud o enfermedad se presente en un grupo de población frente al riesgo de que ocurra otro (Szumilas, 2010) e índices de confianza asociados del 95 % de cada una de las variables, las cuales estiman el valor de probabilidad de acierto. Así mismo, se obtuvo la significancia y las proporciones de los casos y controles. El análisis de la aplicación del protocolo de tamizaje de riesgo fue de tipo discursivo, apoyado en información publicada.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Identificación de Factores Asociados al Desarrollo de EC y DT1

Revisión Sistemática de Factores no Genéticos

A partir de la revisión sistemática de bibliografía científica publicada con las palabras clave: “enfermedad celiaca”, “diabetes tipo 1” y “diabetes mellitus insulino-dependiente”, en combinación con “factores ambientales”, “determinantes de riesgo”, “estudio de seguimiento” y/o “meta-análisis”, en PubMed, MEDLINE, Embase y Google Scholar, se identificaron 111 artículos en inglés o español, como relevantes y fueron elegibles para el estudio ya que cumplieron con los criterios de inclusión.

A partir de esta información, se identificaron los principales factores no genéticos asociados en el desarrollo de EC y DT1, así como los artículos incluidos en el estudio y sus características, están descritos en la Tabla 2. Éstos, fueron: enfermedades asociadas (3 artículos), infecciones por virus (36 artículos), introducción de alimentos (19 artículos), trastornos del desarrollo y crecimiento (5 artículos), lactancia materna (43 artículos), complicaciones ginecobstétricas y neonatales (21 artículos), edad materna en el embarazo (29 artículos), nacimiento por cesárea (19 artículos), peso al nacer (26 artículos) y uso de antimicrobianos (26 artículos). A partir de ellos se obtuvieron las razones de momios de cada variable para su posterior determinación de puntajes para el protocolo de tamizaje.

Tabla 2. Listado de principales factores no genéticos asociados al desarrollo de enfermedad celiaca y diabetes tipo 1, y características de sus estudios, identificados en la bibliografía.

Estudio (Año)	País	Diseño	Edad	Casos	Controles	Razón de Momios	Intervalos de Confianza
Enfermedades asociadas							
(Fazeli Farsani et al., 2014)	Países Bajos	C	<18	925	3,591	8.0a 5.1b 1.5d	1.5 - 43.7a 1.1 - 22.9b 1.2 - 1.9d
(Majeed et al., 2011)	Iraq	CyC	<18	96	299	5.25a 3.75b 1.36E-0.9c 7.79E-0.9d	1.725 - 15.982a 1.3 - 14.02b 2.18E-09 - 8.5E-09c 1.2E-09 - 5.0E-08d
(Visalli et al., 2003)	Reino Unido	CyC	<18	150	750	18.45a 1.96b 5.1c 2.6d	3.79 - 89.82a 1.16 - 3.32b 1.1 - 22.9c 1.2 - 5.5d
Infecciones por virus							
(Banatvala et al., 1985)	Austria, Australia, Inglaterra	C	<15	122	204	5.6a 7.6b 5.5c	
(Blom et al., 1989)	Suecia	CyC	<14	339	528	2.55	1.44 - 4.52
(Coutant et al., 2002)	Francia	C	<6	16	49	6.86	0.58 - 8.10
(Craig et al., 2003)	Australia	CyC	<12	206	169	11.05	4.64 - 26.0
(D'Alessio, 1992)	Estados Unidos	CyC	<29	50	194	1.7	
(Dahlquist et al., 2004)	Suecia	CyC	<15	600	600	1.97	1.02 - 3.80
(Dahlquist et al., 1991)	Suecia	CyC	<14	339	528	1.37	1.02 - 1.85
(Dahlquist et al., 1995)	Suecia	CyC	<14	55	55	2.57	1.02 - 7.31
(Fazeli Farsani et al., 2014)	Países Bajos	C	<18	925	3,591	1.3	0.3 - 6.6
(Field et al., 1987)	Escocia	CyC	<18	113	87	6.8	
(Frisk et al., 1992)	Inglaterra	CyC	<15	108	10,800	0.7	
(Gamble et al., 1969)	Inglaterra	CyC	<60	278	250	3.1	
(Gamble et al., 1973)	Inglaterra	CyC	<19	162	319	0.8	
(Honeyman et al., 2000)	Australia	C	<30	24	360	0.898	
(Kawashima et al., 2004)	Japón	CyC	<15	23	38	16.95	
(King et al., 1983)	Inglaterra	C	<14	11	28	11.1	3.77 - 76.0
(Lonnrot et al., 2000)	Finlandia	CyC	N/E	21	104	3.7a 0.24b	
(Moya-Suri et al., 2005)	Inglaterra	CyC	N/E	47	100	13.6	0.01 - 5.95
(Muller et al., 2005)	Países Bajos	C	<18	705	18,911	1.42a 1.96b 1.59c 1.34d	2.93 - 63a 0.96 - 2.08b 1.49 - 2.58c 1.12 - 2.24d
(Myleus et al., 2012)	Suecia	CyC	<2	373	581	1.8	0.97 - 1.84
(Nairn et al., 1999)	Inglaterra	CyC	<15	110	182	7.21	1.0 - 3.2
(Oikarinen et al., 2011)	DIPP	C	N/E	38	140	7.7	3.27 - 15.89
(Oikarinen et al., 2014)	DIPP	C	<24	249	249	1.7	1.9 - 31.5

(Orchard et al., 1983)	Alemania	CyC	N/E	28	57	0.7	1.06 - 2.74
(Patterson, 2000)	EURODIAB	CyC	<15	900	2,302	1.61	
(Ponsonby et al., 2011)	Australia	C	N/E	26	9,850	2.74a 3.44b	1.11 - 2.33a 1.19 - 6.32b
(Richardson et al., 2009)	Alemania	CyC	<19	72	161	14.01	
(Sadauskaitė-Kuehne et al., 2004)	Suecia, Lituania	CyC	<15	803	2,409	1.99	6.54 - 30
(Sarmiento et al., 2007)	Cuba	CyC	<47	97	194	11.88	1.61 - 2.46
(Sipetic et al., 2005)	Belgrado	CyC	<16	105	210	4.23	2.40 - 59
(Soltesz et al., 1994)	Hungría	CyC	N/E	163	326	2.94	1.95 - 9.17
(Tenconi et al., 2007)	Italia	CyC	<29	159	318	4.29	1.19 - 7.21
(Tuvemo et al., 1989)	Suecia	CyC	<14	67	75	0.6	1.57 - 11.74
(Visalli et al., 2003)	Reino Unido	CyC	<18	150	750	1.32, 1.2	
(Yin et al., 2002)	Suecia	CyC	<16	24	24	7.29	0.33 - 4.30
(Ylipaasto et al., 2004)	Finlandia	CyC	<52	65	40	5.93	2.03 - 26
Introducción de alimentos							
(Holmberg et al., 2007)	Suecia	C	<6	12	3,776	1.84	1.01 - 3.37
(Hyppönen et al., 1999)	Finlandia	CyC	<14	586	571	1.57	1.1 - 2.2
(Ivarsson et al., 2003)	Suecia	C	<15	627	1,254	0.76	0.41 - 1.4
(Jansen et al., 2014)	Países Bajos	C	6	43	1,636	0.68	0.34 - 1.35
(Kimpimaki et al., 2001)	Finlandia	CyC	4	65	390	5.02a 6.19b	1.27 - 19.89a 1.10 - 34.84b
(Kostraba et al., 1993)	Estados Unidos	CyC	<18	164	146	4.5a 2.5b	0.9 - 21.4a 1.4 - 4.3b
(Norris et al., 2005)	Estados Unidos	C	<3	51	1,509	2.94a 1.78b	0.83 - 10.4a 0.92 - 3.42b
(Peters et al., 2001)	Alemania	CyC	N/E	143	137	0.72	0.28 - 1.85
(Rosenbauer et al., 2007)	Alemania	CyC	<5	760	630	1.34	1.03 - 1.74
(Rosenbauer et al., 2008)	Alemania	CyC	<5	760	1,871	1.3	1.04 - 1.61
(Saukkonen et al., 1998)	Finlandia	CyC	<15	635	498	2.12	1.25 - 3.57
(Stordal et al., 2013)	Noruega	C	<12	395	106,522	1.13	1.01 - 1.65
(Virtanen et al., 1994)	Finlandia	CyC	<14	697	501	1.59a 1.44b	1.13 - 2.24a 1.03 - 2.02b
(Virtanen et al., 1998)	Finlandia	C	<19	95	630	3.97a 0.91b	1.3 - 11.7a 0.4 - 2.1b
(Virtanen et al., 2012)	Finlandia	CyC	<11	232	6,069	1.05a 1.09b	1.00 - 1.10a 1.02 - 1.12b
(Visalli et al., 2003)	Reino Unido	CyC	<18	150	750	1.43a 2.02b 1.77c 1.33d 1.81e	0.72 - 3.11a 0.42 - 11.50b 0.18 - 17.25c 0.15 - 12.03d 1.06 - 3.07e
(Wahlberg et al., 2006)	Suecia	C	<2.5	37	6551	1.4a 2.6b	1.1 - 1.8a 1.2 1.2 - 5.7b
(Welander et al., 2010)	Suecia	C	<8	18	2510	1.1	0.6 - 2.0
(Ziegler et al., 2003)	Alemania	C	<12.5	1,610		2.3	0.3 - 18.2
Trastornos del desarrollo y crecimiento							
(Fazeli Farsani et al., 2014)	Países Bajos	C	<18	925	3,591	2.0	0.2 - 22.1
(Hyppönen et al., 1999)	Finlandia	CyC	<14	586	571	1.53	1.1 - 2.2
(Hyppönen et al., 2000)	Finlandia	CyC	<15	586	571	2.96	0.90 - 9.75

(Olén et al., 2009)	Suecia	CyC	<50	724	787,986	1.1a 1.3b	0.6 - 2.2a 0.7 - 2.6b
(Pundziūtė-Lyckā et al., 2004)	Suecia	CyC	<14	99	180	2.81a 3.2b	1.15 - 6.86a 1.30 - 7.88b
Lactancia materna							
(Auricchio et al., 1983)	Italia	CyC	<12	216	289	4.05	2.2 - 7.27
(Blom et al., 1989)	Suecia	CyC	<14	339	528	2.15	0.91 - 5.12
(Dahlquist et al., 1999)	EURODIAB	CyC	<15	892	2,291	0.86a 1.66b 0.59c 0.78d 0.59e 0.75f 0.94g	0.54 - 1.37a 0.95 - 2.91b 0.37 - 0.95c 0.45 - 1.34d 0.33 - 1.08e 0.49 - 1.13f 0.47 - 1.9g
(Dahlquist et al., 1991)	Suecia	CyC	<14	339	528	3.81a 1.22b	1.10 - 13.29a 0.86 - 1.72b
(Dahlquist et al., 1992)	Suecia	CyC	<15	2,757	8,271	1.7	1.02 - 2.89
(Decker et al., 2010)	Alemania	CyC	<14	123	743	1.99	1.12 - 3.51
(Gimeno et al., 1997)	Brazil	CyC	<18	346	346	2.13a 0.51b	1.8 - 3.55a 0.32 - 0.8b
(Greco et al., 1988)	Italia	CyC	N/E	201	1,949	4.97	3.5 - 6.9
(Holmberg et al., 2007)	Suecia	C	<6	12	3,776	2.23	1.45 - 3.02
(Hyppönen et al., 1999)	Finlandia	CyC	<14	586	571	0.68	0.50 - 0.92
(Ivins et al., 2007)	Reino Unido	CyC	<15	518	292,845	2.48	2.06 - 2.95
(Jansen et al., 2014)	Países Bajos	C	6	43	1,636	2.57	0.56 - 11.75
(Kimpimaki et al., 2001)	Finlandia	CyC	4	65	390	4.37a 5.02b	1.33 - 14.42a 1.27 - 19.89b
(Kostraba et al., 1992)	Estados Unidos	CyC	<17	158	211	2	1.11 - 3.33
(Kostraba et al., 1993)	Estados Unidos	CyC	<18	164	146	1.09a 5.9b	0.68 - 1.76a 0.9 - 40.7b
(Kyvik et al., 1992)	Dinamarca	CyC	N/E	119	238	0.58	0.33 - 1.02
(Malcova et al., 2006)	República Checa	CyC	<14	868	1,466	1.23a 0.75b	0.89 - 1.70a 0.63 - 0.90b
(Marshall et al., 2004)	Reino Unido	CyC	<16	196	381	0.59	0.41 - 0.85
(Mayer et al., 1988)	Estados Unidos	CyC	<18	268	479	0.7	0.50 - 0.97
(McKinney et al., 1999)	Reino Unido	CyC	<16	196	325	0.93	0.67 - 1.31
(Metcalfe et al., 1992)	Reino Unido	CyC	<16	1,009	3,745	1.41	1.19 - 1.68
(Norris et al., 2005)	Estados Unidos	C	<3	51	1,509	1.02	0.99 - 1.05
(Ponsonby et al., 2011)	Australia	C	N/E	26	9,850	1.1	0.48 - 2.53
(Robertson et al., 2010)	Escocia	CyC	<15	361	1,083	1.13	0.59 - 2.18
(Rosenbauer et al., 2007)	Alemania	CyC	<5	760	630	1.31	1.01 - 1.69
(Rosenbauer et al., 2008)	Alemania	CyC	<5	760	1,871	1.4	1.13 - 1.73
(Sadauskaitė-Kuehne et al., 2004)	Suecia, Lituania	CyC	<15	803	2,409	0.78	0.53 - 1.14
(Savilahti et al., 2009)	Finlandia	C	N/E	45	6,164	1.31	0.5 - 3.46
(Siemiątycki et al., 1989)	Canadá	CyC	<17	161	321	1.3	0.8 - 2.1
(Soltesz et al., 1994)	Hungría	CyC	N/E	163	326	2.15	0.91 - 3.4
(Stene et al., 2003)	Estados Unidos	C	N/E	871	391	1.01	0.43 - 2.39

(Stordal et al., 2013)	Noruega	C	<12	395	106,522	1.49	1.01 - 2.21
(Svensson et al., 2005)	Dinamarca	CyC	<14	602	1,490	0.83	0.65 - 1.05
(Tai et al., 1998)	Taiwan	CyC	<30	117	193	1.43	0.83 - 2.47
(Tenconi et al., 2007)	Italia	CyC	<29	159	318	0.52	0.30 - 0.90
(Virtanen et al., 1991)	Finlandia	CyC	<7	103	103	3.03	1.19 - 7.69
(Virtanen et al., 1992)	Finlandia	CyC	<14	426	426	2.13	0.96 - 4.76
(Virtanen et al., 1993)	Finlandia	CyC	<14	690	690	1.02	0.59 - 1.76
(Virtanen et al., 1994)	Finlandia	CyC	<14	697	501	0.82	0.59 - 1.13
(Virtanen et al., 1998)	Finlandia	C	<19	95	630	0.7	0.3 - 1.8
(Visalli et al., 2003)	Reino Unido	CyC	<18	150	750	2.12	1.38 - 3.26
(Wadsworth et al., 1997)	Reino Unido	CyC	<5	218	218	0.93	0.65 - 1.32
(Wei et al., 2006)	Taiwan	C	<18	1,966	1,780	1.12	0.78 - 1.59
Complicaciones ginecobstétricas y neonatales							
(Algert et al., 2009)	Australia	C	<6	272	502,040	1.64a 1.2b 2.03c	
(Dahlquist y Källén, 1992)	Suecia	CyC	<15	2,757	8,271	3.9a 3.86b 1.19c 1.33d	1.00 - 1.78d
(Dahlquist et al., 1999)	EURODIAB	CyC	<15	892	2,291	2.96a 1.51b 1.03c 1.39d 1.49e 1.44f 1.26g 1.22h 1.58i 1.36j 0.89k	1.09 - 1.77d 1.04 - 2.13e 1.19 - 1.75f 0.63 - 2.52g 0.65 - 2.29h 0.99 - 2.52i 0.69 - 2.66j 0.18 - 4.41k
(Dahlquist et al., 1995)	Suecia	CyC	<14	55	55	3.2a 2.57b	1.4 - 7.3a 1.02 - 7.31b
(Dahlquist et al., 1996)	Suecia	CyC	<15	4,584	13,752	1.25	0.99 - 1.33
(Elfving et al., 2008)	Suecia	C	<30	30	90	4.63	1.22 - 17.6
(Ievins et al., 2007)	Reino Unido	CyC	<15	518	292,845	1.67a 2.0b	1.26 - 2.17a 1.50 - 2.61b
(Kilkinen et al., 2006)	Finlandia	CyC	N/E	437	1,748	1.7a 2.43b 1.76c	1.08 - 2.68a 1.16 - 5.10b 1.05 - 2.94c
(Ludvigsson et al., 2005)	Suecia	C	N/E	53	15,344	1.64	0.80 - 3.37
(Malcova et al., 2006)	República Checa	CyC	<14	868	1,466	1.08	0.59 - 1.95
(Mårild et al., 2012)	Suecia	CyC	N/E	11,749	53,887	1.2a 0.87b 1.05c	1.08 - 1.34a 0.79 - 0.95b 0.96 - 1.14c
(Marshall et al., 2004)	Reino Unido	CyC	<16	196	381	0.373a 2.453b 2.007c	0.218 - 0.636a 1.011 - 5.948b 1.139 - 3.535c
(McKinney et al., 1997)	Reino Unido	CyC	<15	196	196	3.85a 1.06b 4.0c 1.62d 1.3e	1.34 - 11.04a 0.64 - 1.74b 0.36 - 44.11c 1.03 - 2.54d 0.86 - 1.96e

						1.61f 1.6g 1.55h	1.06 - 2.44f 1.01 - 2.54g 1.00 - 2.42h
(Rami et al., 1999)	Austria	CyC	N/E	114	495	0.85	0.24 - 3.05
(Robertson y Harrild, 2010)	Escocia	CyC	<15	361	1,083	0.77a 1.11b 0.61c 0.77d	0.43 - 1.43a 0.84 - 1.47b 0.43 - 0.86c 0.33 - 1.47d
(Sadauskaitė-Kuehne et al., 2004)	Suecia, Lituania	CyC	<15	803	2,409	1.07a 1.82b 1.28c 1.38d 1.02e	0.74 - 1.55a 1.25 - 2.63b 0.76 - 2.15c 1.00 - 1.90d
(Stene et al., 2003)	Estados Unidos	C	N/E	871	391	1.32	0.81 - 2.15
(Stene et al., 2004)	Estados Unidos	C	<20	5,380	52	0.83	0.62 - 1.11
(Svensson et al., 2005)	Dinamarca	CyC	<14	602	1,490	0.6a 1.6b 5.5c 0.6d 1.28e 0.69f	0.4 - 0.9a 1.0 - 2.6b 1.4 - 21.8c 0.1 - 3.0d 0.70 - 2.34e 0.46 - 1.03f
(Visalli et al., 2003)	Reino Unido	CyC	<18	150	750	10.0a 1.18b 1.73c 0.86d 1.18e	1.13 - 2.64c 0.29 - 2.52d 0.79 - 1.75e
(Viskari et al., 2012)	Finlandia	CyC	<11	171	316	2.17	1.01 - 4.68
Edad materna en el embarazo							
(Algert et al., 2009)	Australia	C	<6	272	502,040	1.46	
(Cardwell et al., 2005)	Irlanda	C	<15	991	447,663	1.12	1.06 - 1.19
(Cardwell et al., 2008)	Reino Unido	CyC	N/E	367	45,579	1.11	1.01 - 1.23
(Dahlquist y Källén, 1992)	Suecia	CyC	<15	2,757	8,271	1.37	1.32 - 1.41
(Dahlquist et al., 1999)	EURODIAB	CyC	<15	892	2,291	1.3a 1.21b 1.26c	1.16 - 1.52a 1.01 - 1.44b 1.01 - 1.57c
(Dahlquist et al., 1991)	Suecia	CyC	<14	339	528	1.5	1.10 - 2.06
(Gimeno y de Souza, 1997)	Brazil	CyC	<18	346	346	0.89	0.77 - 1.04
(Haynes et al., 2007)	Australia	C	<15	940	558,633	1.1	1.03 - 1.17
(Ievins et al., 2007)	Reino Unido	CyC	<15	518	292,845	1.89	1.32 - 2.63
(Marshall et al., 2004)	Reino Unido	CyC	<16	196	381	0.9	0.854 - 0.948
(McKinney et al., 1997)	Reino Unido	CyC	<15	196	196	2.13	1.04 - 4.36
(McKinney et al., 1999)	Reino Unido	CyC	<16	196	325	2.07	0.97 - 4.43
(Patterson et al., 1994)	Escocia	CyC	N/E	258	1,290	2.43	1.49 - 3.97
(Polanska et al., 2006)	Polonia	CyC	<14	397	991,226	1.17	1.07 - 1.29
(Rami et al., 1999)	Austria	CyC	N/E	114	495	1.24	1.02 - 1.53
(Robertson y Harrild, 2010)	Escocia	CyC	<15	361	1,083	1.13	0.71 - 1.79
(Rosenbauer et al., 2008)	Alemania	CyC	<5	760	1,871	1.77	1.10 - 2.83
(Sadauskaitė-Kuehne et al., 2004)	Suecia, Lituania	CyC	<15	803	2,409	0.86a 1.09b	0.76 - 0.96a 0.96 - 1.24b
(Sipetic et al., 2005)	Belgrado	CyC	<16	105	210	1	0.80 - 1.25

(Soltész et al., 1994)	Hungría	CyC	N/E	163	326	3.52	0.74 - 16.79
(Stene et al., 2001)	Noruega	C	<15	1,812	8,113,853	0.95	0.85 - 1.07
(Sumnik et al., 2004)	República Checa	CyC	N/E	640	32,000	1.18	1.09 - 1.27
(Svensson et al., 2005)	Dinamarca	CyC	<14	602	1,490	1.08	0.98 - 1.20
(Tai et al., 1998)	Taiwan	CyC	<30	117	193	1.35	0.45 - 4.10
(Tenconi et al., 2007)	Italia	CyC	<29	159	318	1.11	0.87 - 1.41
(Waldhoer et al., 2008)	Austria	CyC	<5	444	107,829	0.99	0.90 - 1.08
(Wei et al., 2006)	Taiwan	C	<18	1,966	1,780	1.25	1.04 - 1.50
Nacimiento por cesárea							
(Bache et al., 1999)	Dinamarca	CyC	N/E	839	1,687	1.18	0.90 - 1.55
(Cardwell et al., 2008)	Reino Unido	CyC	N/E	367	45,579	1.41	1.15 - 1.74
(Dahlquist y Källén, 1992)	Suecia	CyC	<15	2,757	8,271	1.32	1.14 - 1.52
(Dahlquist et al., 1999)	EURODIAB	CyC	<15	892	2,291	1.1a 2.29b	0.46 - 2.62a 0.55 - 3.02b
(Decker et al., 2010)	Alemania	CyC	<14	123	743	1.8	1.13 - 2.88
(Ilevins et al., 2007)	Reino Unido	CyC	<15	518	292,845	0.77	0.51 - 1.17
(Malcova et al., 2006)	República Checa	CyC	<14	868	1,466	1.26	0.93 - 1.71
(Mårild et al., 2012)	Suecia	CyC	N/E	11,749	53,887	1.15	1.04 - 1.26
(McKinney et al., 1997)	Reino Unido	CyC	<15	196	196	1.59	0.98 - 2.59
(McKinney et al., 1999)	Reino Unido	CyC	<16	196	325	1.45	0.82 - 2.55
(Patterson et al., 1994)	Escocia	CyC	N/E	258	1,290	1.7	1.12 - 2.59
(Rami et al., 1999)	Austria	CyC	N/E	114	495	1.51	0.76 - 3.01
(Robertson y Harrild, 2010)	Escocia	CyC	<15	361	1,083	1.42	0.86 - 2.35
(Sipetic et al., 2005)	Belgrado	CyC	<16	105	210	1.7	0.68 - 4.23
(Stene et al., 2003)	Estados Unidos	C	N/E	871	391	1.05	0.91 - 1.22
(Svensson et al., 2005)	Dinamarca	CyC	<14	602	1,490	1.33	0.94 - 1.88
(Tai et al., 1998)	Taiwan	CyC	<30	117	193	0.97	0.50 - 1.90
(Tenconi et al., 2007)	Italia	CyC	<29	159	318	1.25	0.61 - 2.56
(Visalli et al., 2003)	Reino Unido	CyC	<18	150	750	1.37	0.91 - 2.07
Peso al nacer							
(Bock et al., 1994)	Dinamarca	CyC	N/E	837	837	0.95	
(Cardwell et al., 2008)	Reino Unido	CyC	N/E	367	45,579	1.12	1.02 - 1.21
(Dahlquist et al., 1999)	EURODIAB	CyC	<15	892	2,291	0.56a 0.87b 1.33c 2.1d 0.79e	
(Gimeno y de Souza, 1997)	Brazil	CyC	<18	346	346	0.86	
(Haynes et al., 2007)	Australia	C	<15	940	558,633	1.16a 1.17b	0.97 - 1.42b
(Ilevins et al., 2007)	Reino Unido	CyC	<15	518	292,845	1.91	1.39 - 2.56
(Jones et al., 1998)	Reino Unido	CyC	N/E	315	2,520	1.09	0.75 - 1.58
(Malcova et al., 2006)	República Checa	CyC	<14	868	1,466	0.98	
(Marshall et al., 2004)	Reino Unido	CyC	<16	196	381	1.09	

(McKinney et al., 1999)	Reino Unido	CyC	<16	196	325	1.01	0.68 - 1.51
(Metcalf y Baum, 1992)	Reino Unido	CyC	<16	1,009	3,745	1.45	1.18 - 1.77
(Patterson et al., 1994)	Escocia	CyC	N/E	258	1,290	1.15	0.72 - 1.83
(Polanska y Jarosz-Chobot, 2006)	Polonia	CyC	<14	397	991,226	1.37	
(Ponsonby et al., 2011)	Australia	C	N/E	26	9,850	2.82	1.31 - 6.09
(Rami et al., 1999)	Austria	CyC	N/E	114	495	1.08	
(Rosenbauer et al., 2008)	Alemania	CyC	<5	760	1,871	1.3	1.05 - 1.60
(Sadauskaitė-Kuehne et al., 2004)	Suecia, Lituania	CyC	<15	803	2,409	0.94a 1.02b	
(Sipetic et al., 2005)	Belgrado	CyC	<16	105	210	1.42	
(Stene et al., 2001)	Noruega	C	<15	1,812	8,113,853	2.21	1.24 - 3.94
(Stene et al., 2004)	Estados Unidos	C	<20	5,380	52	1.02	
(Svensson et al., 2005)	Dinamarca	CyC	<14	602	1,490	1.05	
(Tai et al., 1998)	Taiwan	CyC	<30	117	193	0.97	0.39 - 2.45
(Visalli et al., 2003)	Reino Unido	CyC	<18	150	750	1.84	
(Wadsworth et al., 1997)	Reino Unido	CyC	<5	218	218	1.42	
(Waldhoer et al., 2008)	Austria	CyC	<5	444	107,829	1.08	
(Wei et al., 2006)	Taiwan	C	<18	1,966	1,780	0.98	
Uso de antimicrobianos							
(Dahlquist et al., 1991)	Suecia	CyC	<14	339	528	1.39	1.02 - 1.89
(Fazeli Farsani et al., 2014)	Países Bajos	C	<18	925	3,591	1.2	1.01 - 1.4
(Kilkinen et al., 2006)	Finlandia	CyC	N/E	437	1,748	1.66	1.24 - 2.24
(McKinney et al., 1997)	Reino Unido	CyC	<15	196	196	1.36	0.65 - 2.83
(Mejia-Leon et al., 2014)	México	CyC	<18	29	8	1	

DIPP: Finlandia, Suecia, Inglaterra, Francia, Grecia; EURODIAB: Bulgaria, Latvia, Luxemburg, Rumania, Reino Unido, Austria, Lituania; N/E: No especificado; C: Cohorte; CyC: Casos y controles.

Análisis en Niños Sonorenses

Sujetos de estudio. Participaron y donaron muestras de suero 44 pacientes diagnosticados con EC o DT1 del HIES y de la Clínica IMSS No. 14 de enero 2014 a julio 2015. Ambas instituciones son hospitales de concentración para gastroenterología y endocrinología pediátrica en el estado de Sonora, representando un número importante y primario de diagnóstico para EC y DT1. Así mismo, se incluyeron 68 niños aparentemente sanos de la primaria “Alfonso Ortiz Tirado” (n = 25) y de los preescolares “Emma Estupiñán Sotelo” y “Nueva Creación” (n = 43) en Hermosillo, Sonora. Ambos grupos conformados por

menores de 18 años y con riesgo genético a EC o DT, se contrastaron para identificar aquellos factores no genéticos asociados al desarrollo de estas enfermedades, específicos para la población sonoreense.

Análisis de factores no genéticos. Las características generales de la población en estudio se muestran en la Tabla 3. De los 112 niños sonorenses en estudio, el 39 % son casos (n = 44) y el 61%, controles (n = 68), siendo su relación de 1 a 1.5. La edad media de diagnóstico en el grupo de EC/DT1 fue de 10.8 años en el grupo de EC/DT1. Esto concuerda con lo reportado en estudios de seguimiento como Diamond-Project (2006), EURODIAB (2002) y la Federación Internacional de Diabetes (FID) en el 2013, que describen un mayor riesgo de desarrollar las EC o DT1 en edad escolar (6 a 12 años), previa a la adolescencia.

Se puede observar que el 52 % de los niños (n = 23) se encuentran en este grupo etario, seguidos por un 34 % (n = 15) en la pubertad y adolescencia y por un 14 % (n = 6) en preescolares. Ningún niño fue diagnosticado en edad lactante (1 mes a 2 años). Sin embargo, se ha descrito que la aparición de auto-anticuerpos es antes de los 2 años de edad (BABYDIAB, 2011). Por lo anterior, es posible realizar un tamizaje de riesgo en edad escolar y preescolar en nuestra población, delimitando aquellos con mayor riesgo de autoinmunidad.

Con respecto al sexo, en el grupo de casos, hay una relación mayoritaria femenina, con un 59 % de presentación, lo cual concuerda con varios estudios (Amur et al., 2012, Namatovu et al., 2014). Existen diferencias por género en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, el 8 % de la población presenta este tipo de enfermedades, del cual el 78 % son mujeres (Fairweather et al., 2008). Esto se puede deber a que la modulación autoinmune en la mujer es más sensible; es decir, hay mayor respuesta inflamatoria ante una respuesta inmune y la inflamación juega un papel primordial en EC y DT1. Además, la pubertad inicia en una edad más temprana en mujeres y los niveles altos de estrógeno se

han asociado con la inhibición de reactividad inmune (Oertelt-Prigione, 2012). En diversos artículos siguen publicando datos contradictorios con respecto al sexo. En este estudio no hubo una diferencia significativa ($p = 0.52$) en la relación sexo/enfermedad, por lo que en nuestra población no se encontró predominancia demostrativa.

Tabla 3. Características generales de los grupos de estudio.

	Casos	Controles	Total	Valor de p*
Población en estudio (n)	44 (39 %)	68 (61 %)	112	
Relación Casos/Controles	1	:	1.5	-
Edad media al diagnóstico	10.8 años	-	-	
Grupo etario al diagnóstico				
Preescolares (2 – 5)	6 (14 %)	-	-	
Escolares (6 – 12)	23 (52 %)	-	-	
Pubertad y adolescencia (13 – 18)	15 (34 %)	-	-	
Sexo (femenino)	26 (59 %)	21 (43 %)	59 (55 %)	$p = 0.52$
Sexo (masculino)	18 (41 %)	28 (57 %)	49 (45 %)	$p = 0.52$

* $p < 0.05$ = estadísticamente significativo

Así mismo, en estudios multinacionales se observan más niños diagnosticados, cuando tienen antecedentes familiares de EC o DT1 con respecto a los niños sanos, con un aumento de 5 hasta 20% mayor de riesgo a desarrollarlas (Bai et al., 2007; Elding-Larsson et al., 2014; Rubio-Tapia, 2013). En este estudio, el 20 % ($n = 9$) de los niños con EC o DT1 presentaban algún familiar con dichas enfermedades, pero su asociación con el desarrollo de EC o DT1 no fue significativa ($p = 0.31$). Sin embargo, se observó que aquellos de antecedentes familiares con enfermedades digestivas, endocrinas, cardiovasculares y cáncer, si presentaron una asociación ($p < 0.05$) (Tabla 4), las cuales se han relacionado de manera continua con EC y DT1.

Tabla 4. Antecedentes familiares de los grupos de estudio.

	Casos n = 44 (39 %)	Controles n = 68 (61 %)	RM (IC 95 %)	Valor de p*
EC/DT1	9 (20 %)	9 (13 %)	1.68 (1.10 – 2.50)	p = 0.31
Enf. autoinmunes	18 (41 %)	25 (37 %)	1.54 (1.01 – 2.69)	p = 0.66
Enf. gastrointestinales	29 (66 %)	30 (44 %)	2.53 (1.39 – 4.60)	p = 0.02*
Enf. endocrinas	21 (48 %)	12 (18 %)	2.43 (1.49 – 3.95)	p = 0.0006*
Enf. citogenéticas	2 (5 %)	6 (9 %)	1.47 (0.99 – 2.18)	p = 0.37
Enf. respiratorias	23 (52 %)	30 (44 %)	1.80 (1.06 – 3.08)	p = 0.39
Enf. cardiovasculares	25 (57 %)	25 (37%)	2.26 (1.31 – 3.88)	p = 0.03*
Cáncer	24 (55 %)	23 (34 %)	2.25 (1.32 – 3.80)	p = 0.03*

RM = razón de momios; IC = intervalo de confianza al 95 %; *p < 0.05 = estadísticamente significativo; Enf. = enfermedades

Con respecto a los antecedentes de enfermedades gastrointestinales, es indiscutible su asociación con EC y DT1. Múltiples estudios han asociado la presencia de alteraciones en la barrera intestinal con el desarrollo de autoinmunidad, desde edad temprana hasta la adultez (Davis-Richardson et al., 2015; Sellitto et al., 2012) (Sellitto et al., 2012; Davis-Richardsson et al., 2015; Fasano et al., 2005). El epitelio intestinal juega un papel importante en la patogénesis de diversas enfermedades, y en la EC y DT1, no es la excepción. En nuestro estudio resaltan la colitis ulcerativa y el síndrome de intestino irritable (Tabla 4). Estas enteropatías conllevan estados inflamatorios crónicos que pueden predisponer, en etapas tempranas, al paso de moléculas a través de la barrera. Así mismo, son enfermedades multifactoriales, donde el estrés y el tipo de alimentación pueden influir en su desarrollo y evolución. La población del noroeste de México, con tendencia a adopción de estilos de vida occidentales, ha aumentado la presencia de estas enfermedades, y por ende se pudieran estar asociando al aumento del desarrollo de EC y DT1.

Respecto al antecedente familiar de enfermedades endócrinas, se observó la presencia mayoritaria de desórdenes tiroideos, incluyendo hiper- e hipotiroidismo, así como tiroiditis autoinmune (Tabla 4). Esto se observó

también en un estudio de seguimiento por Dahlquist y et al. (1989) y de casos y controles de Moussa et al. (2005), en Kuwait. Las enfermedades tiroideas son muy comunes en la población en general y hasta un 80% de pacientes con DT1, presenta anticuerpos antiperoxidasa, específicos para tiroiditis autoinmune (Umpierrez et al., 2003). Así mismo, esta última está asociada a HLA-DQ2 y DQ8. En ratones, se ha observado una fuerte relación con el alelo DQA1*0301 (Kong et al., 1997).

Se ha encontrado una relación entre EC y tiroiditis autoinmune con el gen que codifica específicamente para CTLA-4 (Antígeno-4 asociado a linfocito T citotóxico) (Ch'ng et al., 2007) y con el polimorfismo del gen CT60 (Yanagawa et al., 1997); los cuales confieren mayor susceptibilidad genética. México no es la excepción en la tasa alta de enfermedades tiroideas, y se ha observado una prevalencia de 4.12 x 10,000 recién nacidos, con predominancia del sexo femenino (66.84%), y en Sonora, de 2.36 x 10,000 recién nacidos (Vela-Amieva et al., 2004). Por lo anterior, es necesaria la identificación de enfermedades tiroideas para el riesgo a EC/DT1.

En nuestro estudio, los antecedentes familiares de cáncer de colon, páncreas, mama, cervicouterino y leucemia fueron concurrentes (Tabla 4). En los últimos años, muchos estudios han sugerido que el sistema inmune juega un papel importante en la patogénesis del cáncer. Sin embargo, el mecanismo preciso en la asociación con enfermedades autoinmunes no está del todo esclarecido. Se ha propuesto que el crecimiento anormal de células activa al sistema inmune, debido a su antigenicidad. Además, al igual que la EC y DT1, el cáncer está sumamente vinculado a factores genéticos y ambientales, tales como la alimentación, estilo de vida, exposición a ciertas sustancias e infecciones. Se estima que en México hubo 148,000 nuevos casos de cáncer en el 2012 (GLOBOCAN, 2012). Dicho esto, la alta incidencia y heredabilidad de estas enfermedades aumenta la susceptibilidad de EC y DT1.

El análisis de factores no genéticos asociados al desarrollo de EC o DT1 en niños sonorenses, se muestra en la Tabla 5. Se consideraron factores pre-, peri-, neonatales y de la infancia. Con respecto a los factores pre- y perinatales, se evaluaron antecedentes relacionados con los padres, tales como tabaquismo, alcoholismo y toxicomanías, así como edad de los padres en el embarazo, orden de nacimiento, abortos previos y evolución del embarazo.

Tabla 5. Asociación de factores no genéticos con el desarrollo de enfermedad celiaca y diabetes tipo 1 en niños sonorenses, y sus significancias.

Variables	Casos 44 (39 %)	Controles 68 (61 %)	RM (IC 95 %)	Valor de p*
Tabaquismo				
Padre	15 (34 %)	22 (32 %)	1.75 (1.05 – 2.88)	p = 0.67
Madre	8 (18 %)	9 (13 %)	1.73 (1.13 – 2.64)	p = 0.41
Ambos	5 (11 %)	4 (6 %)	1.71 (1.14 – 2.55)	p = 0.15
Alcoholismo				
Padre	12 (27 %)	8 (12 %)	2.11 (1.33 – 3.33)	p = 0.02*
Madre	2 (5 %)	1 (1%)	1.67 (1.13 – 2.47)	p = 0.31
Ambos	3 (7 %)	0 (0 %)	1.70 (1.15 – 2.51)	p = 0.01*
Toxicomanías				
Padre	5 (11 %)	11 (16 %)	1.55 (1.01 – 2.39)	p = 0.54
Madre	1 (2 %)	1 (1%)	1.65 (1.12 – 2.44)	p = 0.16
Ambos	0 (0 %)	0 (0 %)	-	-
Educación alta				
Paterna	15 (34 %)	8 (12 %)	2.11 (1.32 – 3.37)	p = 0.004*
Materna	16 (36 %)	13 (19 %)	2.11 (1.32 – 3.37)	p = 0.02*
Edad paterna en el embarazo				
< 29 (protector)	19 (43 %)	41 (60 %)	1.15 (0.62 – 2.13)	p = 0.02*
30 – 34	21 (48 %)	18 (26 %)	2.1 (1.23 – 3.57)	p = 0.03*
>35	11 (25 %)	7 (10 %)	1.76 (1.12 – 2.76)	p = 0.05*
Edad materna en el embarazo				
< 29	31 (70 %)	57 (84 %)	1.18 (0.52 – 2.63)	p = 0.09
30 – 34	13 (30 %)	11 (16 %)	1.83 (1.18 – 2.84)	p = 0.09
>35	7 (16 %)	4 (6 %)	1.72 (1.15 – 2.59)	p = 0.08
Orden de nacimiento (1º)	14 (32 %)	21 (31 %)	0.63 (0.40 – 2.36)	p = 0.91

Abortos previos	10 (23 %)	11 (16 %)	1.75 (1.14 – 2.69)	p = 0.17
Obesidad materna en el embarazo	15 (34 %)	19 (28 %)	2.55 (1.48 – 4.40)	p = 0.11
Tabaquismo (pasivo y activo) en el embarazo	9 (20 %)	30 (44 %)	1.08 (0.68 – 1.71)	p = 0.008*
Alcoholismo en el embarazo	1 (2 %)	4 (6 %)	1.52 (1.03 – 2.24)	p = 0.35
Exposición a radiación durante el embarazo	1 (2 %)	4 (6 %)	1.61 (1.10 – 2.37)	p = 0.16
Complicaciones en el embarazo/parto	28 (64 %)	40 (59 %)	1.75 (0.94 – 3.23)	p = 0.60
Diabetes gestacional	0 (0 %)	1 (1 %)	1.52 (1.04 – 2.22)	p = 0.31
Amenaza de aborto	1 (2 %)	2 (3 %)	1.47 (0.98 – 2.20)	p = 0.49
Preeclampsia	2 (5 %)	2 (3 %)	1.53 (1.04 – 2.25)	p = 0.82
Anemia	2 (5 %)	1 (1 %)	1.57 (1.06 – 2.31)	p = 0.65
Infecciones genitourinarias	9 (20 %)	30 (44 %)	1.08 (0.68 – 1.71)	p = 0.008*
Uso de antimicrobianos	14 (32 %)	29 (43 %)	1.34 (0.83 – 2.17)	p = 0.28
Ruptura prematura de membranas	1 (2 %)	0 (0 %)	1.58 (1.07 – 2.31)	p = 0.17
Otros	2 (5 %)	1 (1 %)	1.59 (1.08 – 2.34)	p = 0.33
Nacimiento por cesárea	18 (41 %)	25 (37 %)	1.65 (1.01 – 2.69)	p = 0.66
Trabajo de parto (protector)	20 (46 %)	46 (68 %)	1.11 (0.58 – 2.15)	p = 0.02*
Prematurez	3 (7 %)	9 (13 %)	1.43 (0.96 – 2.14)	p = 0.27
Peso al nacer				
< 2.5 kg	1 (2 %)	9 (13 %)	1.37 (0.92 – 2.03)	p = 0.002*
> 3.5 kg	23 (52 %)	24 (35 %)	2.15 (1.26 – 3.65)	p = 0.06
> 4.0 kg	4 (9 %)	5 (7 %)	1.58 (1.06 – 3.10)	p = 0.73
Complicaciones al nacer	8 (18 %)	14 (21 %)	1.54 (1.00 – 2.36)	p = 0.79
Ictericia	1 (2 %)	7 (10 %)	1.41 (0.96 – 2.09)	p = 0.08
Infecciones neonatales	1 (2 %)	0 (0 %)	1.58 (1.07 – 2.31)	p = 0.17
Hipoxia	2 (5 %)	1 (1 %)	1.59 (1.08 – 2.34)	p = 0.33
Otros	1 (2 %)	3 (4 %)	1.55 (1.06 – 2.28)	p = 0.75
Lactancia materna				
Nula	9 (20 %)	8 (12 %)	1.71 (1.12 – 2.60)	p = 0.21
< 3 meses	20 (45 %)	21 (31 %)	1.95 (1.19 – 3.20)	p = 0.11
< 6 meses	19 (43 %)	21 (31 %)	1.88 (1.15 – 3.05)	p = 0.18
Uso de fórmula	38 (86 %)	55 (81 %)	2.16 (0.82 – 5.70)	p = 0.44
Introducción de alimentos < 3 meses	2 (5 %)	5 (7 %)	1.47 (0.99 – 2.18)	p = 0.52
Leche de vaca < 3 meses	0 (0 %)	0 (0 %)	-	-
Cereales < 3 meses	2 (5 %)	7 (10 %)	1.40 (0.94 – 2.08)	p = 0.23
Cereales > 7 meses	24 (55 %)	29 (43 %)	1.85 (1.07 – 3.18)	p = 0.27

Asistencia a guardería	13 (30 %)	18 (26 %)	1.61 (1.03 – 2.52)	p = 0.72
Aprovechamiento escolar regular o malo	14 (32 %)	11 (16 %)	1.96 (1.25 – 3.07)	p = 0.04*
Servicios en casa (algunos o ninguno)	3 (7 %)	4 (6 %)	1.56 (1.05 – 2.31)	p = 0.84
Si pavimentación de calle	35 (80%)	39 (57 %)	3.00 (1.41 – 6.37)	p = 0.02*
Mascotas durante la infancia	36 (82 %)	51 (75 %)	2.12 (0.91 – 4.92)	p = 0.39
Plagas en el hogar durante la infancia	30 (68 %)	25 (37 %)	3.07 (1.68 – 5.61)	p = 0.001*
Antecedentes personales patológicos	35 (80 %)	29 (43 %)	4.33 (2.09 – 8.94)	p = 0.00008*
Enf. autoinmunes	3 (7 %)	0 (0 %)	1.65 (1.12 – 2.44)	p = 0.01*
Enf. endocrinas	3 (7 %)	2 (3 %)	1.60 (1.09 – 2.37)	p = 0.33
Enf. gastrointestinales	10 (23 %)	3 (4 %)	1.91 (1.26 – 2.89)	p = 0.003*
Enf. citogenéticas	1 (2 %)	1 (1 %)	1.55 (1.06 – 2.28)	p = 0.75
Enf. exantemáticas	6 (14%)	12 (18 %)	1.47 (0.97 – 2.22)	p = 0.56
Trastornos del desarrollo	0 (0 %)	3 (4 %)	1.47 (1.00 – 2.16)	p = 0.08
Trastornos del crecimiento	15 (34 %)	8 (12 %)	2.06 (1.32 – 3.22)	p = 0.004*
Uso de > 3 ciclos antimicrobianos al año	17 (39 %)	14 (21 %)	2.00 (1.26 – 3.17)	p = 0.03*

RM = razón de momios; IC = intervalo de confianza al 95 %; *p < 0.05 = estadísticamente significativo; Enf. = enfermedades

En cuanto al antecedente de tabaquismo, no se encontró asociación alguna. Sin embargo, si la madre se expone durante el embarazo, de manera pasiva o activa, se observa una relación significativa (p = 0.008), con un 20 % de las madres de niños con EC/DT1, aunque no se ha encontrado la asociación con el riesgo a desarrollar autoinmunidad (levins et al., 2007). Curiosamente, otros estudios de casos y controles han observado que puede disminuir el riesgo a desarrollar DT1 en hijos de fumadores, describiéndolo como un factor protector (Marshall et al., 2004; Robertson y Harrild, 2010)

A lo anterior, no se le puede sugerir alguna razón biológica plausible, el tabaquismo en el embarazo y su exposición en edades tempranas, se ha asociado con diversas patologías. Entre ellas, bajo peso al nacer, asma bronquial y obesidad (Gilliland et al., 2001; von Kries et al., 2002). Además, estas últimas patologías están asociadas a enfermedades autoinmunes, por lo que no podemos inferir qué efecto podría tener el tabaquismo en el futuro

desarrollo de los niños. También, estos estudios utilizaron análisis univariados donde podrían influir otras covariables. Así mismo, la información recolectada fue mediante cuestionarios autoaplicados, lo que podría causar parcialidad en las respuestas de los entrevistados y así, cuestionarse el resultado de su efecto protector.

En este estudio, se observó una asociación positiva significativa entre autoinmunidad y padre con alcoholismo (RM 2.11, IC 95 % 1.33 – 3.33), aumentando el riesgo hasta 2 veces. Esto concuerda con un estudio por Sipetic et al. (2005), donde también encontraron una asociación positiva (RM 3.80, IC 95 % 1.64–8.78). No ha habido una explicación para esta relación, pero se podría asociar a un efecto en las células germinativas, o de manera indirecta, con el estado socioeconómico de la familia, la cual se ha descrito como un potencial influyente en la hipótesis de la higiene y así, en el desencadenamiento de enfermedades autoinmunes.

Para una medición indirecta del estado socioeconómico de las familias en el presente estudio, se determinó el nivel educativo de los padres. Se consideró de bajo nivel educativo y socioeconómico, aquellos que terminaron su educación en la secundaria, y de alto, aquellos que terminaron la prepa y/o continuaron con sus estudios. Una educación alta, tanto en los padres como en las madres, puede aumentar hasta 2 veces el riesgo a desarrollar EC/DT1 en nuestro estudio. Otros han tenido resultados similares; Marshall et al. (2004), publicaron que entre más alta la educación de los padres, mayor el riesgo a desarrollar DT1. Así mismo, en familias de bajo nivel económico, hay menor riesgo a desarrollar estas enfermedades (Mayer et al., 1988; Patterson et al., 1994). Sin embargo, pueden influir otras covariables, tales como las condiciones de vida y casa, servicios básicos del hogar, mascotas y la presencia de plagas.

Con respecto a las condiciones de vida, se evaluó la presencia servicios básicos en el hogar, observándose porcentajes similares entre los casos y los controles con la presencia de todos los servicios, en el 7 y 6 %, respectivamente. Su asociación con el riesgo a desarrollar EC/DT1 no fue significativa. Sin embargo, al evaluar si estaba pavimentada la calle donde se vivía, se observó que esto aumenta hasta 3 veces el riesgo a desarrollar EC/DT1 ($p = 0.02$). Esto concuerda con la hipótesis de la higiene, donde los controles, al no tener pavimentación, están en mayor contacto con microorganismos que pueden estimular la maduración del sistema inmune.

Así también, la ausencia de plagas durante la infancia del niño se asoció de manera significativa, aumentando el riesgo hasta 3 veces en el desarrollo de EC/DT1. Lo anterior puede corroborar la hipótesis de la higiene, pero a su vez, se puede inferir el uso recurrente de insecticidas y fumigantes en el hogar. Estos últimos se han relacionado al desarrollo de enfermedades autoinmunes (Holsapple, 2002). Sin embargo, las plagas frecuentes reportadas en este estudio fueron cucarachas, grillos y hormigas, contra los cuales no usaban productos insecticidas. Así, esta variable se relaciona más a la diversidad de microorganismos con los que tienen contacto los niños.

Con respecto a la edad de las madres en el embarazo, no hubo diferencias significativas, aunque se ha asociado con el desarrollo de diversas patologías, incluyendo autoinmunes, en otros estudios. En un meta-análisis, se describió que una edad materna de 35 años o más en el embarazo, puede aumentar hasta en un 10 % la presencia de DT1 (Karvonen et al., 2000). En nuestro estudio, la edad promedio de las madres de los niños con EC/DT1 fue de 26.5 años de edad y solo el 16 % de las madres eran mayores de 35 años. La edad promedio de las madres de niños sanos fue de 24.1, similar a su contraparte.

Aún no se explica la asociación entre DT1 y edad, pero hay estudios que respaldan que el embarazo después de los 35 años representa un mayor riesgo

de complicaciones. Entre éstas, la cesárea, embarazo múltiple, nacimiento pretérmino, abnormalidades cromosomales e hipertensión gestacional (Cardwell et al., 2010; Oertelt-Prigione, 2012). Esto representa un estrés fisiológico en el producto durante el periodo intrauterino, pudiendo repercutir en la maduración del sistema inmune. Además, la tendencia de los últimos años, muestra que cada vez es más el número de mujeres que posponen sus embarazos y se relaciona también con un nivel educativo alto y a una menor lactancia materna. Esto, puede explicar en parte, el aumento en la incidencia de estas enfermedades en años recientes.

Por otro lado, una edad paterna mayor a 35 años sí fue significativa, con un riesgo de hasta 2 veces mayor para desarrollar EC/DT1. La edad paterna promedio en los niños con EC/DT1 fue de 31.1 años de edad y de 27.2 en el grupo control. El 73 % de ellos tenían más de 30 años en el grupo de casos y el 36 % en el de control. La edad paterna ha sido incluida como factor influyente en el desarrollo EC/DT1 solo en algunos trabajos (Patterson et al., 1994; Stene et al., 2001), y en nuestro estudio no fue la excepción. Bingley et al. (2001), encontraron un aumento de un 9 % de riesgo con una edad paterna mayor a 35. Su papel en el desarrollo de EC y DT1 no ha sido del todo explicada. Sin embargo, diversos autores han descrito su asociación con la fertilidad y alteraciones en la línea espermática, así como mutaciones genéticas. Esto, puede conllevar a alteraciones genéticas en la progenie y manifestarse en ciertos fenotipos reproductivos (Sharma et al., 2015).

La obesidad materna se ha asociado al desarrollo de EC y DT1. En este estudio, no hubo diferencias significativas entre los casos y los controles. Sin embargo, estos datos fueron obtenidos mediante una entrevista directa, por lo que no son precisos y puede haber parcialidad en las respuestas por parte de las madres. En nuestra población, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en el 2012 fue de 71.3 %, siendo mayor en mujeres (82.8 %) (Barquera et al., 2013). Esto ha aumentado de manera significativa en los últimos 10 años y se le puede

asociar a la adopción de estilos de vida de países industrializados, sedentarismo y cambios en la alimentación.

La asociación de obesidad materna con el desarrollo de DT1 se ha descrito en múltiples estudios (D'Angeli et al., 2010; Rasmussen et al., 2009). La obesidad en el embarazo sobrelleva a un estado hiperglicémico asociado a hiperinsulinemia fetal. Así también, el aumento de grasa visceral y subcutánea puede generar efectos metabólicos sobre el producto. Así, se pueden presentar complicaciones al nacer tales como macrosomía, resistencia a la insulina, disregulación metabólica. Además, pueden presentarse complicaciones a mediano y largo plazo, como obesidad infantil, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares y cáncer, así como enfermedades autoinmunes.

La macrosomía o peso al nacer mayor de 4,000 g, relacionado con periodos largos de hiperglucemia durante el embarazo, generalmente es consecuencia de diabetes gestacional u obesidad. Su asociación con DT1 no se ha podido explicar, pero podría representar problemas en la regulación glicémica al nacer y alteración en el metabolismo a largo plazo (Cardwell et al., 2005). La macrosomía esta íntimamente relacionada con complicaciones maternas durante el embarazo, lo que podría explicar su asociación. En un meta-análisis realizado por Cardwell et al. (2010), el riesgo a desarrollar DT1 aumentó en un 6 % con un peso al nacer de 3.5 a 4 kg, y en un 10 % si el peso era mayor a 4 kg.

En el presente estudio no hubo diferencias ($p < 0.05$) entre los casos y los controles con respecto a la macrosomía. Sin embargo, un peso bajo al nacer < 2.5 kg., se asoció con el aumento del riesgo a desarrollar EC o DT1 (RM 1.37, IC 95% 0.92 – 2.03). Se ha especulado que el bajo peso al nacer esta asociado con una respuesta inmune celular alterada, pudiendo repercutir en la destrucción de células beta del páncreas (Stene et al., 2001).

Con respecto a los factores perinatales, se analizaron diversas complicaciones durante el embarazo y parto. No se observaron diferencias ($p < 0.05$) al contrastar las complicaciones en general entre los dos grupos y tampoco delimitando diabetes gestacional, amenaza de aborto, preeclampsia, anemia o ruptura prematura de membranas. Al analizar la presencia de infecciones genitourinarias, se observaron diferencias ($p < 0.05$) (RM 1.08, IC 95 % 0.68 – 1.71), con un 20 % de las madres de niños con EC/DT1. Sin embargo, el uso de antimicrobianos durante el embarazo no fue relevante. Esto puede ser porque también son preescritos en ciertas enfermedades respiratorias o de otros sistemas, perdiendo su significancia con respecto a las genitourinarias.

El desarrollo intrauterino se ve directamente afectado por complicaciones durante el embarazo o parto. En los últimos años, las infecciones virales y bacterianas maternas se han asociado con la patogénesis de enfermedades autoinmunes. La presencia de enterovirus durante el embarazo no presenta riesgo en el desarrollo de DT1, pero podría ser determinante en individuos susceptibles (Viskari et al., 2002), pudiendo alterar el sistema inmune fetal con efecto en un mediano o largo plazo. Por el contrario, se ha propuesto que la presencia de infecciones durante el embarazo podría tener un efecto protector en el feto, creando anticuerpos maternos transferidos al hijo (Stene et al., 2003).

El consumo de medicamentos durante el embarazo ha sido poco evaluado en relación al riesgo de DT1 o EC. En un estudio prospectivo en Finlandia, el uso de antimicrobianos previo al embarazo de la madre y durante la infancia del hijo, aumentaba el riesgo a desarrollar DT1 (Kilkkinen et al., 2006). Con el uso de antibióticos se podría inferir la presencia de infecciones que pueden influir con la patogénesis de enfermedades autoinmunes. Además, los antibióticos de amplio espectro afectan a la microbiota intestinal, lo cual puede prevenir o retrasar la transmisión de la diversidad de la microflora materna al hijo.

Así también, se observó que el consumo recurrente de antimicrobianos durante la infancia aumenta hasta 2 veces el riesgo a desarrollar EC/DT1. El 39 % de los niños con EC/DT1 se les refirió haber usado mas de 3 ciclos antimicrobianos al año durante su infancia, con respecto al 21 % de los niños sanos. Uno de los efectos secundarios de los antimicrobianos, es la modificación de la microbiota (Kverka y Tlaskalova-Hogenova, 2013), lo cual se ha asociado en diversos estudios, al desarrollo de enfermedades autoinmunes (Purchiaroni et al., 2013; Zipris, 2013). Así también, estos pueden inducir apoptosis celular por diferentes mecanismos y se ha descrito que algunos pueden tener un efecto tóxico directo en células beta del páncreas (Hayen et al., 1994).

El uso de antimicrobianos también puede reflejar complicaciones tempranas. Las infecciones por virus o bacterias están entre los principales problemas de salud en niños pequeños y debido a esto, aumenta el uso de antimicrobianos durante esta etapa de la vida. Así también pueden reflejar la presencia de enfermedades subyacentes durante la infancia, infecciones neonatales o complicaciones tales como la prematurez, hasta complicaciones durante el embarazo, que a su vez es afectado por comportamientos y condiciones de la madre.

Con respecto a complicaciones al nacer, en nuestro estudio, no se encontró relación con el desarrollo de EC/DT1. El 7 % de los casos presentaron prematurez, esto es, menos de 37 semanas de gestación, con respecto a un 13 % de los controles. En otros estudios se ha demostrado tal asociación (Li et al., 2014). Los órganos y tejidos del recién nacido prematuro no están completamente desarrollados, lo que trae complicaciones al nacer, como defectos congénitos, inmadurez del sistema inmune, propensión a infecciones y episodios de hipoglucemia o hiperinsulinismo. Esto último se ha asociado con un mayor riesgo a desarrollar resistencia a la insulina en la infancia (Li et al., 2014). La nutrición parenteral de los prematuros tiene como consecuencia la

acumulación de micronutrientes hepáticos, a razón de la falta de desarrollo tisular y enzimática (Moreno-Villares, 2008).

El nacimiento por cesárea se ha descrito, como un importante modulador para el desarrollo posterior de enfermedades. En este estudio, el 41 % de las madres de niños con EC/DT1 tuvieron cesárea, y el 37 % de las madres de los controles. En un meta-análisis se describió que la cesárea puede aumentar hasta en un 20% de riesgo a desarrollar enfermedades autoinmunes (Adlercreutz et al., 2015; Cardwell et al., 2008). Sin embargo, en nuestro estudio, esta asociación no fue significativa, probablemente por el tamaño de muestra.

Con respecto a la alimentación durante el primer año, la lactancia materna por menos de 3 meses, tiene un papel importante en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. En nuestro estudio, el 20 % no fue amamantado, y el 45% lo fue por 3 meses o menos, pero no hubo asociación con el desarrollo de EC/DT1. Así también, el uso de fórmula se presentó en el 86 % de los casos, con respecto a un 81 % de los controles, y sus diferencias no fueron significativas.

Así también, se ha asociado a la introducción de alimentos, de leche de vaca entera o desgrasada y de cereales, en menores de 3 meses y cereales en mayores de 7 meses, con el desarrollo consecuente de EC y DT1. En este estudio, ningún caso presentó introducción temprana de leche de vaca, sino de sus proteínas en la fórmula infantil y en el 5 % sí se introdujeron cereales en menores de 3 meses. Sin embargo, al 55 % de los casos se les ofreció el cereal a los 7 meses o más, pero no hubo significancia porque su contraparte lo presentó en un 43 %, siendo resultados similares.

Un 80 % de los niños con EC o DT1 tenían antecedentes personales patológicos, lo cual fue diferente ($p < 0.05$) con respecto a los niños sanos. Las enfermedades sobresalientes fueron otras autoinmunes, gastrointestinales, así

como trastornos del crecimiento. Sobre este último, se ha observado que el bajo peso o baja talla en EC es debido a una malabsorción de nutrientes latente, y que la obesidad o aumento de peso en un tiempo corto, se asocia con DT1 (Hyppönen et al., 1999). Por lo anterior, se observa que nuestra población presenta algunos factores no genéticos de riesgo similares a los de otras poblaciones. De esta manera, se incluyeron los resultados del análisis para el diseño del protocolo de tamizaje y así, disponer de una herramienta que comprenda los principales factores no genéticos descritos durante los últimos años, así como de la población sonorenses.

Con respecto a los niños diagnosticados durante el periodo de abril 2014 y marzo 2015, hubo 27 casos nuevos en un año, 25 de DT1 y 2 de EC. Ya que provienen de dos hospitales de mayor concentración del estado, esto representa una prevalencia significativa de DT1. Sin embargo, debido a que la densidad poblacional de Sonora es de solo 15 habitantes/km² (INEGI, 2012), la cifra neta podría apreciarse baja. Debido a que no hay datos de prevalencia ni incidencia de DT1 para nuestra población, este aumento se infiere al considerar los estudios en otras poblaciones. Así, este dato puede representar una referencia importante para futuros estudios.

Diseño del Protocolo de Tamizaje de Riesgo Elevado de EC y DT1

Para el diseño del protocolo de tamizaje de riesgo, se confirmaron los puntajes en base a la información publicada. En base a la distribución de los haplotipos y las combinaciones de alelos en el gradiente de riesgo de EC y DT1 para sonorenses (Mejía-Leon et al., 2015), se determinó la categorización de las mismas en riesgo elevado, moderado y leve. Se le ha atribuido hasta el 40% de riesgo a la herencia genética (Erich et al., 2008), por lo que se le atribuyó el

máximo de 40 puntos al riesgo elevado, 30 al moderado y 20 al leve (Tabla 6). De esta manera se formó el primer bloque del protocolo de tamizaje de riesgo.

Para los antecedentes patológicos familiares, el riesgo a desarrollar EC/DT1 se aumenta de un 10 hasta un 20 % en población general, dependiendo del familiar que presente alguna de las dos enfermedades. Así, se ha descrito que si la madre o un familiar de segundo grado presenta EC o DT1, puede aumentar el riesgo en un 10%. También, si un hermano presenta alguna, esto aumenta en un 14.1 % el riesgo, y si es el padre, hasta en un 17.8 %.

Tabla 6. Puntaje atribuido a la predisposición genética asociada a HLA DQ2-DQ8 en población sonoreense.

Haplotipos y combinación de alelos	Riesgo	Puntaje
DQ8 + DQ2	1:10	Elevado 40
DQ8 + DQB1*0201	1:11	Elevado 40
DQ8	1:23	Elevado 40
DQB1*0201 + DQA1*0301	1:30	Elevado 40
DQB1*0201 + DQB1*302	1:38	Elevado 40
DQA1*0501 + DQA1*0301 o DQB1*0302	1:76	Moderado 30
DQB1*0201	1:76	Moderado 30
DQ2 + DQA1*0301 o DQB1*0302	1:86	Moderado 30
DQ2	1:96	Moderado 30
DQA1*0301 o DQB1*0302	1:118	Leve 20
DQ8 + DQA1*0501	1:295	Leve 20
Negativos y DQA1*0501	1:358	Nula 0
Total Máximo		40

Gradiente de riesgo adaptado de Mejía-León et al. (2015).

De igual manera, si un familiar presenta otra enfermedad asociada o más de un familiar presenta EC o DT1, el riesgo aumenta en un 5 y 10 %, respectivamente (Achenbach et al., 2005). En razón a esto, se atribuyeron los puntajes a los antecedentes familiares con un mínimo de 5 puntos y un máximo de 20 puntos, redondeando los puntajes (Tabla 7). Así, se formó el segundo bloque del protocolo de tamizaje.

Tabla 7. Puntaje atribuido a los antecedentes patológicos familiares asociados al desarrollo de enfermedad celiaca y diabetes tipo 1.

Antecedentes Patológicos Familiares	Puntaje
Padre con EC y/o DT1	20
2 o más familiares con EC y/o DT1 u otras enfermedades asociadas	20
Hermano con EC y/o DT1	15
Familiares con otras enfermedades asociadas	10
Familiar de segundo grado con EC y/o DT1	10
Madre con EC y/o DT1	10
Total Máximo	20

Con respecto a los factores no genéticos asociados a EC y DT1, se les atribuyeron los 40 puntos restantes para completar un puntaje en base a 100 (40 puntos para riesgo genético y 20 puntos para antecedentes patológicos familiares). Estos 40 puntos restantes fueron ponderados entre los factores a partir de sus RM descritos en la bibliografía revisada (Tabla 8). Así, se obtuvo la media de las RM identificadas y se ponderó en base al total que resultó de la suma de las RM de todas las variables. Se utilizó la fórmula (1) obteniendo un puntaje representativo, el cual se redondeó para fines prácticos. De esta manera, se formó el tercer y último bloque del protocolo de tamizaje, obteniéndose un mínimo puntaje de 0 y un máximo de 40.

De esta manera, se crearon 3 bloques que suman 100 %: predisposición genética (40 %), antecedentes heredofamiliares (20 %) y antecedentes personales no patológicos y patológicos (40 %), tal y como se muestra en la Tabla 8, obteniéndose un puntaje mínimo de 0 y máximo de 100. Así mismo, se realizó un ajuste de los puntajes mediante su aplicación a niños con estas enfermedades activas. Así, se pudo determinar la calificación correspondiente del puntaje final, para clasificar el riesgo elevado, moderado o bajo.

Tabla 8. Puntaje atribuido a los factores no genéticos asociados al desarrollo de enfermedad celiaca o diabetes tipo 1.

Factores	IC al 95% de RM	Media de RM (\bar{x})	Ponderación de puntaje*	Puntaje redondeado
Con enfermedades asociadas	2.8 – 8.0	4.824	8.733	9
Infecciones virales	0.24 – 55	4.428	8.017	8
Introducción inadecuada de alimentos	0.62 – 6.19	2.006	3.631	4
Trastornos del desarrollo y crecimiento	0.27 – 3.2	2.128	3.852	4
Lactancia materna (\leq 3 meses)	1.12 – 4.05	1.664	3.012	3
Edad materna \geq 35 años en el embarazo	0.82 – 3.52	1.381	2.500	3
Complicaciones ginecobstétricas o neonatales	0.30 – 10.0	1.756	3.179	3
Nacimiento por cesárea	0.77 – 1.8	1.331	2.409	2
Peso al nacer \geq 4,000 g	0.56 – 2.82	1.253	2.268	2
Uso de antimicrobianos (\geq 3 ciclos por año)	1.0 – 1.66	1.322	2.393	2
Total sumatoria		22.093**	40	40

* La media de RM para cada variable (\bar{x}_i) se multiplicó por 40 y el resultado se dividió entre la sumatoria de todas las medias de RM ($\Sigma\bar{x}$).

** ($\Sigma\bar{x}$)

Tabla 9. Puntajes por bloques del protocolo de tamizaje.

I	Riesgo genético asociado a HLA - DQ2/DQ8 en población sonoreNSE	0 - 40
II	Antecedentes patológicos familiares	0 - 20
III	Factores no genéticos asociados a EC y DT1	0 - 40
Puntaje sumatorio:		0 - 100

Así mismo, se aplicó el protocolo de tamizaje a los niños con EC/DT1 y a los niños sanos con predisposición genética alta. Se determinaron sus puntajes, media, mediana y moda, para poder determinar su punto de corte para clasificarlos en riesgo elevado, moderado o leve (Tabla 10). El rango de puntajes para niños con EC/DT1 fue de 41 a 86 y en los niños sanos, de 40 a 78. Todos los niños sanos participantes tenían alto riesgo genético de entrada (así seleccionaron, por lo que su puntaje mínimo fue de 40).

Tabla 10. Determinación de punto de corte para el protocolo de tamizaje a partir de niños controles y sanos.

Grupo	Media	Mediana	Moda	Puntaje
Niños con EC/DT1	63	64	61	> 60
Niños sanos	57	56.5	59	< 60

Así, al obtener las medidas de tendencia central (media, mediana, moda), se determinó que un puntaje mayor de 60 era para los de riesgo elevado, menor de 60 para riesgo moderado y menor de 40, riesgo leve (Tabla 11).

Tabla 11. Puntajes para el protocolo de tamizaje de riesgo a desarrollar EC o DT1 en escolares sonorenses.

Riesgo elevado	60 - 99
Riesgo moderado	40 - 59
Riesgo leve	0 - 39

Validación del Protocolo de Tamizaje

El protocolo de tamizaje fue aplicado a 242 preescolares sonorenses. Se identificaron 52 con predisposición genética elevada, a los cuales se les realizaron análisis de anticuerpos. De estos, 9 resultaron positivos: 5 a IgA anti-gliadinas y 4 a IgG anti-insulina.

La aparición de anticuerpos específicos sugieren la presencia de daño tisular, que podría avanzar y derivar a EC o DT1. Un tercio de los niños que llegan a desarrollar estas enfermedades, se presentan asintomáticos (Elding et al., 2014), pero cuando tienen dos auto-anticuerpos, el desenlace es ineludible al cabo de meses o años. Las madres de 3 de los 9 niños con anticuerpos a IgA anti-gliadinas positivos, relataron sintomatología asociada como alteraciones digestivas y repercusiones nutricionales relacionadas con la malabsorción intestinal en la EC (Tabla 12). También comentaron que los niños tuvieron síntomas extraintestinales, como los trastornos del estado de ánimo, por lo que incluso fueron atendidos por un especialista. Dichas alteraciones se han asociado a múltiples enfermedades autoinmunes, pero sin explicación concluyente.

Así también, entre sus factores de riesgo destacan la presencia de antecedentes familiares patológicos, donde en la mitad de los casos se presentaron con familiares con enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, DT1 y esclerosis múltiple. Además, con respecto a las complicaciones ginecobstétricas, 4 de las madres presentaron infecciones genitourinarias durante el embarazo, lo cual se ha asociado con un trabajo de parto prematuro. Además, 5 de ellos tuvieron una introducción inadecuada de alimentos (Tabla 12).

Tabla 12. Características de los participantes con anticuerpos positivos.

	Anti-cuerpo	Antecedentes familiares	Antecedentes gine-cobstétricos	Antecedentes durante la infancia	Síntomas
1	Insulina	- Artritis reumatoide	- Infecciones genitourinarias (GU) en embarazo	- Cereales a los 9 meses	
2	Insulina	- Anemia - Colitis ulcerativa - Diabetes tipo 2 - Hipertiroidismo		- 3 meses de lactancia materna - Cereales a los 8 meses - Dermatitis alérgica	
3	Insulina	- Asma bronquial - Diabetes tipo 1 - Diabetes tipo 2 - Hipertensión arterial (HTA)		- 1 mes de lactancia materna - Cereales a los 9 meses	
4	Insulina	- Gastritis - Enfermedad herpética ocular - Anemia - Colitis ulcerativa - Diabetes tipo 2 - Migraña - Esclerosis múltiple - Cáncer de mama - Hipertiroidismo	- Cesárea - Circular doble de cordón umbilical - Taquicardia fetal	- Cereales a los 8 meses - Talla baja - Anti-microbianos 4 veces por año - Alergia a la penicilina y cefalosporinas - Alergia al puerco y atún	
5	Gliadina	- Asma bronquial - Diabetes tipo 1 - Diabetes tipo 2 - HTA - Cáncer de mama - Síndrome de Down	- Cesárea	- Cereales a los 8 meses - Asma bronquial	Estreñimiento

6	Gliadina	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia - Ansiedad - Asma bronquial - Leucemia - Colitis ulcerativa - Crisis epilépticas - Migraña 	<ul style="list-style-type: none"> - Infecciones GU - Cesárea 	<ul style="list-style-type: none"> - Dengue 	<ul style="list-style-type: none"> - Astenia y adinamia - Anorexia - Pérdida de peso - Cefalea - Pérdida de cabello - Depresión - Trastornos del sueño
7	Gliadina	<ul style="list-style-type: none"> - Crisis epilépticas - HTA - Diabetes tipo 2 - Anemia - Cáncer cervicouterino 	<ul style="list-style-type: none"> - Obesidad materna - Infecciones GU - Hipoxia neonatal 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 semanas de lactancia materna - Bronquilitis - Enfermedad por reflujo gastroesofágico 	<ul style="list-style-type: none"> - Astenia y adinamia - Cefalea - Deshidratación - Diarrea.
8	Gliadina	<ul style="list-style-type: none"> - Bronconeumonía - Diabetes tipo 2 - HTA - Hipotiroidismo 	<ul style="list-style-type: none"> - Infecciones GU 	<ul style="list-style-type: none"> - 15 días de lactancia materna - Bronquitis - Plaquetopenia 	<ul style="list-style-type: none"> - Esmalte dental alterado - Depresión, ansiedad, hiperactividad e irritabilidad.

Con respecto al nivel socioeconómico de los 9 niños con anticuerpos positivos, 8 eran hijos de padres con nivel educativo bajo. Lo cual también se vió reflejado en un 65 % de los niños con autoinmunidad negativa. Así, de acuerdo a la incidencia reportada en otras poblaciones, teóricamente se esperarían 2 niños con EC o DT1 a partir de la muestra de 242. De los 9 que resultaron positivos, no necesariamente todos desarrollarán la enfermedad, ya que otros factores desencadenantes en la infancia puede influir en la evolución de seroconversión de otros anticuerpos. Sin embargo, se pueden implementar medidas de acuerdo a los factores que se han asociado, tales como el tipo de alimentación y el uso recurrente de antimicrobianos.

La sensibilidad del protocolo de tamizaje fue estimada mediante su capacidad de clasificar verdaderos positivos, la cual resultó en un 89 %, valor que se

considera adecuado, ya que rebasa el 80 % (Figura 8). De los 9 casos con anticuerpos positivos, uno fue falso negativo. Sin embargo, éste clasificó en riesgo moderado con un puntaje total de 54, cuando el corte para elevado es de 60 puntos. Este caso de falso negativo, presentaba antecedentes familiares patológicos, y regímenes de alimentación inadecuados en el primer año de vida. En base a este caso, se pudiera hacer un ajuste en el protocolo de tamizaje, pero también se puede considerar la aplicación posterior para determinar su riesgo en una edad mayor. Esto es importante ya que sugiere que debe haber un tamizaje activo en diferentes edades en la misma persona, ya que pudieran estar expuestos a otros determinantes de riesgo durante la infancia y desarrollar otros auto-anticuerpos posteriormente.

		Preescolares con predisposición genética elevada	
		Con autoinmunidad (+)	Sin autoinmunidad (-)
Aplicación de protocolo de tamizaje	Riesgo elevado (+)	8	16
	Riesgo moderado o leve (-)	1	27
		Sensibilidad ≈ 89 %	

Figura 8. Evaluación de la sensibilidad del protocolo de tamizaje para enfermedad celiaca o diabetes tipo 1 en niños sonorenses.

Aplicación del Protocolo de Tamizaje

El 30 % de la población en general presenta los haplotipos de riesgo y la EC y DT1 afectan alrededor de 1:100 a 1:300 personas (Chiang et al., 2014; FID, 2013; Fowler, 2007; Kaukinen y Mäki, 2014; Sollid y Jabri, 2013). Al aplicar el protocolo de tamizaje a 236 escolares, teóricamente debieran resultar alrededor de 71 niños con predisposición genética y un mínimo de 3 niños con autoinmunidad. Esto, en base a la prevalencia de desarrollo de EC y DT1 en población general, ya que no se tienen datos sobre prevalencia de auto-anticuerpos. En lugar de esto, resultaron positivos a un auto-anticuerpo, 6 niños; 2 veces lo esperado. Sin embargo, no todos desarrollarán EC o DT1, lo que sí se puede decir es que esos niños tienen un riesgo muy alto para su desarrollo y posteriormente, trabajar para retrasar o impedir el desenlace.

CONCLUSIONES

La hipótesis planteada se contrastó con los resultados del estudio; al aplicar el protocolo de tamizaje, se obtuvo una sensibilidad del 89% y se detectó tempranamente a niños sonorenses con mayor riesgo a desarrollar DT1 o EC. No se consideró en lo inmediato, una propuesta de acciones a seguir, pero se presentarán los resultados a los centros hospitalarios involucrados o entidades escolares, para un seguimiento e informe adecuado para los padres. Así, se consideraría la posible integración de un equipo de seguimiento especial para estos niños. También, se comunicarán los pormenores de este estudio a las autoridades sanitarias, con la sugerencia de que se aplique este instrumento de tamizaje, que ha mostrado un alto valor predictivo para EC y DT1, con las ventajas de detección y diagnóstico temprano para evitar mayor daño a la salud.

En población sonorense, la genética de predisposición es particular, aunque los factores no genéticos asociados a DT1 o EC, son similares a los de otras poblaciones. Pudiera haber factores ambientales que proteja a esta población, lo cual solo se podrían detectar a futuro en los ahora niños de alto riesgo.

El protocolo de tamizaje desarrollado es una herramienta rápida, relativamente económica y adaptable, que puede ser modificada para diferentes poblaciones, dependiendo de sus características genéticas y ambientales. Además, la herramienta podrá ser enriquecida con el avance en el conocimiento de la etiopatogénesis de DT1 o EC y así también, ser modificada en la ponderación de puntajes. La posibilidad de reestructuración y ajuste (flexibilidad) de esta herramienta, es lo que le otorta un alto poder de uso para diagnóstico temprano.

REFERENCIAS

Abela, A. G. y Fava, S. 2013. Association of incidence of type 1 diabetes with mortality from infectious disease and with antibiotic susceptibility at a country level. *Acta Diabetol.* 50 (6):859-865.

Achenbach, P., Bonifacio, E., Koczwara, K. y Ziegler, A.-G. 2005. Natural History of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 54 (suppl 2):S25-S31.

ADA. 2013. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 36 Suppl 1 S11-66.

Adlercreutz, E. H., Wingren, C. J., Vincente, R. P., Merlo, J. y Agardh, D. 2015. Perinatal risk factors increase the risk of being affected by both type 1 diabetes and coeliac disease. *Acta Paediatr.* 104 (2):178-184.

Aguayo-Patrón, S., Beltrán-Sauceda, L. y Calderon de la Barca, A. M. 2015. A population-wide applicable HLA-DQ2 and DQ8 haplotyping using a combination of DNA from dried blood spots and duplex allele-specific qPCR amplification. *Journal of Immunological Methods.* (Con el editor).

Akerblom, H. K., Virtanen, S. M., Ilonen, J., Savilahti, E., Vaarala, O., Reunanen, A., Teramo, K., Hamalainen, A. M., Paronen, J., Riiikjarv, M. A., Ormison, A., Ludvigsson, J., Dosch, H. M., Hakulinen, T. y Knip, M. 2005. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia.* 48 (5):829-837.

Algert, C. S., McElduff, A., Morris, J. M. y Roberts, C. L. 2009. Perinatal risk factors for early onset of Type 1 diabetes in a 2000-2005 birth cohort. *Diabet Med.* 26 (12):1193-1197.

Althabe, F., Sosa, C., Belizán, J. M., Gibbons, L., Jacquerioz, F. y Bergel, E. 2006. Cesarean section rates and maternal and neonatal mortality in low-, medium-, and high-income countries: an ecological study. *Birth.* 33 (4):270-277.

Altman, D. G. y Bland, J. M. 1994. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ : British Medical Journal.* 308 (6943):1552-1552.

Amur, S., Parekh, A. y Mummaneni, P. 2012. Sex differences and genomics in autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 38 (2-3):J254-265.

Andrén-Aronsson, C., Uusitalo, U., Vehik, K., Yang, J., Silvis, K., Hummel, S., Virtanen, S. M., Norris, J. M. y Group, T. S. 2013. Age at first introduction to complementary foods is associated with sociodemographic factors in children with increased genetic risk of developing type 1 diabetes. *Maternal & Child Nutrition.* n/a-n/a.

Araya, M., Mondragon, A., Perez-Bravo, F., Roessler, J. L., Alarcon, T., Rios, G. y Bergenfreid, C. 2000. Celiac disease in a Chilean population carrying Amerindian traits. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 31 (4):381-386.

Arkkola, T., Kautiainen, S., Takkinen, H. M., Kenward, M. G., Nevalainen, J., Uusitalo, U., Simell, O., Ilonen, J., Knip, M., Veijola, R. y Virtanen, S. M. 2011. Relationship of maternal weight status and weight gain rate during pregnancy to the development of advanced beta cell autoimmunity in the offspring: a prospective birth cohort study. *Pediatr Diabetes.* 12 (5):478-484.

Aronsson, C. A., Lee, H. S., Liu, E., Uusitalo, U., Hummel, S., Yang, J., Hummel, M., Rewers, M., She, J. X., Simell, O., Toppari, J., Ziegler, A. G., Krischer, J., Virtanen, S. M., Norris, J. M. y Agardh, D. 2015. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics.* 135 (2):239-245.

Atkinson, M. A. 2012. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2 (11):

Atkinson, M. A. y Eisenbarth, G. S. 2001. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet.* 358 (9277):221-229.

Auricchio, S., Follo, D., de Ritis, G., Giunta, A., Marzorati, D., Prampolini, L., Ansaldi, N., Levi, P., Dall'Olio, D., Bossi, A. y et al. 1983. Does breast feeding protect against the development of clinical symptoms of celiac disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2 (3):428-433.

Avdal, E. U., Arkan, B., Tokem, Y., Korkmaz, M. y Kırbıyıköğlü, F. I. 2014. Clinical presentation of children in emergency department diagnosed as Type-1 Diabetes Mellitus.

Bache, I., Bock, T., Volund, A. y Buschard, K. 1999. Previous maternal abortion, longer gestation, and younger maternal age decrease the risk of type 1 diabetes among male offspring. *Diabetes Care.* 22 (7):1063-1065.

Bai, J., Zeballos, E., Fried, M. y Corazza, G. R. 2007. Celiac Disease. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines.

Bai, J. C., Fried, M., Corazza, G. R., Schuppan, D., Farthing, M., Catassi, C., Greco, L., Cohen, H., Ciacci, C., Eliakim, R., Fasano, A., Gonzalez, A., Krabshuis, J. H. y LeMair, A. 2013. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 47 (2):121-126.

Banatvala, J. E., Bryant, J., Schernthaner, G., Borkenstein, M., Schober, E., Brown, D., De Silva, L. M., Menser, M. A. y Silink, M. 1985. Coxsackie B, mumps, rubella, and cytomegalovirus specific IgM responses in patients with juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Britain, Austria, and Australia. *Lancet.* 1 (8443):1409-1412.

Barquera, S., Campos-Nonato, I., Hernández-Barrera, L., Pedroza, A. y Rivera-Dommarco, J. A. 2013. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, 2000-2012. *Salud Publica Mex.* 55 S151-S160.

Beeson, P. B. 1994. Age and sex associations of 40 autoimmune diseases. *Am J Med.* 96 (5):457-462.

Beltrán-Sauceda, L. I. 2013. Efectividad de materiales de consejería impresos para promover el amamantamiento en madres sonorenses. Tesis de licenciatura. Hermosillo, Sonora. Universidad Autónoma de Sinaloa.

Bingley, P. J., Bonifacio, E., Ziegler, A. G., Schatz, D. A., Atkinson, M. A. y Eisenbarth, G. S. 2001. Proposed guidelines on screening for risk of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 24 (2):398.

Bjorksten, B. 2009. The hygiene hypothesis: do we still believe in it? *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 64 11-18; discussion 18-22, 251-257.

Blom, L., Dahlquist, G., Nyström, L., Sandström, A. y Wall, S. 1989. The Swedish childhood diabetes study — social and perinatal determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia.* 32 (1):7-13.

Bock, T., Pedersen, C. R., Volund, A., Pallesen, C. S. y Buschard, K. 1994. Perinatal determinants among children who later develop IDDM. *Diabetes Care.* 17 (10):1154-1157.

Bonifacio, E., Warncke, K., Winkler, C., Wallner, M. y Ziegler, A. G. 2011. Cesarean section and interferon-induced helicase gene polymorphisms combine to increase childhood type 1 diabetes risk. *Diabetes.* 60 (12):3300-3306.

Bourgey, M., Calcagno, G., Tinto, N., Gennarelli, D., Margaritte-Jeannin, P., Greco, L., Limongelli, M. G., Esposito, O., Marano, C., Troncione, R., Spampinato, A., Clerget-Darpoux, F. y Sacchetti, L. 2007. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut*. 56 (8):1054-1059.

Brugman, S., Klatter, F. A., Visser, J. T., Wildeboer-Veloo, A. C., Harmsen, H. J., Rozing, J. y Bos, N. A. 2006. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia*. 49 (9):2105-2108.

Cabrera-Chavez, F., Rouzaud-Sandez, O., Sotelo-Cruz, N. y Calderon de la Barca, A. M. 2008. Transglutaminase treatment of wheat and maize prolamins of bread increases the serum IgA reactivity of celiac disease patients. *J Agric Food Chem*. 56 (4):1387-1391.

Cardwell, C. R., Carson, D. J. y Patterson, C. C. 2005. Parental age at delivery, birth order, birth weight and gestational age are associated with the risk of childhood Type 1 diabetes: a UK regional retrospective cohort study. *Diabetic Medicine*. 22 (2):200-206.

Cardwell, C. R., Carson, D. J. y Patterson, C. C. 2008. No association between routinely recorded infections in early life and subsequent risk of childhood-onset Type 1 diabetes: a matched case-control study using the UK General Practice Research Database. *Diabet Med*. 25 (3):261-267.

Cardwell, C. R., Carson, D. J., Yarnell, J., Shields, M. D. y Patterson, C. C. 2008. Atopy, home environment and the risk of childhood-onset type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Pediatr Diabetes*. 9 (3 Pt 1):191-196.

Cardwell, C. R., Stene, L. C., Jøner, G., Bulsara, M. K., Cinek, O., Rosenbauer, J., Ludvigsson, J., Jane, M., Svensson, J., Goldacre, M. J., Waldhoer, T., Jarosz-Chobot, P., Gimeno, S. G., Chuang, L. M., Parslow, R. C., Wadsworth, E. J., Chetwynd, A., Pozzilli, P., Brigis, G., Urbonaitė, B., Šipetić, S., Schober, E., Devoti, G., Ionescu-Tirgoviste, C., de Beaufort, C. E., Stoyanov, D., Buschard, K. y Patterson, C. C. 2010. Maternal age at birth and childhood type 1 diabetes: a pooled analysis of 30 observational studies. *Diabetes*. 59 (2):486-494.

Cardwell, C. R., Stene, L. C., Jøner, G., Cinek, O., Svensson, J., Goldacre, M. J., Parslow, R. C., Pozzilli, P., Brigis, G., Stoyanov, D., Urbonaitė, B., Šipetić, S., Schober, E., Ionescu-Tirgoviste, C., Devoti, G., de Beaufort, C. E., Buschard, K. y Patterson, C. C. 2008. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 51 (5):726-735.

Carlsson, E., Frostell, A., Ludvigsson, J. y Faresjo, M. 2014. Psychological stress in children may alter the immune response. *J Immunol.* 192 (5):2071-2081.

Carmichael, S. K., Johnson, S. B., Baughcum, A., North, K., Hopkins, D., Dukes, M. G., She, J. X. y Schatz, D. A. 2003. Prospective assessment in newborns of diabetes autoimmunity (PANDA): maternal understanding of infant diabetes risk. *Genet Med.* 5 (2):77-83.

Ch'ng, C. L., Jones, M. K. y Kingham, J. G. C. 2007. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease. *Clinical Medicine & Research.* 5 (3):184-192.

Chiang, J. L., Kirkman, M. S., Laffel, L. M. y Peters, A. L. 2014. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 37 (7):2034-2054.

Chmiel, R., Beyerlein, A., Knopff, A., Hummel, S., Ziegler, A. G. y Winkler, C. 2014. Early infant feeding and risk of developing islet autoimmunity and type 1 diabetes. *Acta Diabetol.*

Cohn, A., Sofia, A. M. y Kupfer, S. S. 2014. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Curr Diab Rep.* 14 (8):517.

Conroy, R. M., Pyorala, K., Fitzgerald, A. P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., De Bacquer, D., Ducimetiere, P., Jousilahti, P., Keil, U., Njolstad, I., Oganov, R. G., Thomsen, T., Tunstall-Pedoe, H., Tverdal, A., Wedel, H., Whincup, P., Wilhelmsen, L. y Graham, I. M. 2003. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 24 (11):987-1003.

Cooke, A. 2009. Infection and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis.* 42 (2):105-107.

Coutant, R., Carel, J. C., Lebon, P., Bougneres, P. F., Palmer, P. y Cantero-Aguilar, L. 2002. Detection of enterovirus RNA sequences in serum samples from autoantibody-positive subjects at risk for diabetes. *Diabet Med.* 19 (11):968-969.

Craig, M. E., Howard, N. J., Silink, M. y Rawlinson, W. D. 2003. Reduced frequency of HLA DRB1*03-DQB1*02 in children with type 1 diabetes associated with enterovirus RNA. *J Infect Dis.* 187 (10):1562-1570.

Crume, T. L., Crandell, J., Norris, J. M., Dabelea, D., Fangman, M. T., Pettitt, D. J., Dolan, L., Rodriguez, B. L., O'Connor, R. y Mayer-Davis, E. J. 2014. Timing of complementary food introduction and age at diagnosis of type 1 diabetes: the SEARCH nutrition ancillary study (SNAS). *Eur J Clin Nutr.* 68 (11):1258-1260.

D'Alessio, D. J. 1992. A case-control study of group B Coxsackievirus immunoglobulin M antibody prevalence and HLA-DR antigens in newly diagnosed cases of insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.* 135 (12):1331-1338.

D'Angeli, M. A., Merzon, E., Valbuena, L. F., Tirschwell, D., Paris, C. A. y Mueller, B. A. 2010. Environmental factors associated with childhood-onset type 1 diabetes mellitus: an exploration of the hygiene and overload hypotheses. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 164 (8):732-738.

Dabelea, D., Mayer-Davis, E. J., Saydah, S., Imperatore, G., Linder, B., Divers, J., Bell, R., Badaru, A., Talton, J. W., Crume, T., Liese, A. D., Merchant, A. T., Lawrence, J. M., Reynolds, K., Dolan, L., Liu, L. L. y Hamman, R. F. 2014. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama.* 311 (17):1778-1786.

Dahlquist, G. 2006. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia.* 49 (1):20-24.

Dahlquist, G., Bennich, S. S. y Kallen, B. (1996). Intrauterine growth pattern and risk of childhood onset insulin dependent (type I) diabetes: population based case-control study. pp.

Dahlquist, G., Blom, L. y Lönnberg, G. 1991. The Swedish childhood diabetes study — a multivariate analysis of risk determinants for diabetes in different age groups. *Diabetologia.* 34 (10):757-762.

Dahlquist, G., Frisk, G., Ivarsson, S. A., Svanberg, L., Forsgren, M. y Diderholm, H. 1995. Indications that maternal coxsackie B virus infection during pregnancy is a risk factor for childhood-onset IDDM. *Diabetologia.* 38 (11):1371-1373.

Dahlquist, G. y Källén, B. 1992. Maternal-child blood group incompatibility and other perinatal events increase the risk for early-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 35 (7):671-675.

Dahlquist, G. G., Forsberg, J., Hagenfeldt, L., Boman, J. y Juto, P. 2004. Increased prevalence of enteroviral RNA in blood spots from newborn children

who later developed type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Diabetes Care*. 27 (1):285-286.

Dahlquist, G. G., Patterson, C. y Soltesz, G. 1999. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care*. 22 (10):1698-1702.

Davis-Richardson, A. G. y Triplett, E. W. 2015. On the role of gut bacteria and infant diet in the development of autoimmunity for type 1 diabetes. Reply to Hanninen ALM and Toivonen RK [letter]. *Diabetologia*. 58 (9):2197-2198.

Decker, E., Engelmann, G., Findeisen, A., Gerner, P., Laaß, M., Ney, D., Posovszky, C., Hoy, L. y Hornef, M. W. 2010. Cesarean Delivery Is Associated With Celiac Disease but Not Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatrics*. 125 (6):e1433-e1440.

Diamond-Project. 2006. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. 23 (8):857-866.

Dotta, F. y Sebastiani, G. 2014. Enteroviral infections and development of type 1 diabetes: The Brothers Karamazov within the CVBs. *Diabetes*. 63 (2):384-386.

Dunne, J. L., Triplett, E. W., Gevers, D., Xavier, R., Insel, R., Danska, J. y Atkinson, M. A. 2014. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 177 (1):30-37.

El-Hashimy, M., Angelico, M. C., Martin, B. C., Krolewski, A. S. y Warram, J. H. 1995. Factors modifying the risk of IDDM in offspring of an IDDM parent. *Diabetes*. 44 (3):295-299.

Elding-Larsson, H., Vehik, K., Gesualdo, P., Akolkar, B., Hagopian, W., Krischer, J., Lernmark, A., Rewers, M., Simell, O., She, J. X., Ziegler, A. y Haller, M. J. 2014. Children followed in the TEDDY study are diagnosed with type 1 diabetes at an early stage of disease. *Pediatr Diabetes*. 15 (2):118-126.

Elenberg, Y. y Shaoul, R. 2014. The role of infant nutrition in the prevention of future disease. *Front Pediatr*. 2 73.

Elfving, M., Svensson, J., Oikarinen, S., Jonsson, B., Olofsson, P., Sundkvist, G., Lindberg, B., Lernmark, A., Hyoty, H. y Ivarsson, S. A. 2008. Maternal enterovirus infection during pregnancy as a risk factor in offspring diagnosed with type 1 diabetes between 15 and 30 years of age. *Exp Diabetes Res*. 2008 271958.

Elixhauser, A. W., L. M. 2008. Complicating Conditions of Pregnancy and Childbirth, 2008. HCUP Statistical Brief #113.

Enriquez-Leal, M. C., Montaña-Figueroa, C. A., Saucedo-Tamayo, M. S., Vidal-Ochoa, M. G., Rivera-Icedo, B. M., Cabrera, R. M., Ballesteros, M. N. y Ortega-Vélez, I. 2010. Incidencia, características clínicas y estado nutricional en niños y adolescentes mexicanos con diabetes. *Interciencia: Revista de ciencia y tecnología de América*. 35 (6):455-460.

Erlich, H., Valdes, A. M., Noble, J., Carlson, J. A., Varney, M., Concannon, P., Mychaleckyj, J. C., Todd, J. A., Bonella, P., Fear, A. L., Lavant, E., Louey, A. y Moonsamy, P. 2008. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 57 (4):1084-1092.

Fairweather, D., Frisancho-Kiss, S. y Rose, N. R. 2008. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol*. 173 (3):600-609.

Fazeli Farsani, S., Souverein, P. C., van der Vorst, M. M., Knibbe, C. A., de Boer, A. y Mantel-Teeuwisse, A. K. 2014. Population-based cohort study of anti-infective medication use before and after the onset of type 1 diabetes in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother*. 58 (8):4666-4674.

Fazeli-Farsani, S., Souverein, P. C., van der Vorst, M. M., Knibbe, C. A., de Boer, A. y Mantel-Teeuwisse, A. K. 2014. Population-based cohort study of anti-infective medication use before and after the onset of type 1 diabetes in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother*. 58 (8):4666-4674.

FID. (2013). *Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes*. Federación Internacional de Diabetes. 6. pp.

Field, L. L., McArthur, R. G., Shin, S. Y. y Yoon, J. W. 1987. The relationship between Coxsackie-B-virus-specific IgG responses and genetic factors (HLA-DR, GM, KM) in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res*. 6 (4):169-173.

Fowler, M. J. 2007. Diabetes: Magnitude and Mechanisms. *Clinical Diabetes*. 25 (1):25-28.

Frederiksen, B., Kroehl, M., Lamb, M. M., Seifert, J., Barriga, K., Eisenbarth, G. S., Rewers, M. y Norris, J. M. 2013. Infant exposures and development of type 1

diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr.* 167 (9):808-815.

Freeman, H. J. 2010. Risk factors in familial forms of celiac disease. *World J Gastroenterol.* 16 (15):1828-1831.

Frisk, G., Nilsson, E., Tuvemo, T., Friman, G. y Diderholm, H. 1992. The possible role of Coxsackie A and echo viruses in the pathogenesis of type I diabetes mellitus studied by IgM analysis. *J Infect.* 24 (1):13-22.

Gale, E. 2002. The Rise of Childhood Type 1 Diabetes in the 20th Century. *Diabetes.* 51 (12):3353-3361.

Gale, E. A. 2005. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia.* 48 (11):2195-2199.

Gamble, D. R., Kinsley, M. L., FitzGerald, M. G., Bolton, R. y Taylor, K. W. 1969. Viral antibodies in diabetes mellitus. *Br Med J.* 3 (5671):627-630.

Gamble, D. R., Taylor, K. W. y Cumming, H. 1973. Coxsackie Viruses and Diabetes Mellitus. *British Medical Journal.* 4 (5887):260-262.

Gilliland, F. D., Li, Y. F. y Peters, J. M. 2001. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 163 (2):429-436.

Gimeno, S. G. y de Souza, J. M. 1997. IDDM and milk consumption. A case-control study in Sao Paulo, Brazil. *Diabetes Care.* 20 (8):1256-1260.

Gleicher, N. y Barad, D. H. 2007. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 28 (1):1-6.

GLOBOCAN. (2012). Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012. globocan.iarc.fr

Goddard, C. J. y Gillett, H. R. 2006. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J.* 82 (973):705-712.

Greco, L., Auricchio, S., Mayer, M. y Grimaldi, M. 1988. Case Control Study on Nutritional Risk Factors in Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 7 (3):395-399.

Guandalini, S. Y., S. (2014). Special Considerations in Children and Young Adults with Celiac Disease. In S. D. Rampertab & G. E. Mullin (Eds.), *Celiac Disease* (pp. 177-192): Springer New York.

Harder, T., Roepke, K., Diller, N., Stechling, Y., Dudenhausen, J. W. y Plagemann, A. 2009. Birth Weight, Early Weight Gain, and Subsequent Risk of Type 1 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol.* 169 (12):1428-1436.

Harjutsalo, V., Lammi, N., Karvonen, M. y Groop, P. H. 2010. Age at onset of type 1 diabetes in parents and recurrence risk in offspring. *Diabetes.* 59 (1):210-214.

Harjutsalo, V., Reunanen, A. y Tuomilehto, J. 2006. Differential transmission of type 1 diabetes from diabetic fathers and mothers to their offspring. *Diabetes.* 55 (5):1517-1524.

Haynes, A., Bower, C., Bulsara, M. K., Finn, J., Jones, T. W. y Davis, E. A. 2007. Perinatal risk factors for childhood Type 1 diabetes in Western Australia-- a population-based study (1980-2002). *Diabet Med.* 24 (5):564-570.

Hermann, R., Knip, M., Veijola, R., Simell, O., Laine, A. P., Akerblom, H. K., Groop, P. H., Forsblom, C., Pettersson-Fernholm, K. y Ilonen, J. 2003. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with Type 1 diabetes-- indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia.* 46 (3):420-425.

Herold, K. C., Vignali, D. A., Cooke, A. y Bluestone, J. A. 2013. Type 1 diabetes: translating mechanistic observations into effective clinical outcomes. *Nat Rev Immunol.* 13 (4):243-256.

Holmberg, H., Wahlberg, J., Vaarala, O. y Ludvigsson, J. 2007. Short duration of breast-feeding as a risk-factor for beta-cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population. *Br J Nutr.* 97 (1):111-116.

Holsapple, M. P. 2002. Autoimmunity by pesticides: a critical review of the state of the science. *Toxicology Letters.* 127 (1-3):101-109.

Honeyman, M. C., Coulson, B. S., Stone, N. L., Gellert, S. A., Goldwater, P. N., Steele, C. E., Couper, J. J., Tait, B. D., Colman, P. G. y Harrison, L. C. 2000. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes.* 49 (8):1319-1324.

Hummel, S., Vehik, K., Uusitalo, U., McLeod, W., Aronsson, C. A., Frank, N., Gesualdo, P., Yang, J., Norris, J. M. y Virtanen, S. M. 2014. Infant feeding patterns in families with a diabetes history - observations from The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) birth cohort study. *Public Health Nutr.* 17 (12):2853-2862.

Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabo, I. R., Mearin, M. L., Phillips, A., Shamir, R., Troncone, R., Giersiepen, K., Branski, D., Catassi, C., Lelgeman, M., Maki, M., Ribes-Koninckx, C., Ventura, A. y Zimmer, K. P. 2012. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 54 (1):136-160.

Hviid, A. y Svanstrom, H. 2009. Antibiotic use and type 1 diabetes in childhood. *Am J Epidemiol.* 169 (9):1079-1084.

Hyppönen, E., Kenward, M. G., Virtanen, S. M., Piitulainen, A., Virta-Autio, P., Tuomilehto, J., Knip, M. y Akerblom, H. K. 1999. Infant feeding, early weight gain, and risk of type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care.* 22 (12):1961-1965.

Hyppönen, E., Virtanen, S. M., Kenward, M. G., Knip, M., Akerblom, H. K. y Childhood Diabetes in Finland Study, G. 2000. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care.* 23 (12):1755-1760.

IDF. 2009. Diabetes in the Young: a Global Perspective. IDF Diabetes Atlas Sixth Edition.

Ievins, R., Roberts, S. E. y Goldacre, M. J. 2007. Perinatal factors associated with subsequent diabetes mellitus in the child: record linkage study. *Diabet Med.* 24 (6):664-670.

Infections and vaccinations as risk factors for childhood type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicentre case-control investigation. EURODIAB Substudy 2 Study Group. 2000. *Diabetologia.* 43 (1):47-53.

Islam, S. T., Srinivasan, S. y Craig, M. E. 2014. Environmental determinants of type 1 diabetes: a role for overweight and insulin resistance. *J Paediatr Child Health.* 50 (11):874-879.

Ivarsson, A., Hernell, O., Nystrom, L. y Persson, L. A. 2003. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health.* 57 (1):36-39.

Ivarsson, A., Hernell, O., Nyström, L. y Persson, L. Å. 2003. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 57 (1):36-39.

Jansen, M. A., Tromp, II, Kiefte-de Jong, J. C., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Escher, J. C., Hooijkaas, H. y Moll, H. A. 2014. Infant feeding and anti-tissue transglutaminase antibody concentrations in the Generation R Study. *Am J Clin Nutr*. 100 (4):1095-1101.

Johnson, K. A., Svrbely, J. R., Sriram, M. G., Smith, J. W., Kantor, G. y Rodriguez, J. R. 2002. Automated medical algorithms: issues for medical errors. *J Am Med Inform Assoc*. 9 56-57.

Jones, M. E., Swerdlow, A. J., Gill, L. E. y Goldacre, M. J. 1998. Pre-natal and early life risk factors for childhood onset diabetes mellitus: a record linkage study. *Int J Epidemiol*. 27 (3):444-449.

Kaminski, B. M., Klingensmith, G. J., Beck, R. W., Tamborlane, W. V., Lee, J., Hassan, K., Schatz, D., Kollman, C. y Redondo, M. J. 2013. Body mass index at the time of diagnosis of autoimmune type 1 diabetes in children. *J Pediatr*. 162 (4):736-740.e731.

Karvonen, M., Viik-Kajander, M., Moltchanova, E., Libman, I., LaPorte, R. y Tuomilehto, J. 2000. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 23 (10):1516-1526.

Kaukinen, K. y Maki, M. 2014. Coeliac disease in 2013: new insights in dietary-gluten-induced autoimmunity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 11 (2):80-82.

Kaukinen, K. y Mäki, M. (2014). *New insights in dietary-gluten-induced-autoimmunity*. McMillan Publishers Limited. 80-82 pp.

Kawashima, H., Ihara, T., Ioi, H., Oana, S., Sato, S., Kato, N., Takami, T., Kashiwagi, Y., Takekuma, K., Hoshika, A. y Mori, T. 2004. Enterovirus-related type 1 diabetes mellitus and antibodies to glutamic acid decarboxylase in Japan. *J Infect*. 49 (2):147-151.

Kemppainen, K. M., Ardisson, A. N., Davis-Richardson, A. G., Fagen, J. R., Gano, K. A., Leon-Novelo, L. G., Vehik, K., Casella, G., Simell, O., Ziegler, A. G., Rewers, M. J., Lernmark, A., Hagopian, W., She, J. X., Krischer, J. P., Akolkar, B., Schatz, D. A., Atkinson, M. A. y Triplett, E. W. 2015. Early childhood gut microbiomes show strong geographic differences among subjects at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 38 (2):329-332.

Kilkkinen, A., Virtanen, S. M., Klaukka, T., Kenward, M. G., Salkinoja-Salonen, M., Gissler, M., Kaila, M. y Reunanen, A. 2006. Use of antimicrobials and risk of type 1 diabetes in a population-based mother–child cohort. *Diabetologia*. 49 (1):66-70.

Kimpimäki, T., Erkkola, M., Korhonen, S., Kupila, A., Virtanen, S. M., Ilonen, J., Simell, O. y Knip, M. 2001. Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of Type I diabetes to progressive beta-cell autoimmunity. *Diabetologia*. 44 (1):63-69.

King, M., Bidwell, D., Shaikh, A., Voller, A. y Banatvala, J. E. 1983. COXSACKIE-B-VIRUS-SPECIFIC IgM RESPONSES IN CHILDREN WITH INSULIN-DEPENDENT (JUVENILE-ONSET; TYPE I) DIABETES MELLITUS. *The Lancet*. 321 (8339):1397-1399.

Klinke, D. J., II. 2008. Extent of Beta Cell Destruction Is Important but Insufficient to Predict the Onset of Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS ONE*. 3 (1):e1374.

Knerr, I., Wolf, J., Reinehr, T., Stachow, R., Grabert, M., Schober, E., Rascher, W. y Holl, R. W. 2005. The 'accelerator hypothesis': relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 48 (12):2501-2504.

Knip, M., Reunanen, A., Virtanen, S. M., Nuutinen, M., Viikari, J. y Akerblom, H. K. 2008. Does the secular increase in body mass in children contribute to the increasing incidence of type 1 diabetes? *Pediatr Diabetes*. 9 (3 Pt 2):46-49.

Knip, M., Veijola, R., Virtanen, S. M., Hyöty, H., Vaarala, O. y Åkerblom, H. K. 2005. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*. 54 (suppl 2):S125-S136.

Kolb, H. y Elliott, R. B. 1994. Increasing incidence of IDDM a consequence of improved hygiene? *Diabetologia*. 37 (7):729.

Kondrashova, A. y Hyoty, H. 2014. Role of viruses and other microbes in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Int Rev Immunol*. 33 (4):284-295.

Kong, Y. M., David, C. S., Lomo, L. C., Fuller, B. E., Motte, R. W. y Giraldo, A. A. 1997. Role of mouse and human class II transgenes in susceptibility to and protection against mouse autoimmune thyroiditis. *Immunogenetics*. 46 (4):312-317.

Kostic, A. D., Gevers, D., Siljander, H., Vatanen, T., Hyotylainen, T., Hamalainen, A. M., Peet, A., Tillmann, V., Poho, P., Mattila, I., Lahdesmaki, H., Franzosa, E. A., Vaarala, O., de Goffau, M., Harmsen, H., Ilonen, J., Virtanen, S. M., Clish, C. B., Oresic, M., Huttenhower, C., Knip, M. y Xavier, R. J. 2015. The Dynamics of the Human Infant Gut Microbiome in Development and in Progression toward Type 1 Diabetes. *Cell Host Microbe*. 17 (2):260-273.

Kostraba, J. N., Cruickshanks, K. J., Lawler-Heavner, J., Jobim, L. F., Rewers, M. J., Gay, E. C., Chase, H. P., Klingensmith, G. y Hamman, R. F. 1993. Early Exposure to Cow's Milk and Solid Foods in Infancy, Genetic Predisposition, and Risk of IDDM. *Diabetes*. 42 (2):288-295.

Kostraba, J. N., Dorman, J. S., LaPorte, R. E., Scott, F. W., Steenkiste, A. R., Gloninger, M. y Drash, A. L. 1992. Early Infant Diet and Risk of IDDM in Blacks and Whites: A Matched Case-Control Study. *Diabetes Care*. 15 (5):626-631.

Kuchlbauer, V., Vogel, M., Gausche, R., Kapellen, T., Rothe, U., Vogel, C., Pfaffle, R. y Kiess, W. 2013. High birth weights but not excessive weight gain prior to manifestation are related to earlier onset of diabetes in childhood: 'accelerator hypothesis' revisited. *Pediatr Diabetes*.

Kverka, M. y Tlaskalova-Hogenova, H. 2013. Two faces of microbiota in inflammatory and autoimmune diseases: triggers and drugs. *Apmis*. 121 (5):403-421.

Kyvik, K. O., Green, A., Svendsen, A. y Mortensen, K. 1992. Breast Feeding and the Development of Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine*. 9 (3):233-235.

Lamb, M. M., Miller, M., Seifert, J. A., Frederiksen, B., Kroehl, M., Rewers, M. y Norris, J. M. 2015. The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatr Diabetes*. 16 (1):31-38.

Lamb, M. M., Yin, X., Zerbe, G. O., Klingensmith, G. J., Dabelea, D., Fingerlin, T. E., Rewers, M. y Norris, J. M. 2009. Height growth velocity, islet autoimmunity and type 1 diabetes development: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetologia*. 52 (10):2064-2071.

Lewis, N. R. y Holmes, G. K. (2014). Morbidity and Mortality Associated with Celiac Disease. In S. D. Rampertab & G. E. Mullin (Eds.), *Celiac Disease* (pp. 209-243): Springer New York.

Li, S., Zhang, M., Tian, H., Liu, Z., Yin, X. y Xi, B. 2014. Preterm birth and risk of type 1 and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 15 (10):804-811.

Lionetti, E., Castellaneta, S., Francavilla, R., Pulvirenti, A., Tonutti, E., Amarri, S., Barbato, M., Barbera, C., Barera, G., Bellantoni, A., Castellano, E., Guariso, G., Limongelli, M. G., Pellegrino, S., Polloni, C., Ughi, C., Zuin, G., Fasano, A. y Catassi, C. 2014. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 371 (14):1295-1303.

Lonrot, M., Korpela, K., Knip, M., Ilonen, J., Simell, O., Korhonen, S., Savola, K., Muona, P., Simell, T., Koskela, P. y Hyoty, H. 2000. Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes.* 49 (8):1314-1318.

Ludvigsson, J. F., Leffler, D. A., Bai, J. C., Biagi, F., Fasano, A., Green, P. H., Hadjivassiliou, M., Kaukinen, K., Kelly, C. P., Leonard, J. N., Lundin, K. E., Murray, J. A., Sanders, D. S., Walker, M. M., Zingone, F. y Ciacci, C. 2013. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 62 (1):43-52.

Ludvigsson, J. F. y Ludvigsson, J. 2005. Parental smoking and risk of coeliac disease in offspring. *Scand J Gastroenterol.* 40 (3):336-342.

Majeed, A. A. y Hassan, K. 2011. Risk Factors for Type 1 Diabetes Mellitus among Children and Adolescents in Basrah. *Oman Med J.* 26 (3):189-195.

Malcova, H., Sumnik, Z., Drevinek, P., Venhacova, J., Lebl, J. y Cinek, O. 2006. Absence of breast-feeding is associated with the risk of type 1 diabetes: a case-control study in a population with rapidly increasing incidence. *Eur J Pediatr.* 165 (2):114-119.

Mårild, K., Stephansson, O., Montgomery, S., Murray, J. A. y Ludvigsson, J. F. 2012. Pregnancy Outcome and Risk of Celiac Disease in Offspring: A Nationwide Case-Control Study. *Gastroenterology.* 142 (1):39-45.e33.

Marshall, A. L., Chetwynd, A., Morris, J. A., Placzek, M., Smith, C., Olabi, A. y Thistlethwaite, D. 2004. Type 1 diabetes mellitus in childhood: a matched case control study in Lancashire and Cumbria, UK. *Diabetic Medicine.* 21 (9):1035-1040.

Mayer, E. J., Hamman, R. F., Gay, E. C., Lezotte, D. C., Savitz, D. A. y Klingensmith, G. J. 1988. Reduced Risk of IDDM Among Breast-Fed Children: The Colorado IDDM Registry. *Diabetes*. 37 (12):1625-1632.

McKinney, P. A., Parslow, R., Gurney, K., Law, G., Bodansky, H. J. y Williams, D. R. 1997. Antenatal risk factors for childhood diabetes mellitus; a case-control study of medical record data in Yorkshire, UK. *Diabetologia*. 40 (8):933-939.

McKinney, P. A., Parslow, R., Gurney, K. A., Law, G. R., Bodansky, H. J. y Williams, R. 1999. Perinatal and neonatal determinants of childhood type 1 diabetes. A case-control study in Yorkshire, U.K. *Diabetes Care*. 22 (6):928-932.

Mejia-Leon, M. E., Petrosino, J. F., Ajami, N. J., Dominguez-Bello, M. G. y de la Barca, A. M. 2014. Fecal microbiota imbalance in Mexican children with type 1 diabetes. *Sci Rep*. 4 3814.

Mejia-Leon, M. E., Ruiz-Dyck, K. M. y Calderon de la Barca, A. M. 2015. HLA-DQ genetic risk gradient for type 1 diabetes and celiac disease in north-western Mexico. *Rev Gastroenterol Mex*.

Melendez-Ramirez, L. Y., Richards, R. J. y Cefalu, W. T. 2010. Complications of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 39 (3):625-640.

Metcalf, M. A. y Baum, J. D. 1992. Family characteristics and insulin dependent diabetes. *Arch Dis Child*. 67 (6):731-736.

Moons, K. G., Pascal-Kene, A. P., Woodward, M., Royston, P., Vergouwe, Y., Altman, D. G. y Grobbee, D. E. 2012. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *BMJ*.

Moreno-Villares, J. M. 2008. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp*. 23 (2):25-33.

Moya-Suri, V., Schlosser, M., Zimmermann, K., Rjasanowski, I., Gurtler, L. y Mentel, R. 2005. Enterovirus RNA sequences in sera of schoolchildren in the general population and their association with type 1-diabetes-associated autoantibodies. *J Med Microbiol*. 54 (Pt 9):879-883.

Muller, L. M. A. J., Gorter, K. J., Hak, E., Goudzwaard, W. L., Schellevis, F. G., Hoepelman, A. I. M. y Rutten, G. E. H. M. 2005. Increased Risk of Common Infections in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Infectious Diseases*. 41 (3):281-288.

Muntoni, S., Cocco, P., Aru, G. y Cucca, F. 2000. Nutritional factors and worldwide incidence of childhood type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 71 (6):1525-1529.

Myleus, A., Hernell, O., Gothefors, L., Hammarstrom, M. L., Persson, L. A., Stenlund, H. y Ivarsson, A. 2012. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study. *BMC Pediatr.* 12 194.

Nairn, C., Galbraith, D. N., Taylor, K. W. y Clements, G. B. 1999. Enterovirus variants in the serum of children at the onset of Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 16 (6):509-513.

Namatovu, F., Sandstrom, O., Olsson, C., Lindkvist, M. y Ivarsson, A. 2014. Celiac disease risk varies between birth cohorts, generating hypotheses about causality: evidence from 36 years of population-based follow-up. *BMC Gastroenterol.* 14 59.

Nashef, S. A., Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S. y Salamon, R. 1999. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 16 (1):9-13.

Nokoff, N. y Rewers, M. 2013. Pathogenesis of type 1 diabetes: lessons from natural history studies of high-risk individuals. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1281 (1):1-15.

Norris, J. M., Barriga, K., Hoffenberg, E. J., Taki, I., Miao, D., Haas, J. E., Emery, L. M., Sokol, R. J., Erlich, H. A., Eisenbarth, G. S. y Rewers, M. 2005. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *Jama.* 293 (19):2343-2351.

Notkins, A. L. y Lernmark, A. 2001. Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues. *J Clin Invest.* 108 (9):1247-1252.

Oertelt-Prigione, S. 2012. The influence of sex and gender on the immune response. *Autoimmun Rev.* 11 (6-7):A479-485.

Oikarinen, S., Martiskainen, M., Tauriainen, S., Huhtala, H., Ilonen, J., Veijola, R., Simell, O., Knip, M. y Hyöty, H. 2011. Enterovirus RNA in Blood Is Linked to the Development of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 60 (1):276-279.

Oikarinen, S., Tauriainen, S., Hober, D., Lucas, B., Vazeou, A., Sioofy-Khojine, A., Bozas, E., Muir, P., Honkanen, H., Ilonen, J., Knip, M., Keskinen, P., Saha, M.-T., Huhtala, H., Stanway, G., Bartsocas, C., Ludvigsson, J., Taylor, K., Hyöty,

H. y the VirDiab Study, G. 2014. Virus Antibody Survey in Different European Populations Indicates Risk Association Between Coxsackievirus B1 and Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 63 (2):655-662.

Okada, H., Kuhn, C., Feillet, H. y Bach, J. F. 2010. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol*. 160 (1):1-9.

Olén, O., Montgomery, S. M., Marcus, C., Ekblom, A. y Ludvigsson, J. F. 2009. Coeliac disease and body mass index: A study of two Swedish general population-based registers. *Scand J Gastroenterol*. 44 (10):1198-1206.

Olerup, O., Aldener, A. y Fogdell, A. 1993. HLA-DQB1 and -DQA1 typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours. *Tissue Antigens*. 41 (3):119-134.

Orchard, T., Wayne Atchison, R., Becker, D., Rabin, B., Eberhardt, M., Kuller, L., Laporte, R., Cavender, D., Eggers, H. J., Mertens, T. H. y Grünekle, D. 1983. COXSACKIE INFECTION AND DIABETES. *The Lancet*. 322 (8350):631.

Ortega-Hernández, O. D., López-Guzmán, S., Rojas-Villarraga, A. y Anaya, J. M. 2008. Predicción de las enfermedades autoinmunes: mito, realidad y riesgo. *Rev Fac Med*. 16 (1):56-73.

Parkkola, A., Harkonen, T., Ryhanen, S. J., Ilonen, J. y Knip, M. 2013. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care*. 36 (2):348-354.

Patelarou, E., Girvalaki, C., Brokalaki, H., Patelarou, A., Androulaki, Z. y Vardavas, C. 2012. Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow's milk introduction with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Nutr Rev*. 70 (9):509-519.

Patterson, C., Guariguata, L., Dahlquist, G., Soltesz, G., Ogle, G. y Silink, M. 2014. Diabetes in the young - a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 103 (2):161-175.

Patterson, C. C. 2000. Infections and vaccinations as risk factors for childhood type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicentre case-control investigation. EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia*. 43 (1):47-53.

Patterson, C. C., Carson, D. J., Hadden, D. R., Waugh, N. R. y Cole, S. K. 1994. A case-control investigation of perinatal risk factors for childhood IDDM in Northern Ireland and Scotland. *Diabetes Care*. 17 (5):376-381.

Patterson, C. C., Carson, D. J., Hadden, D. R., Waugh, N. R. y Cole, S. K. 1994. A Case-Control Investigation of Perinatal Risk Factors for Childhood IDDM in Northern Ireland and Scotland. *Diabetes Care*. 17 (5):376-381.

Peters, U., Schneeweiss, S., Trautwein, E. A. y Erbersdobler, H. F. 2001. A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease. *Ann Nutr Metab*. 45 (4):135-142.

Polanska, J. y Jarosz-Chobot, P. 2006. Maternal age at delivery and order of birth are risk factors for type 1 diabetes mellitus in Upper Silesia, Poland. *Med Sci Monit*. 12 (4):Cr173-176.

Ponsonby, A. L., Pezic, A., Cochrane, J., Cameron, F. J., Pascoe, M., Kemp, A. y Dwyer, T. 2011. Infant anthropometry, early life infection, and subsequent risk of type 1 diabetes mellitus: a prospective birth cohort study. *Pediatr Diabetes*. 12 (4 Pt 1):313-321.

Pundziūtė-Lyckā, A., Persson, L.-Å., Cedermark, G., Jansson-Roth, A., Nilsson, U., Westin, V. y Dahlquist, G. 2004. Diet, Growth, and the Risk for Type 1 Diabetes in Childhood: A matched case-referent study. *Diabetes Care*. 27 (12):2784-2789.

Purchiaroni, F., Tortora, A., Gabrielli, M., Bertucci, F., Gigante, G., Ianiro, G., Ojetti, V., Scarpellini, E. y Gasbarrini, A. 2013. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 17 (3):323-333.

Rami, B., Schneider, U., Imhof, A., Waldhor, T. y Schober, E. 1999. Risk factors for type I diabetes mellitus in children in Austria. *Eur J Pediatr*. 158 (5):362-366.

Rasmussen, T., Stene, L. C., Samuelsen, S. O., Cinek, O., Wetlesen, T., Torjesen, P. A. y Ronningen, K. S. 2009. Maternal BMI before pregnancy, maternal weight gain during pregnancy, and risk of persistent positivity for multiple diabetes-associated autoantibodies in children with the high-risk HLA genotype: the MIDIA study. *Diabetes Care*. 32 (10):1904-1906.

Reilly, N. R. y Green, P. H. (2014). Presentation of Celiac Disease in Children and Adults. In S. D. Rampertab & G. E. Mullin (Eds.), *Celiac Disease* (pp. 95-105): Springer New York.

Remes-Troche, J. M., Nuñez-Alvares, C. y Uscanga-Dominguez, L. F. 2013. Celiac disease in Mexican population: an update. *American Journal of Gastroenterology*. 108 283-284.

Richardson, S. J., Willcox, A., Bone, A. J., Foulis, A. K. y Morgan, N. G. 2009. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 52 (6):1143-1151.

Robertson, L. y Harrild, K. 2010. Maternal and neonatal risk factors for childhood type 1 diabetes: a matched case-control study. *BMC Public Health*. 10 281.

Rodrigo, L. y Salvador-Peña, A. (2013). *Enfermedad Celiaca y Sensibilidad al Gluten no Celiaca*. Omnia Publisher SL. 1. España. pp.

Roll, U., Christie, M. R., Fuchtenbusch, M., Payton, M. A., Hawkes, C. J. y Ziegler, A. G. 1996. Perinatal autoimmunity in offspring of diabetic parents. The German Multicenter BABY-DIAB study: detection of humoral immune responses to islet antigens in early childhood. *Diabetes*. 45 (7):967-973.

Romero-Martínez, L., Shamah-Levy, D., Franco-Nuñez, A., Villalpando, S., Cuevas-Nasu, L., Gutiérrez, J. P. y Rivera-Dommarco, J. A. 2013. Encuesta nacional de salud y nutrición 2012: diseño y cobertura. *Salud Pública Mex*. 55 (2):

Rosen, A., Emmelin, M., Carlsson, A., Hammarroth, S., Karlsson, E. y Ivarsson, A. 2011. Mass screening for celiac disease from the perspective of newly diagnosed adolescents and their parents: a mixed-method study. *BMC Public Health*. 11 822.

Rosen, A., Sandstrom, O., Carlsson, A., Hogberg, L., Olen, O., Stenlund, H. y Ivarsson, A. 2014. Usefulness of symptoms to screen for celiac disease. *Pediatrics*. 133 (2):211-218.

Rosenbauer, J., Herzig, P. y Giani, G. 2008. Early infant feeding and risk of type 1 diabetes mellitus—a nationwide population-based case-control study in pre-school children. *Diabetes Metab Res Rev*. 24 (3):211-222.

Rosenbauer, J., Herzig, P., Kaiser, P. y Giani, G. 2007. Early nutrition and risk of Type 1 diabetes mellitus—a nationwide case-control study in preschool children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 115 (8):502-508.

Rubio-Tapia, A. 2013. Celiac disease in Mexico: describing the tip of the iceberg? *Rev Gastroenterol Mex*. 78 (4):201-202.

Ruiz-Dyck, K. M., Mejía-León, M. E., Valenzuela-Valenzuela, L. G., Sotelo-Cruz, N. y Calderón de la Barca, A. M. 2011. Tipificación de haplotipos que predisponen a diabetes tipo 1 y enfermedad eeliaca en sangre de cordón

umbilical de niños sonorenses. Memorias 18 Reunión de Investigación en Salud. 577-588.

Sadauskaitė-Kuehne, V., Ludvigsson, J., Padaiga, Ž., Jašinskienė, E. y Samuelsson, U. 2004. Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Diabetes Metab Res Rev.* 20 (2):150-157.

Sarmiento, L., Cabrera-Rode, E., Lekuleni, L., Cuba, I., Molina, G., Fonseca, M., Heng-Hung, L., Borroto, A. D., Gonzalez, P., Mas-Lago, P. y Diaz-Horta, O. 2007. Occurrence of enterovirus RNA in serum of children with newly diagnosed type 1 diabetes and islet cell autoantibody-positive subjects in a population with a low incidence of type 1 diabetes. *Autoimmunity.* 40 (7):540-545.

Saukkonen, T., Virtanen, S. M., Karppinen, M., Reijonen, H., Ilonen, J., Rasanen, L., Akerblom, H. K. y Savilahti, E. 1998. Significance of cow's milk protein antibodies as risk factor for childhood IDDM: interactions with dietary cow's milk intake and HLA-DQB1 genotype. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetologia.* 41 (1):72-78.

Savilahti, E. y Saarinen, K. 2009. Early infant feeding and type 1 diabetes. *European Journal of Nutrition.* 48 (4):243-249.

Sellitto, M., Bai, G., Serena, G., Fricke, W. F., Sturgeon, C., Gajer, P., White, J. R., Koenig, S. S., Sakamoto, J., Boothe, D., Gicquelais, R., Kryszak, D., Puppa, E., Catassi, C., Ravel, J. y Fasano, A. 2012. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PLoS One.* 7 (3):e33387.

Sepa, A. y Ludvigsson, J. 2006. Psychological stress and the risk of diabetes-related autoimmunity: a review article. *Neuroimmunomodulation.* 13 (5-6):301-308.

Sharma, R., Agarwal, A., Rohra, V. K., Assidi, M., Abu-Elmagd, M. y Turki, R. F. 2015. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol.* 13 35.

Siemiatycki, J., Colle, E., Campbell, S., Dewar, R. A. y Belmonte, M. M. 1989. Case-control study of IDDM. *Diabetes Care.* 12 (3):209-216.

Sipetic, S. B., Vlajinac, H. D., Kocev, N. I., Marinkovic, J. M., Radmanovic, S. Z. y Bjekic, M. D. 2005. The Belgrade childhood diabetes study: a multivariate analysis of risk determinants for diabetes. *Eur J Public Health.* 15 (2):117-122.

Sollid, L. M. y Jabri, B. 2013. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nat Rev Immunol.* 13 (4):294-302.

Sollid, L. M., Markussen, G., EK, J., Gjerde, H., Vartdal, F. y Thorsby, E. 1989. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *The Journal of Experimental Medicine.* 169 (1):345-350.

Soltesz, G., Jeges, S. y Dahlquist, G. 1994. Non-genetic risk determinants for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology Study Group. *Acta Paediatr.* 83 (7):730-735.

Soltesz, G., Patterson, C. C. y Dahlquist, G. 2007. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence--what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes.* 8 Suppl 6 6-14.

Sorkio, S., Cuthbertson, D., Barlund, S., Reunanen, A., Nucci, A. M., Berseth, C. L., Koski, K., Ormiston, A., Savilahti, E., Uusitalo, U., Ludvigsson, J., Becker, D. J., Dupre, J., Krischer, J. P., Knip, M., Akerblom, H. K. y Virtanen, S. M. 2010. Breastfeeding patterns of mothers with type 1 diabetes: results from an infant feeding trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 26 (3):206-211.

Sosenko, J. M., Krischer, J. P., Palmer, J. P., Mahon, J., Cowie, C., Greenbaum, C. J., Cuthbertson, D., Lachin, J. M. y Skyler, J. S. 2008. A risk score for type 1 diabetes derived from autoantibody-positive participants in the diabetes prevention trial-type 1. *Diabetes Care.* 31 (3):528-533.

Sosenko, J. M., Skyler, J. S., DiMeglio, L. A., Beam, C. A., Krischer, J. P., Greenbaum, C. J., Boulware, D., Rafkin, L. E., Matheson, D., Herold, K. C., Mahon, J. y Palmer, J. P. 2015. A new approach for diagnosing type 1 diabetes in autoantibody-positive individuals based on prediction and natural history. *Diabetes Care.* 38 (2):271-276.

Sosenko, J. M., Skyler, J. S., Mahon, J., Krischer, J. P., Beam, C. A., Boulware, D. C., Greenbaum, C. J., Rafkin, L. E., Cowie, C., Cuthbertson, D. y Palmer, J. P. 2011. Validation of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score in the TrialNet Natural History Study. *Diabetes Care.* 34 (8):1785-1787.

Sotelo-Cruz, N., Calderón, A. M. y Hurtado-Valenzuela, J. G. 2013. Enfermedad celiaca en niños del noroeste de México: características clínicas de 24 casos. *Rev Gastroenterol Mex.* 78 (4):211-218.

Spagnuolo, I., Patti, A., Sebastiani, G., Nigi, L. y Dotta, F. 2013. The case for virus-induced type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 20 (4):292-298.

Steck, A. K., Vehik, K., Bonifacio, E., Lernmark, A., Ziegler, A. G., Hagopian, W. A., She, J., Simell, O., Akolkar, B., Krischer, J., Schatz, D. y Rewers, M. J. 2015. Predictors of Progression From the Appearance of Islet Autoantibodies to Early Childhood Diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY). *Diabetes Care.*

Stene, L. C., Barriga, K., Norris, J. M., Hoffman, M., Erlich, H. A., Eisenbarth, G. S., McDuffie, R. S., Jr. y Rewers, M. 2004. Perinatal factors and development of islet autoimmunity in early childhood: the diabetes autoimmunity study in the young. *Am J Epidemiol.* 160 (1):3-10.

Stene, L. C., Barriga, K., Norris, J. M., Hoffman, M., Klingensmith, G., Erlich, H. A., Eisenbarth, G. S. y Rewers, M. 2003. Symptoms of common maternal infections in pregnancy and risk of islet autoimmunity in early childhood. *Diabetes Care.* 26 (11):3136-3141.

Stene, L. C., Magnus, P., Lie, R. T., Søvik, O. y Joner, G. (2001). Maternal and paternal age at delivery, birth order, and risk of childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. pp.

Stordal, K., White, R. A. y Eggesbo, M. 2013. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics.* 132 (5):e1202-1209.

Stroup, D. F., Berlin, J. A., Morton, S. C., Olkin, I., Williamson, G. D., Rennie, D., Moher, D., Becker, B. J., Sipe, T. A. y Thacker, S. B. 2000. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *Jama.* 283 (15):2008-2012.

Sullivan, L. M., Massaro, J. M. y D'Agostino, R. B. 2004. Presentation of multivariate data for clinical use: the Framingham Study risk score functions. *Stat Med.* 23 1631-1660.

Sumnik, Z., Drevinek, P., Lanska, V., Malcova, H., Vavrínek, J. y Cínek, O. 2004. Higher maternal age at delivery, and lower birth orders are associated with increased risk of childhood type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 112 (6):294-297.

Sundaram, P. C., Day, E. y Kirk, J. M. 2009. Delayed diagnosis in type 1 diabetes mellitus. *Arch Dis Child*. 94 (2):151-152.

Svensson, J., Carstensen, B., Mortensen, H. y Borch-Johnsen, K. 2005. Early childhood risk factors associated with type 1 diabetes – is gender important? *European Journal of Epidemiology*. 20 (5):429-434.

Swai, A. B., Lutale, J. L. y McLarty, D. G. 1993. Prospective study of incidence of juvenile diabetes mellitus over 10 years in Dar es Salaam, Tanzania. *Bmj*. 306 (6892):1570-1572.

Szumilas, M. 2010. Explaining Odds Ratios. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 19 (3):227-229.

Tai, T. Y., Wang, C. Y., Lin, L. L., Lee, L. T., Tsai, S. T. y Chen, C. J. 1998. A case-control study on risk factors for Type 1 diabetes in Taipei City. *Diabetes Res Clin Pract*. 42 (3):197-203.

Tarantal, A. F. y Berglund, L. 2014. Obesity and lifespan health--importance of the fetal environment. *Nutrients*. 6 (4):1725-1736.

Tenconi, M. T., Devoti, G., Comelli, M., Pinon, M., Capocchiano, A., Calcaterra, V. y Pretti, G. 2007. Major childhood infectious diseases and other determinants associated with type 1 diabetes: a case-control study. *Acta Diabetol*. 44 (1):14-19.

Tracy, S., Drescher, K. M., Jackson, J. D., Kim, K. y Kono, K. 2010. Enteroviruses, type 1 diabetes and hygiene: a complex relationship. *Rev Med Virol*. 20 (2):106-116.

Tuvemo, T., Dahlquist, G., Frisk, G., Blom, L., Friman, G., Landin-Olsson, M. y Diderholm, H. 1989. The Swedish childhood diabetes study III: IgM against coxsackie B viruses in newly diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetic children--no evidence of increased antibody frequency. *Diabetologia*. 32 (10):745-747.

Umpierrez, G. E., Latif, K. A., Murphy, M. B., Lambeth, H. C., Stentz, F., Bush, A. y Kitabchi, A. E. 2003. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 26 (4):1181-1185.

Vaarala, O. 2012. Is the origin of type 1 diabetes in the gut? *Immunol Cell Biol*. 90 (3):271-276.

Vela-Amieva, M., Gamboa-Cardiel, S., Perez-Andrade, M. E., Ortiz-Cortes, J., Gonzalez-Contreras, C. R. y Ortega-Velazquez, V. 2004. Epidemiology of congenital hypothyroidism in Mexico. *Salud Publica Mex.* 46 (2):141-148.

Ventimiglia, A. M. B., J. M. . (2012). *Casein: Production, Uses and Health Effects*. Nova Science Publishers, Inc. New York. pp.

Verbeeten, K. C., Elks, C. E., Daneman, D. y Ong, K. K. 2011. Association between childhood obesity and subsequent type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 28 (1):10-18.

Virtanen, S. M., Hyppönen, E., Läärä, E., Vähäsalo, P., Kulmala, P., Savola, K., Räsänen, L., Aro, A., Knip, M. y Åkerblom, H. K. 1998. Cow's milk consumption, disease-associated autoantibodies and Type 1 diabetes mellitus: a follow-up study in siblings of diabetic children. *Diabetic Medicine.* 15 (9):730-738.

Virtanen, S. M., Laara, E., Hyppönen, E., Reijonen, H., Rasanen, L., Aro, A., Knip, M., Ilonen, J. y Akerblom, H. K. 2000. Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes: a nested case-control study of siblings of children with diabetes. Childhood diabetes in Finland study group. *Diabetes.* 49 (6):912-917.

Virtanen, S. M., Nevalainen, J., Kronberg-Kippila, C., Ahonen, S., Tapanainen, H., Uusitalo, L., Takkinen, H. M., Niinisto, S., Ovaskainen, M. L., Kenward, M. G., Veijola, R., Ilonen, J., Simell, O. y Knip, M. 2012. Food consumption and advanced beta cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes: a nested case-control design. *Am J Clin Nutr.* 95 (2):471-478.

Virtanen, S. M., Räsänen, L., Aro, A., Lindström, J., Sippola, H., Lounamaa, R., Toivanen, L., Tuomilehto, J., Åkerblom, H. K. y Childhood Diabetes in Finland Study, G. 1991. Infant Feeding in Finnish Children <7 yr of Age With Newly Diagnosed IDDM. *Diabetes Care.* 14 (5):415-417.

Virtanen, S. M., Räsänen, L., Aro, A., Ylönen, K., Lounamaa, R., Tuomilehto, J., Åkerblom, H. K. y 'Childhood Diabetes in Finland' Study, G. 1992. Feeding in Infancy and the Risk of Type 1 Diabetes Mellitus in Finnish Children. *Diabetic Medicine.* 9 (9):815-819.

Virtanen, S. M., Räsänen, L., Ylönen, K., Aro, A., Clayton, D., Langholz, B., Pitkäniemi, J., Savilahti, E., Lounamaa, R., Tuomilehto, J. y Åkerblom, H. K. 1993. Early Introduction of Dairy Products Associated with Increased Risk of IDDM in Finnish Children. *Diabetes.* 42 (12):1786-1790.

Virtanen, S. M., Saukkonen, T., Savilahti, E., Ylonen, K., Rasanen, L., Aro, A., Knip, M., Tuomilehto, J. y Akerblom, H. K. 1994. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia*. 37 (4):381-387.

Visalli, N., Sebastiani, L., Adorisio, E., Conte, A., De Cicco, A. L., D'Elia, R., Manfrini, S., Pozzilli, P. y the, I. G. 2003. Environmental risk factors for type 1 diabetes in Rome and province. *Archives of Disease in Childhood*. 88 (8):695-698.

Viskari, H., Knip, M., Tauriainen, S., Huhtala, H., Veijola, R., Ilonen, J., Simell, O., Surcel, H. M. y Hyoty, H. 2012. Maternal enterovirus infection as a risk factor for type 1 diabetes in the exposed offspring. *Diabetes Care*. 35 (6):1328-1332.

Viskari, H. R., Roivainen, M., Reunanen, A., Pitkaniemi, J., Sadeharju, K., Koskela, P., Hovi, T., Leinikki, P., Vilja, P., Tuomilehto, J. y Hyoty, H. 2002. Maternal first-trimester enterovirus infection and future risk of type 1 diabetes in the exposed fetus. *Diabetes*. 51 (8):2568-2571.

von Kries, R., Toschke, A. M., Koletzko, B. y Slikker, W. 2002. Maternal Smoking during Pregnancy and Childhood Obesity. *Am J Epidemiol*. 156 (10):954-961.

Wadsworth, E. J., Shield, J. P., Hunt, L. P. y Baum, J. D. 1997. A case-control study of environmental factors associated with diabetes in the under 5s. *Diabet Med*. 14 (5):390-396.

Wahlberg, J., Vaarala, O. y Ludvigsson, J. 2006. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 2½-year-old Swedish children. *British Journal of Nutrition*. 95 (03):603-608.

Waldhoer, T., Rami, B. y Schober, E. 2008. Perinatal risk factors for early childhood onset type 1 diabetes in Austria - a population-based study (1989-2005). *Pediatr Diabetes*. 9 (3 Pt 1):178-181.

Wang, G., Divall, S., Radovick, S., Paige, D., Ning, Y., Chen, Z., Ji, Y., Hong, X., Walker, S. O., Caruso, D., Pearson, C., Wang, M. C., Zuckerman, B., Cheng, T. L. y Wang, X. 2014. Preterm birth and random plasma insulin levels at birth and in early childhood. *JAMA*. 311 (6):587-596.

Watkins, R. A., Evans-Molina, C., Blum, J. S. y Dimeglio, L. A. 2014. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res*.

Wei, J. N., Li, H. Y., Chang, C. H., Sung, F. C., Li, C. Y., Lin, C. C., Chiang, C. C. y Chuang, L. M. 2006. Birth weight and type 1 diabetes among schoolchildren in Taiwan--A population-based case-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract.* 74 (3):309-315.

Welander, A., Tjernberg, A. R., Montgomery, S. M., Ludvigsson, J. y Ludvigsson, J. F. 2010. Infectious disease and risk of later celiac disease in childhood. *Pediatrics.* 125 (3):e530-536.

Wessels, M. M., Vriezinga, S. L., Koletzko, S., Werkstetter, K., Castillejo-De Villasante, G., Shamir, R., Hartman, C., Putter, H., van der Pal, S. M., Wijmenga, C., Bravi, E. y Mearin, M. L. 2015. Impact on parents of HLA-DQ2/DQ8 genotyping in healthy children from coeliac families. *Eur J Hum Genet.* 23 (3):405-408.

Wilkin, T. J. 2001. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia.* 44 (7):914-922.

Wilkin, T. J. 2012. The convergence of type 1 and type 2 diabetes in childhood: the accelerator hypothesis. *Pediatr Diabetes.* 13 (4):334-339.

Winkler, C., Raab, J., Grallert, H. y Ziegler, A. G. 2012. Lack of association of type 2 diabetes susceptibility genotypes and body weight on the development of islet autoimmunity and type 1 diabetes. *PLoS One.* 7 (4):e35410.

Yanagawa, T., Taniyama, M., Enomoto, S., Gomi, K., Maruyama, H., Ban, Y. y Saruta, T. 1997. CTLA4 gene polymorphism confers susceptibility to Graves' disease in Japanese. *Thyroid.* 7 (6):843-846.

Yeung, W.-C. G., Rawlinson, W. D. y Craig, M. E. (2011). Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. pp.

Yin, H., Berg, A. K., Tuvemo, T. y Frisk, G. 2002. Enterovirus RNA is found in peripheral blood mononuclear cells in a majority of type 1 diabetic children at onset. *Diabetes.* 51 (6):1964-1971.

Ylipaasto, P., Klingel, K., Lindberg, A. M., Otonkoski, T., Kandolf, R., Hovi, T. y Roivainen, M. 2004. Enterovirus infection in human pancreatic islet cells, islet tropism in vivo and receptor involvement in cultured islet beta cells. *Diabetologia.* 47 (2):225-239.

Ziegler, A. G., Rewers, M., Simell, O., Simell, T., Lempainen, J., Steck, A., Winkler, C., Ilonen, J., Veijola, R., Knip, M., Bonifacio, E. y Eisenbarth, G. S. 2013. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *Jama*. 309 (23):2473-2479.

Ziegler, A. G., Schmid, S., Huber, D., Hummel, M. y Bonifacio, E. 2003. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *Jama*. 290 (13):1721-1728.

Zimmet, P., Alberti, K. G. y Shaw, J. 2001. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 414 (6865):782-787.

Zipris, D. 2013. The interplay between the gut microbiota and the immune system in the mechanism of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 20 (4):265-270.

ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario médico protocolizado.

CUESTIONARIO MEDICO PROTOCOLIZADO

FICHA DE IDENTIDAD:

Clave: _____ Fecha: _____ / _____ / _____
Día Mes Año

Nombre: _____

Fecha de nacimiento: _____ / _____ / _____
Día Mes Año

Lugar de nacimiento: _____

Lugar de residencia: _____

Dirección: _____

Correo electrónico: _____

Teléfono 1: _____ Teléfono 2: _____

Pediatra: _____ Tipo de sangre: _____

Fuente de información: _____

Quién cuida al hijo: _____

!

ANTECEDENTES

HEREDOFAMILIARES:

a. Padre: _____

Edad: _____

Escolaridad: _____

Profesión u oficio: _____

Lugar de nacimiento: _____

Número de cigarros al día: ____

Años fumando: _____

Drogas: NO / SI _____

Alcoholismo: NO / SI

Enf./Alergias: NO / SI

b. Madre: _____

Edad: _____

Escolaridad: _____

Profesión u oficio: _____

Lugar de nacimiento: _____

Número de cigarros al día: _____

Años fumando: _____

Drogas: NO / SI _____

Alcoholismo: NO / SI

Enfermedades/Alergias: NO / SI

c. Abuelo paterno: Edad: _____

Enfermedades: NO / SI

e. Abuelo materno: Edad: _____

Enfermedades: NO / SI

g. Hermano: Edad: _____

Enfermedades: NO / SI

d. Abuela paterna: Edad: _____

Enfermedades: NO / SI

f. Abuela materna: Edad: _____

Enfermedades: NO / SI

h. Hermano: Edad: _____

Enfermedades: NO / SI

LISTA DE ENFERMEDADES A PREGUNTAR:

- | | |
|---|-------------------------------------|
| a) Anemia | r) Esquizofrenia |
| b) Artritis reumatoide | s) Hepatitis autoinmune |
| c) Artritis juvenil idiopática | t) Hipotiroidismo o hipertiroidismo |
| d) Ataxia cerebelosa | u) Lupus eritematoso sistémico |
| e) Autismo | v) Mastopatía |
| f) Cáncer intestinal | w) Migraña |
| g) Colitis linfocítica | x) Miocardiopatía |
| h) Crisis epilépticas / convulsivas | y) Neuropatía periférica |
| i) Diabetes tipo 1, 2, gestacional, secundaria, insípida, esteroidea, LADA o MODY | z) Parálisis cerebral infantil |
| j) Dermatitis herpetiforme | aa) Retraso de la pubertad |
| k) Desnutrición | bb) Retraso en el crecimiento |
| l) Enfermedad de Addison | cc) Síndrome de intestino irritable |
| m) Enfermedad de Crohn | dd) Síndrome de Sjögren |
| n) Enfermedad celiaca | ee) Síndrome de Turner |
| o) Enfermedad tiroidea autoinmune | ff) Síndrome de Williams |
| p) Esclerosis múltiple | gg) Tiroiditis |
| q) Espondilitis anquilosante | hh) Trisomía 21 (Síndrome de Down) |
| | ii) Vértigo |
| | jj) Otras |

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS:

a) Perinatales:

1. Número de embarazos de la madre (incluyendo abortos): _____
Número de hijo: _____
2. Edad de la madre en el embarazo: _____ años
3. Aumento de peso de la madre en el embarazo: _____ kg.
4. La madre fumó en el embarazo (pasivo o activo): NO / SI
5. La madre consumió algún tipo de bebida alcohólica en el embarazo: NO / SI

6. Exposición a radiación durante el embarazo: NO / SI

¿Cómo? (Rayos X, exposición laboral): _____

7. Complicaciones durante el embarazo y/o el parto: NO / SI

¿Cuál(es)?

- | | |
|---|---|
| a) Desprendimiento de Placenta | k) Placenta previa |
| b) Diabetes gestacional | l) Preeclampsia / Eclampsia |
| c) Embarazo prolongado | m) Presentación pélvica (de nalgas),
hombro o cara |
| d) Hipertensión gestacional | n) Restricción del crecimiento
intrauterino |
| e) Incompatibilidad sanguínea | o) Ruptura prematura de
membranas |
| f) Infecciones de transmisión
sexual | p) Sufrimiento fetal |
| g) Infección del líquido amniótico
(Corioamnionitis) | q) Trabajo de parto prematuro |
| h) Infecciones genitourinarias | r) Uso de fórceps o vacuum |
| i) Infecciones respiratorias | s) Otros _____ |
| j) Obesidad materna | |

8. La madre tomó algún medicamento durante el embarazo: NO / SI

¿Cuáles? _____

9. La madre tomó vitaminas: NO / SI ¿Cuáles?

10. Tipo de nacimiento: VAGINAL / CESÁREA Motivo de cesárea:

11. Duración del trabajo de parto: _____ horas.

12. Semanas de gestación al nacer: _____ SDG.

13. Peso del niño al nacer: _____ kg.

14. Talla del niño al nacer: _____ cm.

15. Se dio de alta al niño junto con la madre: NO / SI ¿Por qué?

16. Complicaciones al nacer: NO / SI ¿Cuáles?

- | | |
|-----------------------------------|------------------------|
| a) Bajo peso | c) Infección congénita |
| b) Ictericia / uso de fototerapia | d) Macrosomía |

- e) Malformaciones congénitas: _____
- f) Prematuro
- g) Síndrome de alcoholismo fetal
- h) Patología respiratoria: _____
- i) Problemas neurológicos: _____
- j) Problemas cardiovasculares: _____
- k) Otros _____

b) Alimentación en el primer año de vida:

1. Amamantamiento: SI ¿Duración? _____
NO ¿Por qué? _____
2. Uso de fórmula infantil: NO / SI
3. Edad de introducción de fórmula infantil: _____ meses.
4. Fórmula: NAN-1, NAN-2, NIDO KINDER, OTRA ¿cuál? _____
5. Edad de introducción de leche de vaca: _____ años _____ meses.
6. Edad de introducción de alimentos (incluyendo probaditas): _____ meses.
7. ¿Con qué alimento se inició la introducción de alimentos?: _____
8. Edad de introducción de cereales (incluyendo probaditas y bocados): _____ meses.

a. Atole	g. Conos de	l. Pasta de fideos
b. Arroz	nieve	o espaguetis
c. Avena	h. Empanizados	m. Pastel
d. Cebada	i. Galletas	n. Soya
e. Cereales de desayuno	j. Pan de caja o dulce	o. Tortilla de maíz o harina
f. Champurro	k. Papitas fritas	p. Otros: _____

c) Inmunizaciones:

Tachar las vacunas aplicadas en relación a la edad

VACUNA	VACUNA
BCG 0 meses	Anti Influenza 6 7 meses
Hepatitis B 0 2 6 meses	SRP 1 6 años
Pentavalente 2 4 6 18 meses	DPT 4 años
Acelular	

Rotavirus	2 4 6 meses	VPH	11 años
Neumocócica	2 4 12-18 meses		

¿Cuáles de las vacunas le falta para su edad?: _____

d) Desarrollo psicomotor:

Tachar las habilidades de acuerdo a la edad

0 a 6 meses	6 meses a 1 año	1 a 2 años	3 a 5 años
a) Levantamiento y sostenimiento de cabeza b) Rodamiento	c) Sentarse solo d) Gatear e) Pararse	f) Caminar g) Brincar h) Control de esfínteres (uso de calzón, inicio de uso de baño) i) Comprensión del habla	j) Subir y bajar escalones solo k) Dibujar l) Atar zapatos m) Expresión del habla n) Marcha adecuada

Guardería: NO / SI

Edad de inicio de jardín de niños: _____

Edad de inicio de primaria: _____

Aprovechamiento escolar actual: BAJO / REGULAR / BUENO

e) Casa:

1. Servicios de:

a) Agua NO / SI

b) Luz NO / SI

c) Gas NO / SI

d) Drenaje NO / SI

e) Ventilación NO / SI

2. Hay pavimentación en la calle: NO / SI

3. Mascotas: NO / SI ¿Cuántos y qué tipo de mascota?

4. Plagas: NO / SI ¿Cuáles?

- | | | |
|----------------|------------------|----------------|
| a) Arañas | f) Hormigas | k) Zancudos |
| b) Cucarachas | g) Moscas | l) Otros _____ |
| c) Chinchas | h) Piojos | _____ |
| d) Escarabajos | i) Pulgas | |
| e) Garrapatas | j) Ratones/ratas | |

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:

1. Enfermedades padecidas en la actualidad (Incluyendo tabla de enfermedades en pag. 2)

Edad de diagnóstico

Tratamiento

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

2. Enfermedades exantemáticas (infecciosas) de la infancia: NO / SI

¿Cuáles?
Ver tabla inferior

Edad de diagnóstico

Complicaciones

_____	_____	_____
_____	_____	_____

- | | |
|---------------------------|-----------------------------|
| a) Acné | f) Eritema multiforme |
| b) Dermatitis seborréica | g) Exantema súbito(Roséola) |
| c) Enfermedad de Lyme | h) Dengue |
| d) Enfermedad de Kawasaki | i) Fiebre escalatina |
| e) Eritema infeccioso | j) Herpes virus |

- | | |
|------------------------------|--------------------------------|
| k) Mononucleosis infecciosa | r) Síndrome de Stevens-Johnson |
| l) Psoriasis | s) Sífilis congénita |
| m) Púrpura Fulminans | t) Staphylococemia |
| n) Rickettsiosis | u) Tiña |
| o) Rubeola | v) Urticaria |
| p) Sarampión | w) Varicela zóster |
| q) Síndrome de choque tóxico | x) Otras |

3. Hospitalizaciones, internamientos o intervenciones quirúrgicas:

NO / SI ¿Por qué? Mencionar edad: _____

4. El niño presentó convulsiones febriles: NO / SI Edad(es): _____

5. El niño recibió transfusiones de sangre: NO / SI Edad y razón: _____

6. El niño es alérgico a medicamentos: NO / SI ¿Cuáles?: _____

8. El niño es alérgico a alimentos: NO / SI ¿Cuáles?: _____

INTERROGATORIO DE SÍNTOMAS Y SIGNOS:

Signo o síntoma	NO / SI	Edad	Frecuencia	Duración	Factores causales	Medicamentos usados
GENERALES						
a. Astenia y adinamia (debilidad muscular, pérdida de fuerza, fatiga)						
b. Anorexia (falta de apetito)						
c. Pérdida de						

peso						
CABEZA Y PIEL						
d. Cefalea (dolor de cabeza)						
e. Deshidratación (boca y piel seca)						
f. Esmalte dental alterado (cambio de color, manchas u opacidades)						
g. Erupciones cutáneas						
h. Pérdida de cabello						
i. Úlceras o aftas de repetición (pequeñas heridas dolorosas en la lengua, encías y paladar)						
j. Visión borrosa						
DIGESTIVO						
k. Constipación (estreñimiento)						
l. Diarrea (color anormal, con moco, con						

sangre, fétidas, grasosas)						
m. Distensión abdominal (hinchazón)						
n. Dolor abdominal / cólicos						
o. Indigestión (empacho)						
p. Intolerancia a alimentos						
q. Meteorismo (exceso de gases)						
r. Nauseas						
s. Polidipsia (aumento de la sed)						
t. Polifagia (aumento del apetito)						
u. Reflujo gastroesofágico						
v. Vómitos						
OTROS						
w. Alteraciones						

menstruales, dismenorrea (dolor menstrual)						
x. Calambres musculares, mialgias (dolor muscular), artralgias (dolor articular)						
y. Parestesias (entumecimiento u hormigueo en manos o pies)						
z. Poliuria (aumento de la orina)						
PSICOLÓGICO						
aa. Ansiedad / estrés						
bb. Depresión, apatía, desinterés, desmotivación						
cc. Hiperactividad						
dd. Irritabilidad						
ee. Trastorno del sueño						

EVALUACIÓN ANTROPOMÉTRICA:

	Actual	Índice	%	DE		Valor de referencia
Peso		P/E			Peso	
Talla		T/E			Talla	
Edad		P/T			P/T	
IMC		IMC/E			IMC/E	
DX						

Elaboró