



*11237
2e1
154A*

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
DR. FEDERICO GOMEZ

“HALLAZGOS FLUROANGIOGRAFICOS EN EL FONDO DE OJO
DE HERMANOS SANOS DE PACIENTES DIABETICOS”

T E S I S

Presentada

A LA

HONORABLE JUNTA DIRECTIVA

DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

P O R

DRA. REGINA RAVACHI TOLEDO

Previo a obtener el título de

Pediatría

Directores de Tesis

DR. LUIS M. DORANTES ALVAREZ

DR. ARMANDO BLANCO LOPEZ



México, Mayo 1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

	Pág.
ANTECEDENTES	1
OBJETIVO	5
HIPOTESIS	5
MATERIAL Y METODOS	5
CALENDARIO Y CRONOGRAMA	6
RECURSOS	7
RESULTADOS	8
CONCLUSIONES	14
BIBLIOGRAFIA	16

A N T E C E D E N T E S

La Diabetes Mellitus es una enfermedad conocida desde épocas muy remotas; a pesar de esto aún en la actualidad existen abundantes incognitas en relación a la etiología, modo de transmisión y fisiopatología de sus complicaciones.

Hasta no hace mucho tiempo se consideraba a la Diabetes como una enfermedad con un tipo de transmisión hereditaria autosómica recesiva, en la cual un defecto en la actividad de la insulina producía altos niveles de glucosa en sangre y esta alteración era la única causa del desarrollo de las llamadas complicaciones crónicas de la Diabetes que involucran deterioro de vasos sanguíneos de pequeño (microangiopatía) y grueso calibre (macroangiopatía).

Actualmente se considera a la Diabetes Mellitus como un grupo de enfermedades, genética y clínicamente heterogéneas que comparten una intolerancia a la glucosa, como resultado de una disminución de la actividad biológica de la insulina.

La evidencia en apoyo de esta heterogeneidad es muy importante, se pueden mencionar algunos de estos hechos como: 1) hay más de treinta enfermedades distintas y raras que cursan con intolerancia a la glucosa, 2) hay una variabilidad étnica en prevalencia y datos clínicos, 3) existe una gran diferencia entre los diabéticos jóvenes, delgados y con tendencia a desarrollar cetosis, 4) los estudios genéticos e inmunológicos que muestran que la diabetes juvenil y del adulto son dos entidades diferentes.

Por lo anterior se ha efectuado una reclasificación de la Diabetes en la cual se detectan dos formas principales, la primera o tipo I también llamada insulino dependiente y la tipo II o no insulino dependiente.

La tipo I se presenta en personas jóvenes y niños, teniendo una alta susceptibilidad a las complicaciones vasculares. En esta enfermedad específica, actualmente se acepta una teoría a cerca de un etiología multifactorial en que involucra factores genéticos, inmunológicos y agentes ambientales en los que se han identificado infecciones por algunos virus.

Los aspectos genéticos y los factores inmunológicos en la Diabetes Tipo I han sido de estudios profundos que han demostrado definitivamente su participación en la etiología de la enfermedad y en la predisposición a las complicaciones de la misma. De este modo se han podido conocer que las personas que poseen los antígenos HLA B8, B15, B18, DW3, DW4, DR3, y DR4, tienen un riesgo alto entre 10 y 40 veces más para adquirir la enfermedad que la población en general. Por otra parte ha sido posible demostrar la presencia de anticuerpos anti-isletos de Langerhans en el 60 al 85% de los casos de Diabetes Mellitus insulino dependientes, varios años antes de la iniciación de la sintomatología.

En resumen se puede decir que el factor permisivo heredado genéticamente propicia un daño inicial de la célula B pancreática, el cual puede ser producido por algún agente ambiental químico u orgánico, liberando antígenos a la circulación lo que provoca una respuesta inmunológica con la formación de auto-anticuerpos que atacan a las células B ocasionando su destrucción y el subsiguiente déficit insulínico.

La más alta susceptibilidad a los Diabetes Tipo I

a desarrollar complicaciones vasculares a más corto plazo y a una evolución más rápida ha sido relacionada en varios estudios a los aspectos genéticos así como al no adecuado control de la enfermedad.

De las complicaciones vasculares invalidantes, la retinopatía ha sufrido un incremento estadístico verdaderamente importante, lo que ha despertado el interés por esta complicación, observándose una contribución genética en su desarrollo pero no ha sido demostrado que sea independiente del control diabético.

T.L. Dornan y Cols (1) en un estudio de 127 diabéticos insulino-dependientes demostró una alta frecuencia de HLA DR4 en los pacientes que presentaban retinopatía y de HLA DR2 en los pacientes que no la presentaban a pesar de un pobre control de la enfermedad. Bertans y Spittnas (2) así como Schernthauer (3) demostraron también un aumento en la frecuencia del HLA DR4 en pacientes diabéticos con retinopatía.

Otras investigaciones de antígenos de histocompatibilidad han ofrecido resultados conflictivos, unos (4,5), han demostrado incrementos en el HLA B8 y otros (6,7) en el HLA B15 así como otros investigadores (8,9) no encontraron ninguna relación del HLA y la retinopatía de los diabéticos. Además de esta predisposición genética a la retinopatía en los diabéticos, muchos estudios como los mencionados anteriormente la han demostrado y otros no, la relación entre el tiempo de evolución y el adecuado control de la enfermedad con la aparición de esta complicación.

Basado en el concepto actual de la Diabetes, en la fuerte evidencia del papel genético y en los estudios realizados por Blanco y Cavodevila (10,11), quienes encontraron alte-

raciones en el fondo de ojo de pacientes sanos de hermanos diabéticos insulino dependientes sugestivos de retinopatía diabética, y en los estudios de Marks y colaboradores (12) quienes encontraron alteraciones en la membrana basal de los capilares musculares en padres de diabéticos tipo I con HLA DR4 positivos; queremos demostrar que la retinopatía diabética se presenta en pacientes genéticamente comprometidos mucho antes de presentar la intolerancia a los carbohidratos, para poder afirmar que el mal control de la enfermedad es un factor agravante y no etiológico en la presentación de ésta complicación.

OBJETIVOS

Se pretende demostrar con los hallazgos fluroangiográficos alteraciones tipo retinopatía diabética en hermanos sanos de pacientes diabéticos, y que el pobre control de la enfermedad, unicamente es un factor agravante y no etiológico de la misma, y que ésta se puede presentar aún antes de desarrollar el cuadro completo de la intolerancia a los carbohidratos.

HIPOTESIS

"La retinopatía diabética es una alteración que pudiera ser previa a la intolerancia a los carbohidratos en pacientes genéticamente comprometidos".

MATERIALES Y METODOS

Para la realización del estudio se seleccionaron al azar 15 hermanos de pacientes diabéticos tipo I, que asisten a la consulta de diabéticos de este hospital, que además no presentan sintomatología de la enfermedad como sería: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso etc. A todos los sujetos seleccionados se les realizó Glicemia en ayunas, curva de tolerancia a la glucosa, hemoglobina glicosilada para descartar intolerancia a los carbohidratos, biometría hemática con caracterización de los hematíes, triglicéridos, proteínas totales, colesterol; para descartar patología que simulen lesiones en el fondo de ojo similares a las observadas en retinopatía diabética y estudio de fondo de ojo con fluroceína.

La glicemia se realizó con el método de Ortotolidina,

técnica utilizada en el laboratorio del hospital, las determinaciones de hemoglobina glicosilada se realizó por medio del método de columna rápida (Kit Laboratorio Helena), el cual permite la cuantificación de la hemoglobina glicosilada en porcentaje (13, 14, 15), la curva de tolerancia a la glucosa se efectuó por vía oral, administrando una dosis de 1.7 gs/kg de glucosa (dextrosa anhidra), hasta un máximo de 75 gms en una solución al 25% en agua, en un lapso de 5 minutos como máximo; tres días antes se prescribía una dieta de 150 gms de carbohidratos diarios, las determinaciones de glicemia se determinaron después de la toma basal a los 30 60 90 120 y 180 minutos, por el método de glucosa oxidasa, la determinación de la prueba se hizo de acuerdo a los criterios de Pickens y cols (16), describen que el hallazgo de dos o más cifras por encima de los valores standart promedios sugieren el diagnóstico de Diabétes Mellitus.

El colesterol se determinó por el método colorimétrico de Watson (anhidro ácido sulfúrico) (17), y los triglicéridos por el método de Eggstein (18).

Las proteínas totales se determinaron en el laboratorio central del H.I.M.

La evaluación del fondo de ojo y de la fluoroangiografía se realizó por el procedimiento standart (21), por el Dr. Hugo Quiroz en el Instituto Nacional para la Prevención de la Ceguera.

CALENDARIO Y CRONOGRAMA

La recolección de datos comprendió un periodo de 12 meses de Enero de 1986 a Enero de 1987.

La codificación, el procesamiento y análisis de los datos abarcó un periodo de 2 meses (Enero y Febrero 1987).

La preparación del escrito final llevó aproximadamente un mes desde Febrero a Marzo de 1987.

RECURSOS

Los directores de la tesis son los Doctores Luis Miguel Dorantes Alvarez y Dr. Armando Blanco López.

El responsable de la tesis encargado y ejecución de la misma la Dra. Regina Ravuchi Toledo.

El oftalmólogo que realizó la evaluación del fondo de ojo y la flurangiografía así como la interpretación de la misma el Dr. Hugo Quiroz.

La trabajadora Social del Departamento de Endocrinología del H.I.M. la Srta. Laura Vulverde.

Personal del laboratorio de química sanguínea del H.I.M.

RESULTADOS

Se examinaron 15 pacientes de ambos sexos, 11 eran del sexo masculino y 4 del sexo femenino, la media de las edades osciló entre $12,4 \pm 1.55$, los hallazgos de la biometria hemática mostraron una media de $12,2 \pm 0.9$ mg%, y del hematocrito $36 \pm 3,74$ mg% en cuanto a la morfología del glóbulo rojo se halló en dos hermanos la presencia de ovalocitos con dos cruces cada uno, en la exploración física de éstos, y los antecedentes tanto familiares y personales se hallaron datos no compatibles con proceso hematológico subyacente. Se consideraron los exámenes de orina normales, el colesterol normal con una media de $132,6 \pm 3,74$ mg% y los triglicéridos de $1.36 \pm 0,56$ mosm/lt, las proteínas totales con una media de $6,9 \pm 0,66$ mg% las totales y las glicemias con una media de $82,9 \pm 3,14$ mgs%, considerándose las curvas de tolerancia a la glucosa en límites normales según parámetros establecidos, solo en una ocasión se observaron glicemias mayores de 200 mg% en cuatro pacientes, el cual no era parámetro suficiente para considerarse positivo, la media de la hemoglobina glicosilada fue de $5,34 \pm 0,88\%$ (los valores normales para esta se consideran entre el rango de 4 y 7%.)

Pacientes	15
Femeninos	4
Masculinos	11
Edad	$12,4 \pm 1.55$ años
Hemoglobina	$12,2 \pm 0,9$ mg%
Hematocrito	$36 \pm 3,74$ mg%
Colesterol	$132,6 \pm 3,74$ mg%
Triglicéridos	$1.36 \pm 0,56$ mosm/lt
Proteínas Totales	$6,9 \pm 0,66$ mg%

9

Glicemia
Hm Glicosilada

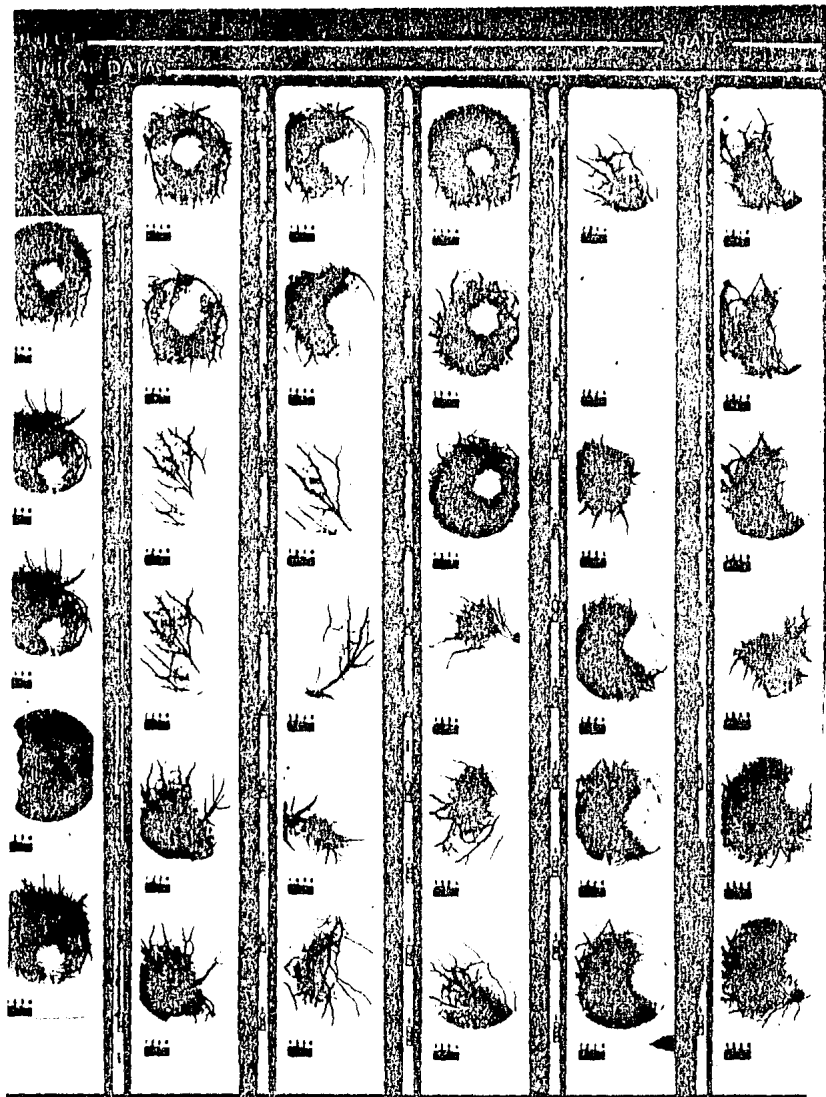
82,9 ± 3,14 mg%
5,34 ± 0,88%

10
R E S U L T A D O S

	J.P.C.	U.R.C.	C.R.C.	G.G.M.	B.T.B
Edad años	14	14	8	14	5
Sexo	M	M	M	F	F
Hm	12.9	12.6	13.2	12.8	13
HTO	38.7	37.8	39.6	38.4	39
	avulocitos				
E.G.O.	N	N	N	N	N
Colesterol mg%	150	142	140	110	80
Triglicéridos mgsm/dl	1.28	1.8	2.1	1.2	1.6
Proteína	5.68	7.10	7.25	7.23	6.34
Albumina	4.0	3.74	3.64	4.08	3.86
Globulina	2.68	3.34	3.61	3.15	2.48
Glicemia	52	82	90	87	60
0'	52	82	90	87	60
30'	113	386	140	119	120
60'	136	51	228	84	150
90'	97	52	40	87	120
120'	264	107	72	84	80
180'	190	98	60	78	76
Fluoroan- giografía	N	N	N	N	N
Hb glico- silada	6.1	5.1	6.1	5.2	6.2

	R.J.C.	R.J.C	A.C.A.	L.C.A.	J.L.P.C.
Edad años	13	12	13	10	15
Sexo	M	M	F	F	M
Hm	13.9	13.8	12.7	12.4	13.1
H ₂ O	41.7	41.4	38.1	37.2	39.3
E.G.O.	N	N	N	N	N
Colesterol mq%	158	110	120	80	160
Triglicéridos mosm/lt	1.9	2.3	1.2	1.36	1.27
Proteínas	7.2	7.3	7.52	7.49	7.21
Albumina	4.0	4.2	4.33	3.82	3.72
Globulina	3.2	3.1	3.19	3.67	3.49
Glicemia	92	89	96	94	75
0'	92	89	96	94	64
30'	122	84	140	183	274
60'	165	90	165	139	112
90'	195	72	150	187	97
120'	159	82	150	91	53
180'	117	70	106	80	50
Fluorangiografía	N	N	N	N	N
Hb glicosilada	5.2	5.0	3.9	7.8	5.2

	C.F	B.R.C.	A.G.C.	J.P.C.	R.J.C.
Edad años	14	10	10	10	15
Sexo	M	N	M	M	N
Hm	12.3	11.2	13	13.1	14
HTO	36.9	33.6	39	39.3	42
E.G.O.	N	N	N	N	N
Colesterol mg%	168	145	142	120	165
Trigliceri dos mgm/lt	1.3	1.13	1.11	1.09	1.1
Proteínas	6.78	7.36	6.38	6.81	7.1
Album.	4.4	4.7	3.24	3.57	3.8
Globul.	2.28	2.66	2.9	3.24	3.3
Glicemia mg%	95	91	82	83	76
0'	95	93	81	83	80
30'	130	116	96	124	150
60'	150	75	122	185	136
90'	82	73	134	73	90
120'	116	132	103	71	83
180'	100	92	97	67	71
Fluorangiografía	N	N	N	N	N
Hb glico- silada mg%	4.9	4.4	4.7	6.2	5.4



Hallazgos Fluorangiograficos de un paciente (L.C.A.)

C O N C L U S I O N E S

Se estudiaron a 15 individuos, todos menores de 15 años, hermanos aparentemente sanos de diabeticos insulino-dependentes, los cuales llenaban los criterios para ser considerados como tipo I, ya que iniciaron durante la infancia y de una manera brusca su diabetes y ésta era inestable y con tendencia a la acidosis.

Los hermanos de los pacientes, nunca habian presentado sintomatología sugestiva de diabetes, y la glicemia en ayuno de todos ellos fué normal, excepto en un caso (J.P.C.) cuyo nivel basal fué inferior a 60 mg/dl. Durante la curva de tolerancia a la glucosa, cuatro de los quince individuos (J.P.C.) (J.L.P.C.) (V.R.C.) (C.R.C.) exhibieron anomalías con un valor superior a 200 mg/dl, en tres de ellos, esto fue seguido por una caída muy importante de la glucemia hasta niveles de hipoglicemia, sugiriendo la existencia de una alteración en la primera fase de secreción de insulina, seguida probablemente de una hiperrespuesta, tal vez compensatoria. El otro sujeto presentó extrañamente una hiperglicemia tardía para la que no tenemos explicación.

A pesar de lo anterior, ninguno llenó los requisitos para considerarlo como diabetico, aunque éstos cuatro sujetos deberan ser vigilados periodicamente. Aparte de presentarse anemia en un caso, probablemente por deficiencia de hierro los otros análisis practicados fueron normales.

El examen fluorangiografico del fondo de ojo no mostró anomalía en ninguno de los 15 sujetos y está en discordancia con los hallazgos previamente reportados por Cavodevila y

Blanco (10,11).

La Fluroangiografía es un método de alta sensibilidad para estudiar los vasos que irrigan la retina y ha demostrado una gran eficiencia para detectar las lesiones incipientes de la retinopatía diabética.

Los estudios de cavodevila y Blanco, fueron realizados por medio de la apreciación personal de un oftalmólogo, por lo que a nuestro juicio, la fluroangiografía demuestra un método muy superior para establecer o no la presencia de lesiones vasculares retinianas.

El que en nuestro estudio no se haya encontrado vasculopatía diabética retiniana en los hermanos sanos de diabéticos tipo I no invalida la hipótesis de un fondo genético en el desarrollo de la alteración, ya que la muestra estudiada fue pequeña y tampoco invalida los hallazgos de Marks y cols (12) que encontró alteraciones a nivel de capilares de músculo en parientes sanos de diabéticos, pues la alteración observada es microscópica en la pared del capilar, situación que no necesariamente es visible por la fluroangiografía.

B I B L I O G R A F I A

- 1) T.L. Dornan, Ting A, McPherson CK and cols: Genetic susceptibility to the development of retinopathy in insulin-dependent diabetics. Diabetes 1982; 31: 266 - 231.
- 2) Bertrams J, and Spitznas N: Association between malignant diabetic retinopathy and HLA-DRw4. Presented to 10th congress of the International diabetes federation, 1979. Abstract.
- 3) Scherthaner G: Neue aspecte in der pathogenese und im krankheits verlauf des typ-1-diabetes mellitus. Wien. Klin. Wochenschr. (Suppl) 114: 1-36, 1980.
- 4) Larkins RC, Martin FIR, and Tait BD: HLA patterns and diabetic retinopathy. Br. Med. J. 1: 1111 1978.
- 5) Standl E, Dixel T, Lunder T, and cols: HLA-Antigens and diabetic retinopathy: a different view warrented. Diabetologia 1980; 18: 79-80.
- 6) Barbosa J, Ramsay RC, Knobloch WH, and cols: Histocompatibility antigen frequencies in diabetic retinopathy. Am. J. Ophthalmol. 1980; 90: 148 - 153.
- 7) Cudworth AG, Bottazzo GF, and Doniach D: Genetic and immunological factors in type 1 diabetes. In Immunology of Diabetes Irvine. W.J., Ed. Edinburgh, Scotland, Teviot Publications, 1980, pp. 94 - 95.

- 8) Jervell J, and Solheim B: HLA-antigens in long-standing insulin-dependent diabetes with terminal nephropathy and retinopathy with and with-out loss of vision. Diabetologia 1979; 17: 391.
- 9) Cove DH, Walker JM, Wells L, and cols: Are HLA types or Bf alleles markers for diabetic retinopathy?, Diabetologia 1980; 19: 402 - 403.
- 10) Blanco A: Alteraciones del fondo de ojo en niños diabéticos y sus hermanos sanos. Tesis de graduación de pediatría. México, Febrero de 1982.
- 11) Cavodevila. P: CRITERIOS UTILES en la evaluación de la Diabetes Mellitus Juvenil y relación del grado de su control con la retinopatía" Tesis de graduación de Pediatría. México, 1980.
- 12) Marks JF, Raskin P, and Stastny P: Increase in capillary basement membrane width in parents of children with type I diabetes mellitus: association with HLA-DR4. Diabetes 1981; 30: 475 - 480.
- 13) Trivelli LA, Ranney H.N. and Lat: Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. New Eng. J. Med. 1971; 248:353.
- 14) Bunn H.F and cols: The biosynthesis of human hemoglobin A1C. J. Clin Invest 1976; 57: 1652.
- 15) Ronald J, Koening B.J. Charles M, Peterson M.D.: Correlation of hemoglobin A1C in diabetes mellitus. N. Eng. J. Med. 1976; 295:417-420.

- 16) Picken J.M., Burkeholder, Womack W.: Oral glucose tolerance test in-normal children. Diabetes 1967; 16:11.
- 17) Watson D: Clin Chim Acta 5 1960; 637.
- 18) Eggstein, M: Klin Wochr 1966; 44:276.
- 19) Adlersberg D, Bossak ET, Sher III, and Sobotka H: Clin. Chem 1955; 1:18.
- 20) Terasaki PI, Bernoco D, Park MS, and cols: Microdroplet testing for HLA- A,B,C, and D antigens. Am J Clin Pathol 1978; 69:103.
- 21) Toussaint D, and Dorchy H: Exploration angiofluoresceinique de la retinopathie diabétique infantile. Etude préliminaire. Bull. Soc. Belge Ophtalmol 1974; 168:783.