

11237  
24  
19



Universidad Nacional Autónoma  
de México

Hospital Infantil de México

INMUNOTERAPIA EN DIABETES MELLITUS  
INSULINO - DEPENDIENTE

MONOGRAFIA

Para obtener el título de Especialista en  
PEDIATRIA MEDICA  
presenta

DR. JOSE JESUS BAUTISTA ROJAS

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Rojas'.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Juntas'.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1988



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

# I N D I C E

HISTORIA	1
ETIOLOGIA	2
PATOGENIA	4
INMUNOTERAPIA	5
COMENTARIOS	7
BIBLIOGRAFIA	11

**HISTORIA:** Se tiene noticias de la enfermedad desde hace - 3000 años en Egipto. Cerca del principio de la era Cristiana - los romanos Areteo y Celso describieron la enfermedad y le dieron el nombre de Diabetes (sifón) y mellitus (meli=miel ó azúcar).

En 1889 Von Mering y Minkowski reprodujeron por primera vez el cuadro clínico de la diabetes mellitus al extirpar el páncreas a un perro.

Opie en 1901, observó las alteraciones en las células de los islotes del páncreas de humanos que morían con la enfermedad. Estas observaciones condujeron a que se prepararan extractos del páncreas que pudieran corregir la deficiencia.

Las fracciones activas de la insulina, fueron descubiertas en 1921 por Banting y Best en Toronto y el descubrimiento fue rápidamente utilizado ya que hasta entonces solo una dieta cuidadosa, casi de hambre, podía eliminar el exceso de hidratos de carbono y solo resultaba parcialmente eficaz para prolongar la vida en las formas juveniles de deficiencia insulínica más grave de la enfermedad, o para disminuir los síntomas de muchos pacientes de variedades menos graves que se inician en la madurez.

En 1936, fue introducido el uso de la insulina de larga duración simplificando el tratamiento del diabético que requiere de esta hormona.

Otro paso, aunque de menor importancia, surgió de las observaciones realizadas durante la Segunda Guerra Mundial sobre ciertos derivados de las sulfonamidas que disminuían la glucosa en la sangre, siendo utilizados en la terapéutica del diabético a partir de 1955.

ETIOLOGIA: Está bien determinado, que la diabetes mellitus tipo I tiene una incidencia especial entre las personas -- con trastornos tales como la Enfermedad de Addison, la Tiroiditis de Hashimoto, la anemia perniciosa, hipostenia gravis y artritis reumatoide siendo enfermedades en las que se conocen mecanismos autoinmunes. (17) En la actualidad, también se sabe -- que estas enfermedades así como la diabetes mellitus tipo I ó-insulino-dependiente, están asociadas a un aumento en la frecuencia de algunos antígenos de histocompatibilidad, en particular con los HLA-B8, -B15, -B18, DR3 y -DR4 localizados en el cromosoma número 6. (1,2,3)

La herencia de los antígenos HLA-B8 ó -B15 parece conferir un riesgo dos a tres veces mayor de presentar la enfermedad. (1) Cuando se heredan ambos antígenos el riesgo relativamente aumenta de siete a diez veces. Es aún mayor la importancia con la asociación de HLA-DR3 y DR4, aumentando el riesgo de veinte a cuarenta veces con respecto a la población general ya que es posible que estos alelos probablemente confieran un carácter dominante (2), y el riesgo es mayor si se asocian los haplotipos.

Por otra parte, se han encontrado pocos casos reportados de diabetes mellitus tipo I en portadores del antígeno HLA-DR2 lo cual puede hacer pensar que éste podría conferir cierta -- protección al portador. (1)

En más del 20% de los diabéticos tipo I se ha encontrado un extraño tipo genético del factor B de la vía alterna de activación del complemento o vía de la Properdina que está estrechamente ligado al sistema HLA en el cromosoma 6. (2)

De múltiples genealogías familiares y del tipaje de HLA, se puede predecir con seguridad que el riesgo de padecer la enfermedad en hermanos con un familiar afectado es de 6% si el sujeto es menor de 10 años y del 3% si es mayor de 10 años cuando se realiza el diagnóstico. (23) La concordancia entre los gemelos idénticos, de los cuales uno es diabético es del 30 a 50% (13,21), lo que sugiere la participación de factores desencadenantes de tipo ambiental, como pudiera ser una infección viral. (7,14,15)

En el hombre las epidemias de parotiditis, rubeola, el citomegalovirus y el virus Coxsackie B se han asociado a aumentos en la incidencia de diabetes mellitus tipo I. (2)

En cuanto a una base autoinmune de la diabetes mellitus tipo I, se ha observado un predominio de anticuerpos circulantes dirigidos contra los componentes citoplasmáticos de los islotes celulares y contra los componentes de la superficie celular de las células beta productoras de insulina. (1,2,4,5, 8,18,19)

Estos anticuerpos, se encuentran en más del 75% de los pacientes examinados durante la aparición clínica de la enfermedad y antes del tratamiento con insulina como los que se encuentran siempre en diabéticos con esta hormona tratados. (11, 13)

De modo similar, se ha demostrado que los linfocitos T de los diabéticos son citotóxicos para las células de cultivo de insulinoma humano (1), lo cual corrobora la presencia de infiltrados en el páncreas de pacientes afectados de diabetes mellitus lo cual refleja una hipersensibilidad inmune mediada por células. (11) Además se ha visto una disminución transitoria de gammaglobulina en diabetes mellitus tipo I de reciente-

ESTA TESIS DEBE SER  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

### aparición.(6)

En resumen la diabetes mellitus tipo I se considera que resulta de una reacción autoinmune crónica de las células beta pancreáticas en personas genéticamente predispuestas. La reacción autoinmune puede estar manifestada por anticuerpos o por alteraciones en la inmunidad celular. Los anticuerpos antiinsulares y a la insulina se han presentado previamente al inicio de la enfermedad en algunos pacientes y en otros al inicio de la misma.

Las anomalías en la inmunidad celular incluyen insulinitis, la cual se ha manifestado como infiltración de linfocitos y macrófagos en autopsias de pacientes diabéticos tipo I de reciente inicio, además de la presencia de células T activadas en la circulación.(12)

### PATOGENIA:

En cuanto a la patogenia de la enfermedad, podemos partir de la predisposición genética en donde por algún evento ambiental se desencadenan los mecanismos autoinmunes. Esta puede ser la razón de porqué en gemelos idénticos solo se presenta la enfermedad del 30 al 50% en ambos.(13,21,22)

Las anomalías inmunológicas pueden estar presentes desde años antes de la aparición de la enfermedad y persistiendo hasta 6 meses después del inicio de esta.(4)

Después del inicio del proceso autoinmune, la secreción de insulina estimulada por glucosa va disminuyendo progresivamente de acuerdo al grado de destrucción de las células beta del páncreas.

El largo período prediabético, reportado hasta de 9 años con anomalías inmunológicas, y la pérdida progresiva de las células beta sugiere que existe un período de ventana, duran-

te el cual es posible detener o bloquear la destrucción celular por medio de inmunoterapia y evitar la insulinopenia completa.

En algunos modelos animales se ha podido reproducir la enfermedad (14) y existen algunos estudios en los cuales se ha logrado una remisión de la enfermedad por medio del uso de inmunoterápicos (15, estos estudios se han realizado con el propósito de alterar la historia natural de la enfermedad en el humano.(7)

#### INMUNOTERAPIA EN HUMANOS

Existen algunos estudios piloto en humanos para observar los efectos de inmunoterápicos en la evolución de la diabetes mellitus tipo I de inicio reciente. (20)

Los primeros de ellos con pobres resultados se reportaron usando levamisol; una combinación de globulina antilinfocítica, prednisolona y azathioprina(9); o interferon de leucocito humano. Así mismo la prednisolona no demostró llevar a los pacientes a un control de la glucemia ni disminuyó los requerimientos de insulina en otros estudios(23), se han utilizado también plasmaféresis las cuales se realizaron en 4 ocasiones por 2 semanas, lo cual incrementó los niveles del péptido C en 10 niños e indujo una remisión parcial por más de 6 meses. El péptido C es un indicador de la función residual de las células insulares y puede orientar hacia cual es el pronóstico del paciente (8). Una combinación de globulina antitumeférica y prednisona, dados durante una semana indujo remisión en 4 de 5 pacientes, sin embargo se presentaron efectos adversos como trombocitopenia, fiebre y rash sin existir remisión completa por más de nueve meses.(23)



Un estudio llevado a cabo en Australia en 1985 reporta - remisión en 7 de 13 pacientes que recibieron azathioprina a - dosis de 2 mg/k, comparados con una remisión de 11 pacientes- - controles manejados únicamente con insulina. (16) Desafortuna- - damente la remisión se mantuvo solo por uno a dos años des- - pués de suspender la azathioprina, presentándose además algu- - nos efectos colaterales como diarrea y depresión de la médula - ósea. En contraste con estos resultados en otro estudio se re- - porta que el uso de azathioprina como único fármaco es menos- - efectiva que si se asocia con un corticoesteroide para indu- - cir la remisión.

Los resultados más prometedores de la inmunoterapia en - diabetes mellitus tipo I se han obtenido con el uso de Ciclos- - porina A.

La ciclosporina es un potente inmunosupresor que actua - principalmente sobre la inmunidad celular mediada por células - T, particularmente en la producción de linfocinas como la in- - terleucina-2(18), es por esto que es una droga adecuada para - la inmunoterapia en diabetes mellitus. La experiencia clínica - en trasplante de órganos indica que en dosis moderadas este - fármaco puede ser utilizado con seguridad y por períodos lar- - gos dando buenos resultados y mejores que con otras drogas in- - munosupresoras convencionales. (12)

En un estudio canadiense en 1984 se trataron a más de 50 - pacientes y encontraron que la mejor respuesta se daba en a- - aquellos pacientes en quienes se trataban dentro de las prime- - ras seis semanas siguientes al diagnóstico, presentando de es- - tos remisión en casi la mitad y por más de un año, sin embar- - go, la enfermedad se volvió a presentar cuando se suspendió - la ciclosporina. (24)

Por su parte un grupo francés en 1986 confirmó que la ci

ciclosporina aumentó la velocidad y la duración de la remisión en pacientes de diagnóstico reciente. (18) En este estudio doble ciego se utilizaron dosis de 7.5 mg/k vs. un placebo. La remisión parcial o total ocurrió en menos de la mitad a los 9 meses de tratamiento. La velocidad de la remisión fué considerablemente mayor en los pacientes con niveles mayores de ciclosporina en sangre. Los efectos colaterales que se presentaron fueron hirsutismo, hiperplasia gingival, parestesias transitorias y alteraciones reversibles de la función renal.

En otro estudio francés en 1985 (8) fueron tratados 12 pacientes de inicio reciente con ciclosporina presentando una disminución en los requerimientos de insulina después del 40. día de tratamiento encontrando que el promedio de la dosis de insulina al inicio del estudio era de 46  $\pm$ 5 U/d y de 16 $\pm$ 4 U/d al 70. mes de tratamiento. En este estudio no se reportan efectos colaterales ya que la administración de la ciclosporina fué menor a nueve meses.

En ninguno de los estudios en donde se utilizó ciclosporina reportan datos sobre toxicidad renal a largo plazo, pero los investigadores indican que reportes de biopsias renales en pacientes seleccionados fueron anormales después de un año de tratamiento. Las lesiones son debidas probablemente por niveles elevados de la droga en el suero. Los niveles de la ciclosporina deben ser de más de 300 ng/ml para inducir la remisión pero subsecuentemente los pacientes podrían estar con dosis de 5 mg/k/d. Las dosis elevadas han mostrado alteraciones renales irreversibles y desarrollo de linfomas. (18)

#### COMENTARIOS:

Con todo lo anteriormente expuesto parece abrirse un nuevo e interesante camino para el estudio y control de la diabetes mellitus. Sin embargo, hasta la fecha la inmunoterapia es

lo permite un control temporal o una remisión relativa de la enfermedad ya que a pesar de llegar a suspender la administración de la insulina, los niveles del péptido C y la curva de tolerancia a la glucosa en estos pacientes no se recuperan ya que el daño a la masa de células beta de los islotes pancreáticos es lo suficientemente intenso para que sea imposible -- llegar a una homeostasis normal de la glicemia.

Aun se encuentra en discusión si el uso de la inmunoterapia como profilaxis para la diabetes debe ser utilizada ya -- que los riesgos que conlleva el uso de estos fármacos son elevados como para exponer a la población de riesgo a contraer -- esta enfermedad que aun no presenten manifestaciones clínicas aunque las pruebas inmunológicas esten presentes. (9)

Actualmente se están utilizando 3 estudios para detectar personas con riesgo a contraer la diabetes mellitus tipo I.

a) Búsqueda de anticuerpos anti-insulares. Este estudio detecta la síntesis de anticuerpos contra el citoplasma de -- las células beta del páncreas. Aun se encuentran en estudio -- métodos más exactos y de menor costo para la detección de estos anticuerpos. Se ha encontrado positividad de este estudio hasta en un 5% en familiares de primer grado de pacientes afectados. Además se ha encontrado que el 70% de los pacientes con positividad a esta prueba tiene una curva de secreción de insulina muy disminuida.

El tiempo en el cual la secreción de insulina cae por de -- bajo de la primera percentila en la curva de tolerancia a la glucosa hasta el desarrollo del cuadro clínico de diabetes mellitus es de siete meses para los niños y de 23 meses para -- los adultos.

b) Búsqueda de anticuerpos antiinsulínicos. Esta prueba se ha encontrado positiva en 43% de los pacientes con anti--

cuerpos anti-insulares positivos. Estos anticuerpos antiinsulina se encontraron en 57% de diabéticos de reciente inicio - con anticuerpos antiinsulares (ICA) negativos.

Si las personas de riesgo pudieran llegar a efectuarse - estas dos pruebas, una anomalía podría detectarse en el 90 por ciento de ellos antes de que se presentara la enfermedad.

c) Fase temprana de insulina en respuesta a la glucosa. En esta prueba se miden los niveles séricos de insulina en -- los primeros 3 minutos después de una infusión intravenosa de glucosa. La prueba se encuentra marcadamente alterada en pa-- cientes con anticuerpos para el citoplasma de células insulares. Además esta prueba es normal en pacientes con susceptibi-- lidad genética pero con anticuerpos antiinsulares negativos.

Con los estudios antes descritos se han podido detectar pacientes con un riesgo muy elevado para contraer la enfermedad, sin embargo, se continua investigando para poder encon-- trar una prueba que pueda ser utilizada en la población general para detectar los casos nuevos sin antecedentes familia-- res.

Grupos de investigadores están evaluando el uso en pacien-- tes prediabéticos de nicotinamida el cual incrementa el Nico-- tinadenildinucleótido intracelular y que puede ser menos tóxic-- o que la ciclosporina o la azathioprina.

La nicotinamida ha mostrado prevenir la diabetes inducida por estreptozocina e inhibe el desarrollo de diabetes me-- llitus tipo I en modelos de experimentación animal.

En estos años se están realizando estudios prospectivos-- con un número de pacientes mayor a los reportados en esta re-- visión, sin embargo aun son pocos los años de estudio para po-- der determinar si la inmunoterapia es un procedimiento ideal-- para este tipo de pacientes.

El campo de la inmunología aun está abierto para el estudio de esta enfermedad y ya se tiene como una meta deseada por diabetólogos e inmunólogos, la elaboración de una vacuna para la prevención de la diabetes y/o el descubrimiento y utilización de medicamentos inmunosupresores más adecuados y seguros para el control de la diabetes mellitus tipo I.

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

B I B L I O G R A P H A

1. Cahill GF, Mc Devitt HO. Insulin-dependent diabetes mellitus: the initial lesion. *N Engl J Med.* 1981;304(24):1454-65.
2. Rossini AA. Immunotherapy for insulin-dependent diabetics? *N Engl J Med.* 1983;308(6):333-5.
3. Cahill GF, Drash AL, Dupré J. Summary of a workshop on immunosuppression in the management of type I diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1983;309(19):1199-200.
4. Alvarez L, Johnston C. Pathogenesis of insulin-dependent diabetes: a role for activated T lymphocytes. *Lancet* 1984;2(8393):4-6.
5. Bonora E, Coscelli C, Butturini U. Residual B cells function in type I D.M.: its relation to clinical and metabolic features. *Acta Diabetol Lat* 1984;21(4):375-83.
6. Kanakoudi-Tsakalidis F, Harsoulis P. Transient hypogammaglobulinemia in newly diagnosed juvenile diabetes. *Acta Endocrinol (suppl)* 1984;265:29-30.
7. Rossini AA, Nordes JP, Like AA. Immunology of insulin-dependent diabetes mellitus. *Annu Rev Immunol* 1985;3:289-320.
8. Assan R, Feutren G, Laborie C. Metabolic and immunological effects of cyclosporin in recently diagnosed type I diabetes mellitus. *Lancet* 1985;1(8420):67-71.
9. Leslie RG, Pyke DA, Denman AM. Immunosuppressive therapy in diabetes. *Lancet* 1985; 1(8420):516.
10. Bell DS, Aton RT. Immunotherapy of insulin dependent diabetes. *Ala J Med Sci* 1985; 22(3):311-4.
11. Craighhead JE. Immunopathology of type I diabetes mellitus: an evolving concept. *Lab Invest* 1985; 53(2):119-21.
12. Culler FL, O'Connor R, Roth JC. Immunospecific therapy for type I diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1985;313(11):695-6.
13. Raghu P, Johnston J, Beard E. Reduced insulin sensitivity in nondiabetic, HLA-identical siblings of insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes* 1985; 34(10):991-4.
14. Huber SA, Babu PG, Craighhead JF. Genetic influences on the immunologic pathogenesis of EMC virus-induced diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34(11):1186-90.
15. Gould CL, McMannama KG, Bigley NJ. Virus-induced murine diabetes: Enhancement by immunosuppression. *Diabetes* 1985;34(12) 1217-21.

16. Harrison LC, Colman PG, Dean B. Increase in remission rate in newly diagnosed type I diabetic subjects treated with azathioprine. *Diabetes* 1985;34(12):1306-8.
17. Kabadi UM. Onset of type I diabetes mellitus, hypothyroidism, and hypogonadism on withdrawal of glucocorticoid therapy and remission on its resumption in a patient with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1986; 80:139-42.
18. Feutren G, Papoz L, Assan R. Cyclosporin increases the rate and length of remissions in insulin-dependent diabetes of recent onset. *Lancet* 1986; 2(8499):119-24.
19. Assan R. cyclosporin for diabetes? *Lancet* 1986;2(8499):140.
20. Assan R, Bach JF, Dupré J. Immunosuppressive drugs in diabetes. *Lancet* 1986;2(8515):1097.
21. Rubenstein AH, Fyke D. Immunosuppression in the treatment of insulin-dependent (type I) diabetes. *Lancet* 1987;1(8530):436-7.
22. Dupre J, Stiller CR, Gent M. Immunosuppression and type I diabetes. *Lancet* 1987; 1(8533): 634.
23. Eisenbarth GS, SrikantaS, Jackson R. Anti-thymocyte globulin and prednisone immunotherapy of recent onset type I diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1985;2(6):271-6.
24. Stiller CR, Dupré J, Gent M. Effects of cyclosporine immunosuppression in insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset. *Science* 1984;223(4643):1362-7.