



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“DESARROLLO DE ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUB ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. DANIEL FIGUEROA LÓPEZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE

CO-TUTOR DE TESIS

DRA. MYRIAM M. ALTAMIRANO BUSTAMANTE

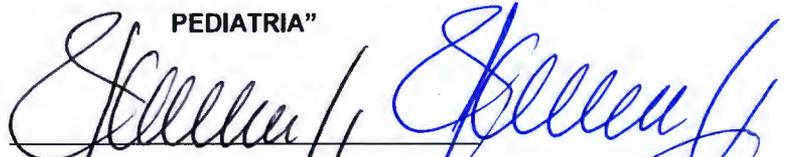
M. EN C. CHIHARU MURATA



México, D.F. Agosto 2014

TÍTULO DEL PROYECTO

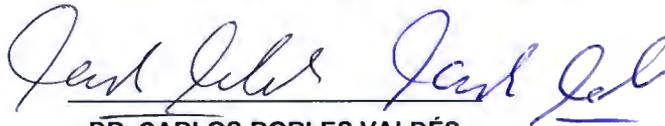
“DESARROLLO DE ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRIA”



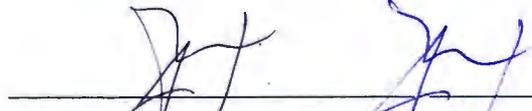
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



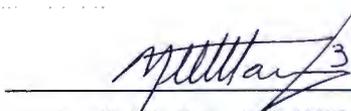
DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS ROBLES VALDÉS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. NELLY F. ALTAMIRANO BUSTAMANTE
TUTOR DE TESIS



DRA. MYRIAM M. ALTAMIRANO BUSTAMANTE
CO-TUTOR DE TESIS



M. EN C. CHIHARU MURATA
CO-TUTOR DE TESIS



Investigadores asociados

A.F. Alejandro Valderrama Hernández

MC Hortencia Montesinos Correa

Dr. Luis Antonio Uribe Hernández

Dr. Juan Carlos Ordaz Favila

**Agradecemos el apoyo a CONACYT con el número 067886 de Fondo
Institucional 2006**

***El verdadero viaje de descubrimiento
no consiste
en buscar nuevos paisajes,
sino en tener nuevos ojos.***

Marcel Proust

INDICE

INDICE	5
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	10
ANTECEDENTES	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACION	17
OBJETIVOS	18
HIPÓTESIS	18
MATERIAL Y METODOS	20
VARIABLES	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
CONSIDERACIONES ÉTICAS	35
RESULTADOS	36
DISCUSION	41
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFÍA	45
ANEXO 1 HOJA DE CAPTURA	49
ANEXO 2 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	52
ANEXO 3 CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO	55
ANEXO 4 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	58
ANEXO 5 CUADROS	60
ANEXO 6 FIGURAS	72

RESUMEN

La retinopatía diabética se presenta en más del 90% de los pacientes con diabetes mellitus (DM1) y será la responsable de ceguera en algún momento de su vida. Las recomendaciones internacionales sugieren el envío al oftalmólogo a partir de los 3 a 5 años de la evolución de la DM1.

OBJETIVOS

Conocer el momento en que se desarrollan las alteraciones oftalmológicas en pacientes con diabetes tipo 1 del Servicio de Endocrinología del INP y los factores relacionados con su presencia.

TIPO DE ESTUDIO

Cohorte, ambispectiva, longitudinal.

MÉTODOS

Incluimos todos los pacientes con DM1, con revisión oftalmológica desde el diagnóstico y cada seis a doce meses posteriormente durante cinco años. Revisamos los expedientes clínicos y recolectamos las variables: auxológicas, demográficas, metabólicas, clínicas y exploración oftalmológica

RESULTADOS

Presentamos una cohorte de 52 pacientes (50% mujeres), con cinco años de seguimiento oftalmológico anual desde el diagnóstico de la DM1, con una edad actual de 11.8 ± 4.2 años, con tiempo de evolución de 6.1 (5-7.6 años) y en regular control metabólico ($HbA1c$ 8.75 ± 2.7 %). Al analizar por sexo las variables demográficas y metabólicas no encontramos diferencias significativas. Todos los pacientes estaban tratados con análogos de insulina (glargina, lispro, aspart).

De acuerdo con los hallazgos oftalmológicos dividimos a los pacientes en tres grupos: sin alteración ocular, con problemas de refracción y con afección ocular grave.

Durante el seguimiento 39 (75%) pacientes permanecieron sanos oftalmológicamente, el 17.3% presentó problemas de refracción (miopía) y 4 pacientes (7.6%) desarrollaron alteraciones oftalmológicas graves.

Los problemas de refracción inician en forma temprana, son los más frecuentes (17.3%), predominan en niñas (66.6% vs 33.3%) y la miopía sola o asociada con astigmatismo fue la más prevalente. A lo largo de la evolución condicionan pérdida visual progresiva (agudeza visual 20/30 a 20/100), que en un paciente lo ubica como débil visual

Los cuatro (7.6%) pacientes con afección grave tendían a ser más jóvenes al diagnóstico de la DM1, pero sin significancia estadística ($p = .22$). El momento de aparición de la retinopatía no proliferativa coincide con la pubertad en 3 (75%) pacientes a los tres años de evolución de la DM1. En una paciente la retinopatía no proliferativa coexiste con catarata inmadura. Una paciente desarrolló atrofia óptica a los cinco años de evolución.

Los pacientes con retinopatía tienen mal control metabólico desde el diagnóstico de DM1 y hasta el momento de la afección ocular [(HbA1c 10.7% (5-21), $p = .04$], en tanto que, los pacientes con problemas de refracción o sano ocular están en regular control metabólico [9.69% (4- 11) y 9.35% (3-13), respectivamente, ($p = 0.31$)]. La paciente con atrofia óptica tiene excelente control metabólico (HbA1c < 6.5%) los primeros tres años de evolución.

Los pacientes con afección grave tienden a tener ácido úrico más bajo ($p = 0.11$) y 3 (75%) pacientes tenían hipercolesterolemia sola o combinada con hipertrigliceridemia. En los dos pacientes con retinopatía no proliferativa aislada, en el momento del diagnóstico oftalmológico presentaron elevación de la microalbuminuria (6-59.9 $\mu\text{g}/\text{min}$).

El antecedente familiar de hipertensión arterial sola o asociada con DM2 se encontró en el 75% de los pacientes con afección grave comparados con los otros dos grupos (11.1% en los pacientes con problemas de refracción y el 28.8 % en los sanos oculares).

DISCUSION

La DM1 se asocia a comorbilidades oculares, renales y del sistema nervioso periférico y autónomo. El control metabólico estricto, manteniendo los niveles muy cercanos a los rangos de glucosa de individuos sanos, disminuye el desarrollo y progresión de retinopatía, nefropatía y neuropatía.

En nuestro estudio demostramos que los pacientes con control metabólico estricto por un período mayor a seis meses tienen una disminución de complicaciones microvasculares, igual que lo observado por Broe y colaboradores.

La presencia de microalbuminuria y albuminuria está fuertemente asociada con un elevado riesgo de retinopatía.

CONCLUSIONES

Las alteraciones oftalmológicas se presentan desde el diagnóstico de la DM1.

Los problemas de refracción son los más frecuentes (17.3%) y aparecen tempranamente y son progresivos.

La prevalencia en nuestra población de afección ocular grave es alta 7.7% e inicia a partir de los tres años de evolución. La retinopatía diabética no proliferativa aislada fue el hallazgo más frecuente.

La presencia de atrofia óptica se asocia con excelente control metabólico, lo que evidencia episodios frecuentes de hipoglucemia, en una paciente menor de 7 años de edad.

En los niños con afección oftalmológica grave, si bien no encontramos diferencias estadísticamente significativas, el diagnóstico de DM1 se hizo a una edad más

temprana, todos con 1 a 2 episodios de cetoacidosis y tendencia a mayor glucosa y hemoglobina glucosilada al momento de la aparición de la alteración ocular y al diagnóstico de la DM1.

El tiempo de evolución fue el único factor de riesgo encontrado estadísticamente significativo.

Nuestros resultados apoyan la integración del oftalmólogo en el seguimiento del paciente con DM1 por dos razones fundamentales: la primera para detectar en forma temprana los problemas de refracción y la segunda para educar en el riesgo latente de daño ocular grave y enfatizar la necesidad de lograr y mantener normogluceemia siempre, ya que en algún momento de su evolución el 100% de los pacientes con DM1 presentará pérdida de la agudeza visual.

Si bien el costo de integrar al oftalmólogo en seguimiento del paciente con DM1 es alto, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de las alteraciones oftalmológicas, en un inicio de la ametropía, seguramente puede mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar la progresión de las complicaciones graves.

Si bien el costo de integrar al oftalmólogo en seguimiento del paciente con DM1 es alto, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de las alteraciones oftalmológicas, en etapas iniciales detección y corrección de la ametropía, puede mejorar la calidad de vida de los pacientes y durante la evolución sensibilizar al paciente del riesgo latente de complicaciones graves y la importancia del control metabólico estricto en su desarrollo y progresión.

INTRODUCCION

Las alteraciones oftalmológicas son complicaciones de la DM1 y el déficit visual puede deberse a error refractivo inestable, alteraciones corneales, catarata, retinopatía, edema de mácula o atrofia óptica. La retinopatía diabética es la complicación ocular más grave y es la segunda causa de ceguera en el mundo occidental y la más frecuente en personas entre 30 y 69 años de edad. En México representa la primera causa irreversible de pérdida visual monocular y ceguera legal entre los 15 y 60 años¹. En Europa se reporta una prevalencia de retinopatía del 39% y cuando hay ceguera en el 86% de los pacientes es por retinopatía².

En 2005 en un estudio transversal de 198 pacientes encontramos alteraciones de refracción más frecuentes que en la población de niños y adolescentes sanos (28.4% vs 21.7%) similar a lo encontrado por Mäntyjärvi Maija quienes reportaron que el 36% de los pacientes nórdicos con DMI tenían miopía^{1,3,4}.

Los factores asociados con la gravedad y evolución de las alteraciones oftalmológicas son sexo femenino, menarca, tiempo de evolución, el descontrol metabólico expresado por hemoglobina glucosilada y la presencia de microalbuminuria, similar a lo reportado en la literatura⁵.

La DM1 impacta negativamente sobre la función visual, y de acuerdo con nuestros datos, uno de cada siete pacientes presenta alteración oftalmológica grave predominando la catarata. Estos hallazgos motivó a incorporar la valoración oftalmológica integral anual en el seguimiento de los pacientes con DM1 asociado de manera indispensable con la implementación de un programa integral de educación del paciente con DM1 y el objetivo de este estudio es conocer los resultados a cinco años de su implementación.

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) resulta de la destrucción autoinmune de las células β en el páncreas.⁶ Se asocia con la presencia de anticuerpos dirigidos hacia la superficie celular de las células β , anticuerpos antiinsulina, anti ácido glutámico carboxilasa (GAD) (enzima que convierte el ácido glutámico a ácido gamma aminobutírico), el cual se encuentra en la invasión de los islotes de las células pancreáticas. Estos anticuerpos se encuentran por infiltración temprana de linfocitos en los islotes pancreáticos.⁷ Los genes del sistema HLA situado en la región 6p21 tienen un papel predominante y son responsables del 35% de la susceptibilidad genética.⁸

La incidencia mundial de diabetes tipo 1 en niños (0 a 14 años) varía desde 0.6 /100 000 en China a 42.9 /100 000 en Finlandia. México es un país de baja incidencia 2.5-5/100 000. En Estados Unidos es más alta la incidencia en personas blancas.

La DM1 representa un problema de salud pública por el número y gravedad de complicaciones. Alteraciones microvasculares específicas se desarrollan en retina, glomérulo renal y nervios periféricos. Saadine y cols [9], a través de la National Health Survey and Concensus data, predicen un incremento en la prevalencia de retinopatía diabética en los Estados Unidos. La retinopatía afecta a todos los pacientes con diabetes mellitus en algún momento de su evolución y es la principal causa de ceguera en personas con

De acuerdo con Argente y Rubio Cabezas la retinopatía diabética constituye la causa más frecuente de ceguera y el 98% de los pacientes con DM1 la desarrollarán durante su evolución⁵. Los principales factores de riesgo son el mal control metabólico y mayor tiempo de evolución, a los que se suman mayor edad del paciente y la pubertad. La incidencia en niños menores de 13 años es más baja (9%), que la encontrada en adolescentes mayores de 13 años con una duración similar de la DM1 (34%).

La retinopatía se caracteriza por la alteración de la microcirculación retiniana que modifica la perfusión retiniana ocasionando aumento de la permeabilidad vascular y proliferación intraocular patológica de vasos retinianos génesis del edema macular y de la retinopatía diabética no proliferativa¹⁰.

La DM induce pérdida de pericitos de los vasos retinianos, engrosamiento de la membrana basal del endotelio vascular que altera el flujo sanguíneo de la retina y provoca desarrollo de microaneurismas y aumento de la permeabilidad vascular, con escape de sangre y suero produciendo hemorragias retinianas, edema de retina y exudados, cuando estos cambios se producen en la fovea, existe una pérdida importante de la visión¹¹.

La pérdida de la visión en DM se debe a isquemia retiniana condicionada por el aumento de la esclerosis y la falta de células endoteliales que llevan al estrechamiento de los vasos retinianos con disminución de la perfusión vascular y finalmente la obliteración de los capilares y de los vasos de pequeño calibre de la fovea, la mácula o el área perifoveal, lo que puede provocar hemorragias prerretinianas o vítreas, desprendimiento de retina o glaucoma neovascular. La isquemia retiniana, también puede ser resultado de, los efectos indirectos de la progresión de la enfermedad per sé, oclusión de los vasos de la retina por enfermedad aterosclerótica acelerada o fenómenos embólicos^{12;13}.

La isquemia resultante es potente inductor de crecimiento angiogénico. Estos factores promueven el desarrollo y crecimiento de nuevos vasos y aumenta la permeabilidad de la retina.

Los neovasos tienden a crecer en las regiones donde el vítreo está fuertemente adherido a la retina. Los nuevos vasos proliferativos de la retinopatía diabética tienen tendencia a sangrar produciendo hemorragias prerretinianas y vítreas, éstas pueden producir pérdidas prolongadas de la visión por bloqueo del eje visual, con cicatrización progresiva de los nuevos complejos vasculares asociadas con contracción y, estas fuerzas pueden ejercer tracción de la retina

desprendiéndola y provocando desgarros que provocan pérdida permanente de visión, si no se trata oportunamente.

La retinopatía diabética no proliferativa discreta se caracteriza por una microangiopatía limitada, en forma de hemorragias, microaneurismas, exudados algodonosos y aumento de la permeabilidad vascular. La retinopatía moderada a grave presenta hemorragias extensas, microaneurismas y oclusiones vasculares.

En la retinopatía proliferativa existe proliferación de vasos en la retina con neoformaciones sobre el disco óptico o en cualquier otra parte de la retina y se caracteriza por la presencia de hemorragias prerretinianas, hemorragias vítreas y fibrosis¹²

Los efectos de la DM sobre el cristalino pueden originar cambios transitorios de en la capacidad de acomodación y formación de cataratas. Los cambios de refracción pueden ser significativos y se relacionan con cambios en la concentración de la glucosa que hacen que el cristalino se edematice por ósmosis.

Las cataratas aparecen en edades más tempranas de la vida y progresan más rápidamente en el paciente con DM, otros hallazgos son xantelasma, microaneurismas, desprendimiento del vítreo posterior e infección por mucor. Un buen control glucémico ayuda a prevenir el desarrollo de retinopatía diabética¹⁰.

Factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía:

El desarrollo de retinopatía diabética se relaciona con descontrol metabólico (hiperglucemia crónica y dislipidemia), edad al diagnóstico de la DM1, pubertad, tiempo de evolución de la DM1, hipertensión arterial y obesidad, grupo étnico (Emanuele y cols). Los factores asociados a la gravedad y evolución de las alteraciones oftalmológicas en 198 pacientes estudiados por nuestro grupo fueron sexo femenino, menarca, tiempo de evolución, edad, y mal control metabólico expresado por valores altos de hemoglobina glucosilada (>10%) y microalbuminuria positiva Figura 1.

Duración de la DM. Existe una correlación directa entre la frecuencia y severidad de la retinopatía diabética y la duración de la diabetes. En 996 pacientes con DM1, la prevalencia de retinopatía proliferativa varió de 1.2 % en pacientes con menos de 5 años de evolución y aumentó al 37% en los pacientes con más de 35 años de evolución. Después de 10 años de evolución la gravedad de la retinopatía correlacionó con HbA1c alta, proteinuria y presión diastólica elevada¹⁴.

Edad. La prevalencia y severidad de la retinopatía diabética se incrementa al aumentar la edad en DM1.

Hipertensión. Incrementa el riesgo de progresión de retinopatía diabética.^{15;16}

Nefropatía. La presencia de proteinuria ha sido reportada como incremento de riesgo de 95% para el desarrollo de retinopatía.^{17;18}

Dislipidemia. La hipercolesterolemia se asocia con mayor riesgo de desarrollar exudados duros. Existe correlación positiva entre retinopatía diabética y colesterol total elevado.¹⁹

Pubertad. La retinopatía es más frecuente en pacientes puberales con DM1. En pacientes con pubertad temprana la prevalencia es 3.2 veces más frecuente en mujeres postmenarca comparada con mujeres en pubertad media.²⁰⁻²²

Control metabólico. En el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial Research Group), la prevención primaria con la terapia intensiva reduce el riesgo del desarrollo de retinopatía en el 76% (IC 95% 62-85 %) comparado con la terapia convencional. Cuando ya existe daño ocular, la terapia intensiva disminuye la progresión de retinopatía en el 54% (IC 95% 39-66%) y, reduce el riesgo de desarrollo de retinopatía proliferativa o no proliferativa grave en un 47% (IC 95 14 – 67%). En en dos cohortes combinadas la terapia intensiva reduce la microalbuminuria en un 54% (IC 95% 19 – 74 %) y la neuropatía en el 60% (IC 95 38 – 74%). El principal efecto adverso con el tratamiento intensivoa fue el incremento de episodios de hipoglucemia.²³⁻²⁵

Cuándo realizar la valoración oftalmológica

La valoración oftalmológica de la función visual en niños y adolescentes con DM1 es un imperativo, ya que la retinopatía diabética (RD) es la complicación ocular más incapacitante en estos pacientes. En la literatura internacional, se refiere que la retinopatía diabética inicia después de 10 años de evolución, y sólo existen reportes aislados de que puede presentarse antes.^{11;26-29} La ADA (American Diabetes Association) recomienda realizar la primera revisión oftalmológica dos años después de la adolescencia, y a los cinco años de evolución en los prepúberes. Algunos autores recomiendan una revisión oftalmológica al momento del diagnóstico sobre todo en los pacientes que se diagnostican en la adolescencia⁹.

En estudios previos realizado por nuestro grupo observamos que se presenta en etapas tempranas y con una progresión más acelerada, por lo que decidimos este estudio longitudinal para confirmar nuestros hallazgos y proponer así, un modelo de atención integral al paciente con DM1, identificando el momento ideal de envío al oftalmólogo para el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de la ametropía y de la catarata e identificar oportunamente al paciente de alto riesgo para desarrollar afección oftalmológica grave grave^{31,32}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las alteraciones oftalmológicas son una complicación de la DM1 y la retinopatía diabética es la complicación ocular más grave en estos pacientes y es la segunda causa de ceguera en el mundo occidental y la más común en las personas de edad comprendidas entre 30 y 69 años. En México representa la primera causa irreversible de pérdida visual monocular y ceguera legal entre los 15 y 60 años.^{30;32}

En la literatura internacional, se refiere que la retinopatía diabética inicia después de 10 años de evolución.^{33, 11:26-29} La ADA (American Diabetes Association) recomienda realizar la primera revisión oftalmológica dos años después de la adolescencia, y a los cinco años de evolución en los prepúberes. Algunos autores recomiendan una revisión oftalmológica al momento del diagnóstico sobre todo en los pacientes que se diagnostican en la adolescencia⁹.

En estudios previos realizados por nuestro grupo^{31,32}, observamos que la retinopatía se presenta en etapas tempranas de la evolución y con una progresión más acelerada, por lo que decidimos continuar este estudio longitudinal para confirmar nuestros hallazgos y proponer así, un modelo de atención integral al paciente con DM1, con el fin de tener evidencia científica para responder preguntas tales como:

¿Cuál es el momento ideal para la primera valoración oftalmológica de los pacientes con DM1 en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría?

¿Cuáles son las principales alteraciones oftalmológicas en niños y adolescentes con DM1?

¿Cuáles son los factores asociados con el desarrollo de alteraciones oftalmológicas graves?

JUSTIFICACION

Todos los pacientes con DM1 desarrollarán complicaciones como la retinopatía en algún momento de su vida. La literatura internacional refiere que la retinopatía diabética en pacientes con DM1 inicia después de 10 años de evolución, en dos estudios transversales previos realizados por nuestro grupo encontramos complicaciones oftalmológicas graves a los 24 meses de evolución de la diabetes. La DM1 impacta negativamente sobre la función visual de manera integral, uno de cada 7 pacientes presenta alteración oftalmológica grave predominando la catarata. Lo que marca la pauta para realizar una valoración oftalmológica frecuente en los pacientes con DM1.

Este estudio es pionero en la evaluación del impacto de la Diabetes Mellitus, en México particularmente del tipo 1, sobre la función visual de manera integral, por lo que consideramos imperativo analizar la historia natural de las alteraciones oftalmológicas a lo largo de la evolución en niños y adolescentes mexicanos con DM1, para conocer la edad de presentación y los factores de riesgo asociados, con el fin de retardar en lo posible las alteraciones oftalmológicas en los pacientes con DM en general y con DM1 en particular, que nos permitirá, como hospital líder crear modelos de atención de vanguardia que impacten en los problemas emergentes de salud.

OBJETIVO GENERAL

- Conocer el momento en que desarrollan alteraciones oftalmológicas y los factores asociados con su presentación en pacientes con DM 1 de la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología, del Instituto Nacional de Pediatría

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer la prevalencia de alteraciones oftalmológicas en niños y adolescentes con DM1 que acuden a la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.
- Determinar la prevalencia de ametropía en niños con DM1
- Determinar la prevalencia de catarata, de atrofia óptica, y de retinopatía diabética en niños y adolescentes con DM1.
- Describir los factores asociados con el desarrollo de alteraciones oftalmológicas en niños y adolescentes con DM1.

HIPÓTESIS.

- Las alteraciones oftalmológicas graves se desarrollan durante los primeros cinco años de evolución en el 12% de los pacientes con DM1.
- Las alteraciones oftalmológicas graves se asocian con descontrol metabólico grave ($HbA1c > 10\%$) en el 90% de los pacientes con DM 1.
- Las alteraciones oftalmológicas mas frecuentes son ametropías, seguidas por cataratas y finalmente retinopatía diabética.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte, ambispectiva, longitudinal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN GRUPO DE ESTUDIO

- Pacientes con DM1 que acuden a la consulta externa en la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del I.N.P.
- Pacientes en quienes se haya realizado exploración oftalmológica desde el diagnóstico de la DM1 y con revisión anual o semestral por lo menos durante cinco años.
- Pacientes con o sin complicaciones crónicas.
- Con expediente clínico completo.

CRITEROS DE EXCLUSIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO

- Pacientes con patología visual previa.
- Pacientes diagnosticados de DM1 con más de tres meses de evolución previos a su ingreso al Servicio de Endocrinología del INP.

UBICACIÓN DEL ESTUDIO

Estudio realizado en una cohorte de pacientes con DM1, con revisión oftalmológica en el Instituto Nacional de Pediatría

MATERIAL Y MÉTODOS

En esta fase participó activamente en la recolección y captura de datos el Dr. Daniel Figueroa López, residente de quinto año de subespecialidad de endocrinología pediátrica.

1. Se solicitaron los expedientes de pacientes atendidos con diabetes tipo 1 en el servicio de endocrinología
2. Se llenó hoja de recolección de datos, diseñada ex profeso para los fines de este estudio (anexo 1).
3. Revisión oftalmológica completa realizada por dos investigadores el Dr. Luis Antonio Uribe Hernández, Especialista Externo y el Dr. Juan Carlos Ordaz, Jefe del Servicio de Oftalmología del I.N.P., dos oftalmólogos, estandarizados previamente en el Servicio de Oftalmología de este Instituto, exploraron a 100 pacientes para evaluar su variabilidad intra e interobservador obteniendo un índice de concordancia intraobservador 98% e interobservador del 98%. Los oftalmólogos participantes en el estudio cada año certificaron su estandarización entre sí, con al menos 20 pacientes.
4. Revisión del expediente clínico con fin de cubrir los objetivos de este estudio

La revisión oftalmológica comprendió la valoración sistemática de:

- Agudeza visual monocular de ambos ojos con cartilla de Snellen o con letras y figuras.

Se sentó el paciente en un sillón a seis metros de distancia de la cartilla, ocupando un ocluser ocular de acetato oscuro

- Detección de ametropías de origen primario.
- Músculos extraoculares mono y binocular por medio de seguimientos de estímulos luminosos.

- Biomicroscopía utilizando lámpara de hendidura con poder de resolución hasta 10 dioptrías, para valoración de anexos, conjuntiva, córnea, cámara anterior, iris, pupila y cristalino.
- Oftalmoscopia directa: con oftalmoscopio directo, se tomó a 10 cm para revisión de reflejo de fondo y medios transparentes, y a 3 cm de distancia entre el oftalmoscopio y el ojo del paciente para valoración de fondo de ojo, revisando; retina, nervio óptico, emergencia y trayectos arteriovenosos, así como mácula con su brillo.
- Oftalmoscopia indirecta: con oftalmoscopio indirecto bajo midriasis y ciclopejía previa instilación de dos gotas de tropicamida y fenilefrina al 0.8% una cada 5 minutos en ambos ojos, que dió como resultado ciclopejía para que hacer más amplia la dilatación pupilar y con ello tener una buena exploración de fondo de ojo, además con el uso de lupa de 20 dioptrías.
- Toma de presión intraocular con tonómetro de Shootz, previa instilación de una gota de pantocaína al 0.5% en ambos ojos.
- Fluorangiografía: con cámara retinal con fluoresceína sodica diluida, administrada por vía intravenosa. Se realizó únicamente a los pacientes con oftalmoscopia indirecta anormal.

VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES: Registro, edad al diagnóstico, sexo, edad actual, tiempo de evolución, etapa de Tanner, peso, talla, IMC, puntuación Z, percentil de talla peso e IMC. Control metabólico (hemoglobina glucosilada, glucosa, triglicéridos, colesterol, microalbuminuria) número total de ingresos por cetoacidosis. Tensión arterial en cada consulta.

VARIABLES DEPENDIENTES: alteraciones oftalmológicas, agudeza visual, ametropía, catarata, retinopatía preproliferativa, retinopatía proliferativa.

El equipo utilizado fue:

- Expedientes clínicos
- Graficas de CDC/NCHS/OMS para centilas de peso, talla, IMC por sexo y edad.

Definiciones operacionales.

Diabetes Mellitus tipo 1. Enfermedad crónica que resulta de la destrucción autoinmune de las células B que usualmente lleva al déficit de insulina. Caracterizada por la presencia de autoanticuerpos contra determinantes de la célula beta (anticuerpos antiinsulina, anti GAD).

Escala de medición: Nominal

Categoría de medición presente/ausente

Glucosa: concentración de glucosa en plasma la cual se mide en miligramos por decilitro. Glucosa plasmática ideal según grupo de edad criterios de la ADA 2008.

Escala de medición cuantitativa.

Categoría de medición: promedio de glucosas por año en mg/dL.

Hemoglobina Glucosilada: producida por la cetoaminación entre la glucosa y el extremo amino terminal de los aminoácidos de ambas cadenas β de la molécula de la hemoglobina. La glucosilación de la hemoglobina depende de la concentración de la glucosa sanguínea. Esta reacción no es reversible, se

relaciona con la vida media de los eritrocitos, así la hemoglobina glucosilada refleja el estado de la glucemia en los últimos 8 a 12 semanas.

Escala de medición: cuantitativa.

Categoría de medición. Porcentaje.

Control metabólico: El grado de control metabólico se basa en la determinación de la HbA1c de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes.

Escala de medición: nominal

Categoría de medición.

- Buen control metabólico: HbA1c < 7%
- Regular control metabólico: HbA1c 7-10%
- Mal control metabólico: HbA1c 10 – 13%
- Peor control metabólico: HbA1c > 13%

Tensión arterial es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias. Esta presión es imprescindible para que circule la sangre por los vasos sanguíneos, se mide como presión sistólica y diastólica. Consideramos hipertensión cuando la tensión arterial es igual o mayor a la centila 90 según la edad.

Escala de medición nominal.

Categoría de medición cuantitativa discontinua

Creatinina Se produce a partir de la creatina Este examen se utiliza para evaluar el funcionamiento renal. Cuando la función renal es anormal, los niveles de creatinina se incrementan en la sangre, debido a la disminución en la excreción de ésta en la orina

Los valores varían con la edad: lactantes 0.2-0.4 mg/dL, escolares 0.3-0.7 mg/dL, adolescentes 0.5 -1 mg/dL.

Escala de medición cuantitativa

Categoría de medición mg/dL.

GAD Autoanticuerpos del ácido glutámico carboxilasa, la enzima que convierte el ácido glutámico a ácido gamaaminobutírico.

Escala de medición cuantitativa.

Categoría de medición > 10 U

Colesterol cuando el nivel de colesterol se encuentra por arriba de 200 indica hipercolesterolemia. Colesterol total se agrupará según los siguientes valores (<130, 131-150, 151-185, >185 mg/dl)

Escala de medición numérica.

Categoría de medición mg/dL

Triglicéridos. Cuando el nivel de triglicéridos se encuentra igual o por arriba de 110 mg/dL según Cook y arriba de la centila 90 según edad y raza (NHANES III) son considerados como riesgo cardiovascular. Triglicéridos agruparán según los siguientes valores (<100, 101-130, 131- 150, >150 mg/dl).

Escala de medición cuantitativa.

Categoría de medición mg/dl.

Microalbuminuria cantidad de albúmina en la orina excretada en las 24 horas, el valor normal debe ser menor de 20 µg /min o menor de 30 mg/dL

Escala de medición cuantitativa.

Categoría de medición µg /min

Edad de inicio de diabetes. Edad al diagnóstico de la DM1.

Escala de medición: cuantitativa.

Categoría de medición. Meses.

Tiempo de evolución. Meses transcurridos desde el diagnóstico de diabetes hasta la última consulta de oftalmología.

Escala de medición cuantitativa

Categoría de medición meses

Edad actual. Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento al momento en que se realiza la exploración oftalmológica.

Escala de medición. Cuantitativa.

Categoría de medición. Meses

Peso. Medida de peso corporal expresada en kilogramos

Escala de medición cuantitativa.

Categoría de medición kilogramos.

Talla. La estatura de sujetos de pie.

Escala de medición. Cuantitativa

Categoría de medición centímetros.

Índice de masa corporal. Es una medida de asociación entre el peso y la talla al cuadrado, conocido también como índice de Quetelet modificado.

Escala de medición cuantitativa

Categoría de medición: kg/m².

Centilas de peso, talla e índice de masa corporal. Señalan la distribución porcentual del dato somatométrico de un paciente utilizando estándares internacionales de referencia (CDC 2000)

Escala de medición cuantitativa.

Categoría de medición centilas.

Puntuación Z, se obtiene al restar al valor de la determinación antropométrica del paciente el valor de la media para edad y sexo y dividido entre el valor de una desviación estándar (DE) para edad y sexo. Utilizando estándares internacionales de referencia (CDC 2000).

$$\text{Puntuación Z} = \frac{\text{media poblacional} - \text{valor del dato somático}}{1 \text{ d-e}}$$

Escala de medición cuantitativa

Categoría de medición desviación estándar

Estadio puberal según Tanner índice de maduración sexual basado en la aparición de características sexuales secundarias mamario y púbico para niñas, genital y púbico para niños.

Escala de medición cuantitativa

Categoría de medición según escala de Tanner 1, 2, 3,4

Pubertad temprana índice de maduración sexual de los caracteres sexuales secundarias mamario y púbico para niñas, genital y púbico para niños en estadio 2-3 de Tanner.

Escala de medición cualitativa

Categoría de medición si / no

Pubertad tardía índice de maduración sexual de los caracteres sexuales secundarias mamario y púbico para niñas, genital y púbico para niños en estadio 4-5.

Escala de medición cualitativa

Categoría de medición si / no

Miopía es una condición en la cual la imagen de un objeto distante se enfoca antes de la retina, bien sea porque el eje del ojo es muy largo o porque el poder refractivo del objeto es muy fuerte.

Escala de medición nominal

Categoría de medición presente/ausente.

Hipermetropía. Error refractivo en el cual la imagen de un objeto distante es enfocada detrás de la retina bien sea porque el eje del ojo es muy corto o porque el poder refractivo es muy débil.

Escala de medición nominal

Categoría de medición presente/ausente.

Astigmatismo es una condición en la cual la curvatura anormal de la córnea puede causar que dos puntos focales caigan en dos sitios diferentes haciendo que los objetos cercanos o distantes se vean borrosos.

Escala de medición nominal

Categoría de medición presente/ausente.

Catarata opacidad del cristalino

Escala de medición nominal

Categoría de medición presente / ausente

Retinopatía diabética Complicación microvascular de la diabetes mellitus.

Escala de medición nominal

Categoría de medición presente / ausente

Retinopatía no proliferativa Se caracteriza por una microangiopatía limitada, en forma de exudados algodonosos y aumento de la permeabilidad vascular. Las formas moderadas a graves se caracterizan por hemorragias, microaneurismas, anomalías del calibre venoso, así como, de las asas venosas.

Escala de medición nominal

Categoría de medición presente / ausente

Retinopatía proliferativa. Se caracteriza por la presencia de neoformación de vasos sobre el disco óptico, o en cualquier parte de la retina.

Escala de medición nominal

Categoría de medición presente / ausente

Agudeza visual clasifica la pérdida visual.

Escala de medición: Cuantitativa discontinua.

Categoría de medición: 20/20, 20/40 20/80 dioptrías.

Capacidad visual: Cuando existen alteraciones en los medios transparentes oculares que alteran la agudeza visual, pero que pueden ser corregidos con el empleo de lentes o algún otro auxiliar óptico.

Escala de medición: Cuantitativa discontinua.

Categoría de medición: 20/20, 20/40 20/80.

Párpados: Los párpados son repliegues cutáneos, pares y móviles, que recubren el globo ocular. Están formados, de adelante hacia atrás, por la epidermis; un plano de tejido celular subcutáneo; un plano muscular (fibras del orbicular), un plano fibroelástico (tarso), un tejido conectivo laxo, donde se encuentra el músculo de Müller, y, por último, el plano de conjuntiva tarsal. En el borde palpebral libre se implantan las pestañas, con las glándulas sudoríparas de Moll. En la parte posterior del borde libre palpebral se localizan los orificios excretorios de las glándulas de Meibomio.

Escala de medición: nominal

Categoría de la medición: normal / anormal

Pestañas: se proyectan desde los bordes de los párpados y están dispuestas de manera irregular

Escala de medición: nominal

Categoría de la medición: normal / anormal

Medios transparentes: Incluyen la córnea, la cámara anterior, el cristalino y el humor vítreo.

Escala de medición: nominal

Categoría de la medición: normal / anormal

Córnea: Tejido transparente que recubre la capa más anterior del ojo y es la continuación de la esclera. Ocupa la parte anterior de la capa fibrosa, es totalmente transparente, y tiene un diámetro de 11 a 12 mm, un grosor de unas 500 nm en su parte central y 670 nm, aproximadamente, en la periferia. Tiene una

capacidad de refracción de unas 43 dioptrías y su constitución tisular, de adelante hacia atrás, es la siguiente: epitelio anterior, membrana de Bowman, estroma (que ocupa el 90% del espesor corneano), membrana de Descemet y epitelio posterior o endotelio.

Escala de medición: nominal

Categoría de la medición: normal / anormal

Cristalino: la estructura transparente dentro del ojo que enfoca los rayos de luz en la retina. Formada por una capsula anterior, núcleo, y capsula posterior. Lente biconvexo, avascular, transparente e incoloro. Está ubicado por detrás del iris y por delante del humor vítreo, y queda sujeto al cuerpo ciliar mediante fibras llamadas zónulas de Zinn o ligamento suspensorio. Su diámetro es de 10 mm y su espesor central, de 4 mm. Participa del sistema dióptrico del ojo al contribuir a la convergencia de los rayos luminosos sobre la mácula.

Escala de medición: nominal

Categoría de la medición: normal / anormal

Humor vítreo: sustancia transparente, de consistencia gelatinosa que rellena el centro del ojo. Es un material transparente, gelatinoso y avascular, constituido principalmente por ácido hialurónico. Ocupa la cámara posterior del ojo y está recubierto por una membrana limitante llamada membrana hialoide. En sentido anteroposterior es atravesado por un conducto, llamado de Stilling o de Coquet, que durante la vida fetal da paso a la arteria hialoidea.

Escala de medición: nominal

Categoría de la medición: normal / anormal

Fondo de ojo: es la única localización dónde, in vivo pueden examinarse de forma incruenta pequeñas arteriolas y vénulas. Estos vasos están expuestos a las mismas enfermedades que el resto; por lo que refleja a las alteraciones que se están produciendo en el árbol vascular del organismo. Se puede realizar por oftalmología directa, indirecta, retinografía y angiografía con fluoresceína. El fondo

de ojo se puede observar mediante un instrumento especial, denominado oftalmoscopio. En él se destacan tres zonas de gran interés funcional y patológico: la papila, la mácula y los vasos

Escala de medición: nominal

Categoría de la medición: normal / anormal

Retina: Parte central del revestimiento posterior interno del ojo que capta la luz. Contiene gran número de capilares (vasos sanguíneos pequeños). La capa nerviosa sensible a la luz que recubre la parte de atrás del ojo. Se registrará el grado de retinopatía diabética, según la clasificación de la Academia Americana de Oftalmología

Escala de medición: Nominal

Categoría de la medición: normal / anormal.

Nervio óptico: Un racimo de más de un millón de fibras nerviosas que conectan la retina con el cerebro.

Escala de medición: nominal

Categoría de la medición: normal / anormal

Presión intraocular: Es el examen se utiliza para buscar glaucoma, una enfermedad en la cual la presión dentro del ojo aumenta hasta el punto de alterar la visión y, que puede provocar ceguera. Se utiliza un dispositivo el cual toca el exterior de la córnea y se registra una medición digital instantánea.

Escala de medición: Nominal

Categoría de la medición: normal / anormal

Fluorangiografía: Fotografía del fondo de ojo que permite evidenciar la presencia de retinopatía y de atrofia óptica. Se registró el grado de retinopatía diabética propuesta por la Academia Americana de Oftalmología.

Escala de medición: Nominal

Categoría de la medición: normal / anormal.

Atrofia óptica: presencia en la fundoscopia o en la fluorangiografía de palidez de papila.

Escala de medición: Nominal

Categoría de la medición: Si/no

ANALISIS ESTADISTICO

Análisis Univariado

Variabes Cuantitativas: concentraciones plasmáticas de marcadores biológicos y clínicos como: hemoglobina glucosilada, glucosa, triglicéridos, colesterol, microalbuminuria, número total de ingresos por cetoacidosis, tensión arterial, edad, edad al diagnóstico de diabetes mellitus tipo I, actual, de los pacientes fueron variables cuantitativas (discretas y continuas), se observó su distribución mediante el gráfico Tallo y Hoja y se comprobó su normalidad mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. A todas las variables se les buscó su distribución, media, mediana, DE, valores mínimos y máximos.

Variabes Cualitativas: Consistió en la revisión de la distribución y frecuencias simples de cada una de las variables categóricas, alteraciones oftalmológicas, agudeza visual, ametropía, catarata, retinopatía proliferativa, retinopatía proliferativa género, estado de nutrición categórico, tensión arterial categórico, metabolismo de la glucosa categórico, perfil de lípidos categórico, maduración sexual de Tanner

Análisis Bivariado

Variabes Cuantitativas:

El análisis en esta fase se realizó en dos sentidos. Primero, se exploró la comparación de dos medias buscando una relación entre las variables continuas se hicieron pruebas de t pareada para comparación de medias de los marcadores bioquímicos y clínicos basal y final.

Variable Continua Basal	Variable Continua Final
Triglicéridos	Triglicéridos
Colesterol	Colesterol
Glucosa	Glucosa
Hemoglobina glucosilada	Hemoglobina glucosilada
Microalbuminuria	Microalbuminuria
Número de ingresos por cetoacidosis	Número de ingresos por cetoacidosis
Tensión Arterial	Tensión Arterial

Segundo, se exploró la comparación de dos medias buscando una relación entre la variable dependiente cuantitativa continua (tensión arterial) y variables independientes cualitativas binarias (presencia ó ausencia de) se comparó las medias de los grupos aplicando la prueba estadística T Student-Fisher

Cuadro X descripción de las variables a explorar con prueba T Student-Fisher	
Daño oftalmológico dicotómico	Tensión Arterial Sistólica
	Tensión Arterial Diastólica
	Triglicéridos
	Colesterol
	Glucosa
	Hemoglobina glucosilada
	Microalbuminuria
	Número de ingresos por cetoacidosis
	Edad al diagnóstico de DM

Análisis Multivariado

Por el tamaño de la muestra de pacientes con afección grave, no fue posible realizar un modelo de regresión logística multivariado, con datos longitudinales. Se modeló la probabilidad de clasificar el daño oftalmológico (dicotómico), como variable dependiente y se ajustó incluyendo por cada momento de evaluación del paciente las covariables tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, triglicéridos, colesterol, glucosa, hemoglobina glucosilada, microalbuminuria, número de ingresos por cetoacidosis, edad al diagnóstico de DM, sexo, y estado de nutrición. El análisis estadístico se realizó en el paquete estadístico SPSS 16.0 para Windows y JMP.

Tamaño de la muestra.

En el presente estudio se incluyeron a todos los pacientes activos de la cohorte de DM-I del INP del servicio de Endocrinología que cumplieron los criterios de inclusión y quienes previamente no habían desarrollado complicaciones oculares graves.

CONSIDERACIONES ETICAS

La DM 1 es un problema de salud pública nacional y mundial. El enfoque actual es lograr la normoglucemia siempre, y evitar las complicaciones crónicas, lo que implica incorporar y analizar sistemáticamente la función visual, renal y nerviosa para detectar de manera oportuna microangiopatía, es por ello que la elaboración de este estudio desde las tres perspectivas éticas es indispensable. Desde el punto de vista utilitario al detectar alteraciones en forma temprana se puede evitar la progresión, desde el punto de vista deontológico es nuestro deber ofrecer atención de alta eficiencia y desde el punto de vista aretológico vigilamos uno de los bienes fundamentales de la persona que es su vida y su calidad de vida. El grupo de trabajo se compromete a mantener la confidencialidad de los datos, los cuales serán ocupados con fines de investigación. Es una investigación catalogada en base al artículo 17 de las Ley General de Salud sobre consideraciones éticas en humanos como riesgo menor del mínimo,

De acuerdo con la Declaración de Helsinki este protocolo se evaluó y autorizó por las Comisiones de Investigación y de Ética del Instituto con el número 09/008.

RESULTADOS

Presentamos una cohorte de 52 pacientes (50% mujeres), con cinco años de seguimiento oftalmológico anual desde el diagnóstico de la DM1, con una edad actual de 11.8 ± 4.2 años, con tiempo de evolución de 6.1 (5-7.6 años) y en regular control metabólico (HbA1c 8.75 ± 2.7). Con microalbuminuria positiva un (1.69%) paciente [3.1 (0-59.9 $\mu\text{g}/\text{min}$)]. El 25% de los pacientes con patología endócrina asociada (tiroiditis o bocio). Al inicio del estudio los niños eran más altos que las niñas [centila de talla basal 68.75 (12.5 – 97) vs 37.5 (3-97) $p = 0.02$] pero ambos desaceleraron crecimiento [$p=0.045$]. Al analizar las variables demográficas y metabólicas por sexo no encontramos diferencias significativas. (Cuadro 1).

Al inicio de la cohorte 45 (86.6%) pacientes eran prepuberales, 6 (11.5%) en pubertad temprana y 1 (1.9%) en pubertad tardía. (Cuadro 2).

De acuerdo con los hallazgos oftalmológicos dividimos a los pacientes en tres grupos: sano ocular, con problemas de refracción o afección ocular grave, sin encontrar diferencias significativas por sexo. (Cuadro 3)

Durante el seguimiento 39 (75%) pacientes permanecieron sanos oftalmológicamente, el 17.3% presentó problemas de refracción (miopía) y el 7.6% desarrollaron alteraciones oftalmológicas graves. (Cuadro 4).

Al diagnóstico de la DM1 ninguno de los pacientes tenía afección oftalmológica grave, pero sí, problemas de refracción. A cinco años de seguimiento el 75% de los pacientes son sanos oculares. El 17.3 % tiene refracción alterada. A partir de los tres años de evolución en 3 (5.8%) pacientes inicia el daño ocular grave: retinopatía no proliferativa (presencia de microaneurismas) en dos pacientes y en una paciente asociada con catarata inmadura. Posteriormente, a los cinco años, en una niña se observó atrofia óptica (papila pálida) (Cuadros 3-4 y Figura 1).

Los problemas de refracción inician en forma temprana, son los más frecuentes (17.3%), predominan en niñas (66.6% vs 33.3%) y el diagnóstico fue miopía que

en cinco pacientes se asoció con astigmatismo. A lo largo de la evolución condicionan pérdida visual progresiva (agudeza visual 20/30 a 20/100), que en un paciente lo ubica como débil visual (Cuadros 4-5).

Los cuatro (7.7%) pacientes con afección grave tendían a ser más jóvenes al diagnóstico de la DM1 [65.0 ± 32.2 meses vs 86.3 ± 38.6 meses (refracción) vs 81.7 ± 43.1 meses (sanos oculares)], pero sin significancia estadística ($p = .22$) (Figura 2). El tiempo de evolución fue significativamente diferente [91 ($63 -151$) meses vs 67 ($64 -120$) meses (refracción) ($p = .0003$) vs 63 ($61 -102$) meses (sanos oculares) ($p = .0006$)]. El momento de aparición coincide con la pubertad en 3 (75%) pacientes y tienden a tener peor control glucémico y no glucémico El riesgo de retinopatía fue de 0.514 (IC 95%(0.375 -0.703)) Chi Pearson X^2 : 0.526 y una p : 0.4. (Cuadros 6-7).

Control glucémico

La glucemia en los pacientes con afección grave es más alta, pero sin significancia estadística ($p=0.21$) (Figura 3). Los pacientes con retinopatía tienen mal control metabólico (hemoglobina glucosilada $> 10\%$ al diagnóstico y hasta el momento de la afección ocular [10.7 ($5-21$), $p = .04$], en tanto que, los pacientes con problemas de refracción o sano ocular están en regular control metabólico [9.69 ($4- 11$) y 9.35 ($3-13$), respectivamente, $p = 0.31$]. La paciente con atrofia óptica tiene excelente control metabólico ($HbA1c < 6.5\%$) los primeros tres años de evolución. Al finalizar el seguimiento todos los pacientes están en regular control metabólico ($8.5 \pm 2.7\%$). (Figuras 4-5).

Control no glucémico

Los pacientes con afección grave tienden a tener ácido úrico más bajo , pero sin diferencias estadísticamente significativas [2.30 ± 0.90 vs 3.53 ± 0.61 sano ocular vs 3.30 ± 1.11 ametropía, $p = 0.11$] (Figura 6).

a. Dislipidemia

Presentaron dislipidemia 5 (9.6%) pacientes, dos pacientes con afección grave combinada (hipercolesterolemia > 200 mg/dL y triglicéridos > 150 mg/dL) y tres hipercolesterolemia (un paciente de cada grupo)

Tres (75%) pacientes con afección grave tenían dislipidemia durante el tiempo de seguimiento, hipercolesterolemia (> 150 mg/dL) los dos pacientes con retinopatía y > 200 mg/dL la paciente con atrofia óptica versus el 58.9 de los sanos oculares y el 66.6% de los pacientes con ametropía ($p = 0.3$). Al compararlos con los otros dos grupos en el momento del diagnóstico ocular, no encontramos diferencias estadísticamente significativas \square 201 mg/dL (179-223) vs 169 mg/dL (121-307) sano ocular vs 158 mg/dL (150-187) ametropía ($p = .29$) (Figura 7).

Presentaron hipertrigliceridemia (> 150 mg/dL), dos (50%) pacientes con afección grave, el 11.1 % de los pacientes con problemas de refracción y el 2.6 % de los sanos oculares ($p = 0.01$).

Al momento del diagnóstico ocular los pacientes con afección grave tenían tendencia a tener triglicéridos más altos que los pacientes sanos oculares o con problemas de refracción \square 96 mg/dL (67-100) vs 80 mg/dL (33-496) vs 67 mg/dL(30-98), respectivamente, ($p=.54$) , aunque sin ser estadísticamente significativos (Figura 8).

b. Microalbuminuria

En los dos pacientes con retinopatía no proliferativa aislada, en el momento del diagnóstico oftalmológico presentaron elevación de la microalbuminuria (6-59.9 \square g/min) que requirió en un paciente tratamiento farmacológico (enalapril 5 mg/día) con lo que se negativizó (Figura 9).

c. Presión arterial

Ninguno de los pacientes tenía hipertensión arterial, no encontramos diferencias entre los grupos ($p = 0.27$). (Figura 10).

d. Crecimiento

Todos los pacientes desaceleraron crecimiento, no encontramos diferencia entre los grupos, si bien, en los pacientes con afección grave la tendencia a disminuir la centila de talla es mayor (Figura 11). Al comparar entre los grupos el comportamiento de la puntuación zeta del índice de masa corporal (IMC) no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.6$) (Figura 12).

e. Obesidad

Al diagnóstico de la DM1 el grupo de sano ocular tenía mayor prevalencia de sobrepeso y de obesidad (33.8 versus el 0% en el grupo de afección ocular grave, versus el 22.2% en el grupo de ametropía), pero sin diferencia significativa ni en el momento del diagnóstico ocular ni a lo largo del período de seguimiento ($p=0.3$). (Cuadro 8).

f. Desarrollo

En tres pacientes la alteración oftalmológica grave coincide con el inicio y progresión de la pubertad. Tres pacientes puberales $\square 0.38$ (OR: 0.38 IC95% (0.27 -0.55) $p 0.07$) presentaron a los tres años de evolución complicaciones graves (dos con retinopatías no proliferativas y 1 niña con retinopatía no proliferativa asociada con catarata).

g. Antecedentes heredofamiliares

El antecedente familiar de hipertensión arterial sola o asociada con DM2 fue frecuente, se encontró en el 75% de los pacientes con afección grave sin diferencias significativas comparados con los otros dos grupos (66.6% en los pacientes con problemas de refracción y en el 51.2 % de los sanos oculares) (Cuadro 9).

h. Patología endócrina asociada

Presentaron tiroiditis el 25% de los pacientes y requirieron tratamiento con levotiroxina y estaban eutiroideos al momento del diagnóstico ocular (Cuadro 10).

i) dosis de insulina

Todos los pacientes estaban tratados con análogos de insulina (glargina, lispro, aspart). La dosis de insulina administrada a los pacientes con ametropía fue de 0.35 ± 0.20 (0.10 -0.70) unidades /kg/día y en los pacientes con afección grave de 0.72 ± 0.29 (0.40 -0.97) (p: 0.076) (Cuadro 11).

Al comparar los eventos de cetoacidosis durante la evolución de la DM1, los pacientes que presentaron alteración oftalmológica grave, tenían más eventos de cetoacidosis, pero sin significancia estadística (p: 0.86) (Cuadro 11).

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo I se asocia con comorbilidades micro y macroangiopáticas. Si bien las bases fisiopatológicas de estas complicaciones son un desafío para la medicina actual, se sabe que la hiperglucemia juega un papel determinante. Los estudios epidemiológicos demuestran de manera muy concluyente que el control metabólico estricto (niveles normales de glucemia o muy cercanos a los rangos de glucosa de individuos sanos), disminuye el desarrollo y progresión de retinopatía, de nefropatía y de neuropatía^{34,35,36} así como disminución de los riesgos cardiovasculares. Pacientes que tienen eventos cardiovasculares tienen mayores probabilidades de padecer retinopatía y una elevación de la excreción de albúmina y viceversa la presencia de microalbuminuria y albuminuria están fuertemente asociadas con un elevado riesgo cardiovascular. En nuestro estudio demostramos que los pacientes con control metabólico estricto por un período mayor a seis meses tienen una disminución de complicaciones microvasculares, igual que lo observado por Broe y colaboradores³⁷ Por lo tanto la reducción en la hemoglobina glucosilada tiene también efectos benéficos sobre la macroangiopatía^{39,40}.

El mecanismo fisiopatológico se desconoce, si bien estudios recientes demuestran que los mismos mecanismos moleculares que reducen la glucemia en la enfermedad microvascular también pueden aplicarse al desarrollo de aterosclerosis y su relación con la enfermedad cardiovascular. las concentraciones séricas de TGF- β 1 es uno de los factores que tienen un impacto directo sobre la progresión de las complicaciones vasculares en niños y adolescentes con DM1³⁸.

La retinopatía es la complicación microvascular más frecuente. Condiciona pérdida visual en alrededor de 10 000 personas con diabetes mellitus por año, con repercusiones médicas, sociales y financieras significativas. Al inicio es asintomática, por lo que es imperativo realizar el diagnóstico y tratamiento oportuno con fotocoagulación para prevenir la pérdida de visión y existe ahora un base de datos de los genes de la retinopatía diabética^{41,42}. Los pacientes con

retinopatía diabética no proliferativa tienen un 52% de riesgo de cursar con retinopatía diabética proliferativa en un período de 5 años. Existe una correlación positiva entre la duración de la diabetes mellitus, los niveles de hemoglobina glucosilada, los triglicéridos, el índice de masa corporal y la retinopatía⁴³⁻⁴⁵. Por ello es que nuestro estudio tiene una gran trascendencia ya que permite realizar una estratificación efectiva, especialmente en niños y adolescentes con DM1.

La detección de retinopatía diabética tiene un costo efectividad alto, los tres pacientes en dos años de evolución no ha progresado, de acuerdo con la clasificación de la ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) validada por la Academia Americana de Oftalmología y de acuerdo con la Escala Clínica Internacional de gravedad de retinopatía diabética, se mantienen en la fase de retinopatía diabética no proliferativa leve.

A cinco años de seguimiento, aparentemente ningún paciente ha desarrollado edema macular, hallazgo que estamos por confirmar con tomografía de coherencia óptica a través de colaboraciones con otras instituciones.

En el futuro aspiramos a realizar la determinación de la geometría vascular retinal como un parámetro predictivo para el desarrollo de retinopatía diabética proliferativa, reportada por Habib y colaboradores recientemente⁴⁶.

La evaluación clínica oftalmológica sistemática anual desde el diagnóstico es un imperativo en el seguimiento del paciente con DM1. Un equipo transfuncional de especialistas debe trabajar en el proceso, todos tenemos la responsabilidad de proteger la visión de los pacientes, para reducir los riesgos y disminuir la morbilidad asociada con la DM1, protegiendo su florecimiento personal.

CONCLUSIONES

Las alteraciones oftalmológicas se presentan desde el diagnóstico de la DM1.

Los problemas de refracción son más frecuentes que en población general y encontramos una prevalencia del 17.7%. Aparecen tempranamente y son progresivos.

La prevalencia en nuestra población de afección ocular grave es alta 7.7% y temprana, inicia a partir de los tres años de evolución. La retinopatía diabética no proliferativa leve aislada fue el hallazgo más frecuente.

La presencia de atrofia óptica se asocia con excelente control metabólico en una paciente menor de 7 años de edad.

En los niños con afección oftalmológica grave, si bien no encontramos diferencias estadísticamente significativas, el diagnóstico de DM1 se hizo a una edad más temprana, todos con episodios de cetoacidosis y tendencia a mayor glucosa y hemoglobina glucosilada al momento de la aparición de la alteración ocular y al diagnóstico de la DM1.

El tiempo de evolución fue el único factor de riesgo encontrado estadísticamente significativo.

Nuestros resultados apoyan la integración del oftalmólogo en el seguimiento integral del paciente con DM1 por dos razones fundamentales, la primera para detectar en forma temprana los problemas de refracción y la segunda para educar en el riesgo latente de daño ocular grave y enfatizar la necesidad de lograr y mantener normoglucemia siempre, recordar que en algún momento de su evolución el 100% de los pacientes con DM1 presentará pérdida de la agudeza visual.

Si bien el costo de integrar al oftalmólogo en seguimiento del paciente con DM1 es alto, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de las alteraciones

oftalmológicas, en un inicio de la ametropía, y a mediano plazo la retinopatía diabética leve, estamos ciertos que redundará en mejorar la calidad de vida de los pacientes al evitar la pérdida visual.

BIBLIOGRAFÍA

Reference List

- (1) Aude RO, Libman IM, Altamirano BN, Robles VC, LaPorte RE. Low incidence of IDDM in children of Veracruz-Boca del Rio, Veracruz. Results of the first validated IDDM registry in Mexico. *Diabetes Care* 1998;21:1372-1373.
- (2) Greena P. Study Group Trends in the prevalence and incidence of diabetes in Europe. *Diabetologia* 2014;44.
- (3) Mäntyjärvi M. Myopia and diabetes: A review. *Acta Ophthalmologica* 1988;66:82-85.
- (4) Watkins PJ. Retinopathy. *BMJ* 2003;326:924-926.
- (5) Bloomgarden ZT. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2008;31:1080-1083.
- (6) Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S12-S54.
- (7) Sperling M. *Pediatric Endocrinology*. 2 ed. Saunders, 2002.
- (8) Raine J. *Practical Endocrinology and Diabetes in Children*. 2 ed. Wiley; 2008;1-32.
- (9) Rubio CO, Argente OJ. [Diabetes mellitus in children and adolescents: chronic complications and associated diseases]. *An Pediatr (Barc)* 2007;66:282-289.
- (10) Larsen P. *Williams Tratado de Endocrinología*. 10 ed. España: Elsevier, 2004.
- (11) Patel CM, Plummer-Smith L, Ugrasbul F. Bilateral metabolic cataracts in 10-yr-old boy with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2009;10:227-229.
- (12) Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004;350:48-58.
- (13) van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study. *Arch Ophthalmol* 2003;121:245-251.
- (14) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-526.
- (15) Parving HH. Impact of blood pressure and antihypertensive treatment on incipient and overt nephropathy, retinopathy, and endothelial permeability in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991;14:260-269.
- (16) Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a918.

- (17) Nordwall M, Bojestig M, Arnqvist HJ, Ludvigsson J. Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population of Type 1 diabetes-the Linköping Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2004;47:1266-1272.
- (18) Cook JJ, Daneman D. Microalbuminuria in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Dis Child* 1990;144:234-237.
- (19) Ferris FL, III, Chew EY, Hoogwerf BJ. Serum lipids and diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Diabetes Care* 1996;19:1291-1293.
- (20) Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ et al. Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1989;12:686-693.
- (21) Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Debatin KM. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-1 diabetes: effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr* 1998;132:790-794.
- (22) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Retinopathy in young-onset diabetic patients. *Diabetes Care* 1985;8:311-315.
- (23) Olsen BS, Sjolie A, Hougaard P et al. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with type 1 diabetes. Risk markers for the development of retinopathy, nephropathy and neuropathy. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *J Diabetes Complications* 2000;14:295-300.
- (24) Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464-1476.
- (25) Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006;367:847-858.
- (26) Lang-Muritano M, La Roche GR, Stevens JL, Gloor BR, Schoenle EJ. Acute cataracts in newly diagnosed IDDM in five children and adolescents. *Diabetes Care* 1995;18:1395-1396.
- (27) Alouf B, Pascual AG. Cataracts as the presenting feature of diabetes mellitus in a child. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35:37-39.
- (28) Montgomery EL, Batch JA. Cataracts in insulin-dependent diabetes mellitus: sixteen years' experience in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 1998;34:179-182.
- (29) Phillip M, Ludwick DJ, Armour KM, Preslan MW. Transient subcapsular cataract formation in a child with diabetes. *Clin Pediatr (Phila)* 1993;32:684-685.
- (30) Lima V, Sánchez M, Rojas J. Causas de pérdida visual monocular y ceguera legal. *Hospital Juárez de México* 2000;67:108-111.
- (31) Huante A. *Prevalencia de alteraciones oftalmológicas en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. Tesis de pediatría médica [UNAM-IPN; 201.*

- (32) Ortega Larrocea G, Ochoa Contreras D, Salazar León JA, Altamirano Bustamante N, Calzada León R. Retinopatía diabética en niños y adolescentes diabéticos insulino-dependientes. *Revista mexicana de oftalmología* February 1, 2014;56-60.
- (33) Singh R, Ramasamy K, Abraham C, Gupta V, Gupta A. Diabetic retinopathy: an update. *Indian J Ophthalmol* 2008;56:178-188.
- (34) Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:381-389.
- (35) Nathan DM, Lachin J, Cleary P et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003;348:2294-2303.
- (36) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-853.
- (37) Broe R, Rasmussen ML, Frydkjaer-Olsen U et al. The 16-year incidence, progression and regression of diabetic retinopathy in a young population-based Danish cohort with type 1 diabetes mellitus: The Danish cohort of pediatric diabetes 1987 (DCPD1987). *Acta Diabetol* 2013.
- (38) Zorena K, Raczynska D, Wisniewski P et al. Relationship between serum transforming growth factor beta 1 concentrations and the duration of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Mediators Inflamm* 2013;2013:849457.
- (39) Cleary P, Orchard T, Zinman B. Coronary calcification in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications cohort for the DCCT/EDIC study group. *Diabetes* 2003;52:A152.
- (40) Nathan DM, Lachin J, Cleary P et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003;348:2294-2303.
- (41) Vidhya G, Anusha B. Diaretinopathy database -A Gene database for diabetic retinopathy. *Bioinformation* 2014;10(4):235-40.
- (42) Mishra M, Zhong Q, Kowluru RA. Epigenetic modifications of Nrf2-mediated glutamate cysteine ligase: Implications in the development of diabetic retinopathy and in the metabolic memory phenomenon associated with its continued progression. *Free Radic Biol Med* 2014.
- (43) Hammes HP, Lemmen KD, Bertram B. Diabetic retinopathy and maculopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014 July;122(7):387-90.
- (44) De BU, Querques G, Lattanzio R et al. Macular dysfunction is common in both type 1 and type 2 diabetic patients without macular edema. *Retina* 2014 June 23.
- (45) Petrovic MA, Veljkovic B, Janicijevic K, Vulovic TS. Correlation between metabolic controls and changes in retina in patients having diabetes. *Med Pregl* 2014 January;67(1-2):49-54.

- (46) Habib MS, Al-Diri B, Hunter A, Steel DH. The association between retinal vascular geometry changes and **diabetic retinopathy** and their role in prediction of progression - an exploratory study. *BMC Ophthalmol.* 2014;14(1):89..

Anexo 1

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA

**DESARROLLO DE ALTERACIONES OFTALMOLOGICAS EN PACIENTES CON
DIABETES TIPO 1**

Recolección de datos mediante hoja de captura.

FECHA/__/__/__/__/ Unidad _____ Registro: _____ 1. Género:
 1.Femenino 2.-Masculino 2. Fecha de nacimiento: __, __, __. Edad de diagnóstico__ Revisiónes por año__ Fecha diagnóstico____. Fecha de diagnóstico de DM1 _____
 Antecedente heredofamiliares__ Forma de inicio de la diabetes _____

FECHA	PRIMERA REVISION	SEGUNDA REVISION	TERCERA REVISION
Talla			
Talla Z			
Peso			
Peso (centila)			
IMC			
IMC (centila)			
Numero de cetoacidosis			
Agudeza visual O.I.: 1. Normal 2. Anormal			
Agudeza visual O.D. 1.Normal 2.Anormal			
Capacidad visual O.I. 1. Normal 2. Anormal			
Capacidad visual O.D. 1.Normal 2. Anormal			
Ametropia 1. Ausente 2. Presente			

Miopia 1. Ausente 2. Presente			
Astigmatismo 1. Ausente 2. Presente			
Hipermetropia 1. Ausente 2. Presente			
Movilidad 1. Normal 2. Anormal			
Parpados 1. Normal 2. Anormal			
Pestanas 1. Normal 2. Anormal			
Cornea 1. Normal 2. Anormal			
Cristalino 1. Normal 2. Anormal			
Catarata: 1. Madura 2. Inmadura 3. Lente intraocular			
Humor vitreo: 1. Normal 2. Anormal 3. Hemorragia			
Fondo de ojo: 1. Normal 2. Anormal			
Funduscopia 1. Microaneurismas 2. Exudados 3. Hemorragia en flama			
Papila 1. Normal 2. Palida 3. Borrada			
Macula 1. Normal 2. Anormal.			
Vasos: 1. Normal 2. Anormal 3. Neovascularización.			
Retina: 1. Normal 2. Preproliferativa 3. Proliferativa.			
Nervio Optico: 1. Normal 2. Anormal			
Trayectos arteriovenosos 1. Normal 2. Anormal.			
Presion intraocular: 1. Normal 2. Anormal			
Tension arterial promedio.			
Tanner mamario/genital.			

Tanner púbico.			
Reflejos osteotendinosos			
1 Normal 2. Anormal			
Glucosa promedio.			
HbA 1c %			
Acido Úrico			
Microalbuminuria			
GAD			
Colesterol			
Triglicéidos			

Anexo 2

DESARROLLO DE ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Hoja de consentimiento informado

Por este medio y de acuerdo a la Ley General de Salud, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, en este caso, yo padre o tutor _____ paciente _____ con número de registro _____, otorgo al Instituto Nacional de Pediatría, y en particular a los Servicios de Endocrinología y de oftalmología, mi autorización, para que participe en el estudio

"DESARROLLO DE ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA".

- Cuyo objetivo es conocer el momento en que se presentan las enfermedades de los ojos en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, debido a que la diabetes es una de las principales causas de ceguera a nivel mundial. Y se relaciona con mal control metabólico (niveles de hemoglobina glucosilada mayor de 8%, microalbuminuria mayor de 40 µg, perfil de lípidos alterado con elevación de colesterol total >180mg/dL, triglicéridos >160 mg/dL).
- Estoy enterado y acepto que tal estudio forma parte del seguimiento de mi hijo y se requiere para saber si la diabetes ha afectado o no el ojo y la vista de mi hijo (a). El pertenecer a este estudio me concede el beneficio de conocer el estado de los ojos de mi hijo de forma temprana ya que es un estudio pionero en donde se evaluara los ojos desde el diagnostico de la diabetes.
- Al ingresar a mi hijo (niño) al estudio, este será revisado cada año por el oftalmólogo y se tomara datos del expediente de mi hijo, en cuanto a control metabólico (hemoglobina glucosilada, microalbuminuria y perfil de lípidos). los cuales se toman de forma habitual a los pacientes para el control de la diabetes.
- Además tengo el conocimiento que al ingresar al estudio se valorara mi hijo cada año hasta la mayoría de edad o bien sea egresado del hospital. Y estoy en todo mi derecho de abandonar el estudio cuando yo crea necesario, sin que esto

repercuta en la calidad de atención que reciba mi hijo en la consulta de endocrinología.

- El estudio no tendrá costo adicional ya que los exámenes de laboratorio son los que se toman habitualmente para el control de la diabetes. Y participe o no en el estudio estos exámenes se toman para evaluar el estado de salud de mi hijo.
- He sido informado que este procedimiento requiere que yo acuda con mi hijo (a) a la consulta externa de oftalmología, sita en el primer piso de este Instituto Nacional de Pediatría, donde será revisado por los Drs. Luis Antonio Uribe o Juan Carlos Ordaz, que para poder ver bien el ojo de mi hijo (a) aplicarán una gota para dilatarle la pupila y que el único riesgo es que no podrá leer por unas cuantas horas.
- En caso de existir alteración estoy consciente y acepto que deberé acudir al consultorio del Dr. Luis Antonio Uribe, el día y la hora fijada por el Dr. Uribe, sita en la Col. Tacubaya para realizar fluorangiografía (fotos con cámara, que para ello debe administrarse el colorante por la vena, antes del estudio).
- Estoy enterado y acepto, que se mantendrá la confidencialidad (nunca se mencionara el nombre de mi hijo en el estudio) y los datos obtenidos pueden ser utilizados en publicaciones. Y dejo que la institución actúe con libertad prescriptiva bajo los principios éticos que orientan a la práctica médica. Además se entregará copia de este consentimiento a mí como padre, madre o tutor.

Se otorga el presente Consentimiento Bajo Información, en la ciudad de México, D.F., a los ____ días del mes de _____ del año _____.

Investigador responsable Dra. Nelly Altamirano Bustamante clave 2524 teléfono 10845520-1330 de las 8:00 a las 14:00 hrs, en el Instituto Nacional de Pediatría lunes a viernes _____

(firma) _____ (fecha)

Protesto lo necesario Padre o tutor.

Nombre (firma) acepto _____ Parentesco _____

Dirección _____ Teléfono _____

Fecha _____

Medico que obtuvo el consentimiento

Nombre y Firma _____

Domicilio _____ Fecha _____ Teléfono _____

Testigos

Testigo 1

Nombre _____ Relación con el paciente _____

Firma: _____ Domicilio: _____

Teléfono: _____ Fecha _____

Testigo 2

Nombre _____ Relación con el paciente _____

Firma: _____ Domicilio: _____

Teléfono _____ Fecha _____

Anexo 3

DESARROLLO DE ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Hoja de asentimiento informado

Por este medio y de acuerdo a la Ley General de Salud, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, en este caso, yo paciente

___ con número de registro _____, otorgo al Instituto Nacional de Pediatría, y en particular a los Servicios de Endocrinología y de oftalmología, mi autorización, para que participe en el estudio

“DESARROLLO DE ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”.

- Cuyo objetivo es conocer el momento en que se presentan las enfermedades de los ojos en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, debido a que la diabetes es una de las principales causas de ceguera a nivel mundial. Y se relaciona con mal control metabólico (niveles de hemoglobina glucosilada mayor de 8%, microalbuminuria mayor de 40 µg, perfil de lípidos alterado con elevación de colesterol total >180mg/dL, triglicéridos >160 mg/dL).
- Estoy enterado y acepto que tal estudio forma parte de mi seguimiento y se requiere para saber si la diabetes ha afectado mis ojos. El pertenecer a este estudio me concede el beneficio de conocer el estado de salud de mis ojos en forma temprana ya que es un estudio pionero en donde se evaluarán mis ojos desde el diagnóstico de la diabetes.
- Al ingresar a este estudio, seré revisado cada año por el oftalmólogo y se tomarán datos de mi expediente, en cuanto a control metabólico

(hemoglobina glucosilada, microalbuminuria y perfil de lípidos). los cuales se toman de forma habitual a los pacientes para el control de la diabetes.

- Además tengo el conocimiento que al ingresar al estudio me valorarán cada año hasta la mayoría de edad o bien sea egresado del hospital. Y estoy en todo mi derecho de abandonar el estudio cuando yo crea necesario, sin que esto repercuta en la calidad de la atención que reciba en la consulta de endocrinología.
- El estudio no tendrá costo adicional ya que los exámenes de laboratorio son los que se toman habitualmente para el control de la diabetes. Y participe o no en el estudio estos exámenes se toman para evaluar mi estado de salud.
- He sido informado que este procedimiento requiere que yo acuda a la consulta externa de oftalmología, en el primer piso de este Instituto Nacional de Pediatría, donde será revisado por los doctores Luis Antonio Uribe o Juan Carlos Ordaz, que para poder ver bien mis ojos, aplicarán una gota para dilatarle la pupila y que el único riesgo es que no podré leer por unas cuantas horas.
- En caso de existir alteración estoy consciente y acepto que deberé acudir al consultorio del Dr. Luis Antonio Uribe, el día y la hora fijada por el Dr. Uribe, en la Col. Tacubaya para realizar fluorangiografía (fotos con cámara, que para ello debe administrarse el colorante por la vena, antes del estudio).
- Estoy enterado y acepto, que se mantendrá la confidencialidad (nunca se mencionara mi nombre en el estudio) y los datos obtenidos pueden ser utilizados en publicaciones. Además se me entregará copia de este asentimiento como paciente.

Se otorga el presente Asentimiento Bajo Información, en la ciudad de México, D.F., a los ____ días del mes de _____ del año _____.

Investigador responsable Dra. Nelly Altamirano Bustamante clave 2524 teléfono 10845520-1330 de las 8:00 a las 14:00 hrs, en el Instituto Nacional de Pediatría
lunes _____ a _____ viernes _____
(firma) _____ (fecha) _____

Protesto lo necesario Paciente.

Nombre (firma) acepto _____

Dirección _____ Teléfono _____

Fecha _____

Médico que obtuvo el asentimiento

Nombre y Firma _____

Domicilio _____ Fecha _____ Teléfono _____

Testigos

Testigo 1

Nombre _____ Relación con el paciente _____

Firma: _____ Domicilio: _____

Teléfono: _____ Fecha _____

Testigo 2

Nombre _____ Relación con el paciente _____

Firma: _____ Domicilio: _____

Teléfono _____ Fecha _____

Anexo 4

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

1. Realización del protocolo de investigación.

3 meses (abril – mayo – junio 2005).

2. Solicitud de aprobación del protocolo de investigación.

Julio 2005.

3. Primera etapa: captación de los pacientes 8 meses a partir de la aprobación del protocolo de y seguimiento a tres y cinco años.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES EVALUACIÓN BASAL.

Fecha de inicio: Febrero 2009

Fecha de terminación: Febrero 2015

	Dic 2008-Feb 2009	Febrero 2009	Febrero-Octubre 2009	Octubre 2009-febrero 2015	dic 2013-feb 2014
Realización y aprobación del protocolo de investigación.					
Captación de los pacientes con calcinosis distrófica.					
Realización de estudios basales					
Realización de estudios seguimiento					

Análisis de resultados					
Divulgación de resultados					

4. Segunda etapa: seguimiento de los pacientes a 5-10 años de evolución de DM1 hasta febrero 2015.

5. Análisis de resultados.

Febrero 2012- Febrero 2015

6. Divulgación de los resultados.

Febrero 2014 a febrero de 2015.

SEXO	FEMENINO	MASCULINO	p
	Basal/final	Basal/Final	
N	26	26	
Edad al diagnóstico (meses)	88.5 ± 38.7	73.88 ± 43	.16
Edad actual (meses)	149 ± 41	133.5 ± 44	.10
Centila de peso	43.8 (3-95) / 62.5 (7.5-95)	75 (5-95)/ 37.5 (3-97)	.02/0.97
Centila de talla	37.5 (3-97)/25 (3-90)	68.75 (12.5 – 97)/31.5 (3-95)	.02/.97
PZ de IMC	-0.14 (-1.92 a 2.08)/-0.63 (-4.3 a 0.05)	0.43 (-2.3 a 2.5)/ -0.59 (-3 a 0.88)	.03/.35
TA sistólica	95 (80-120)/ 90 (80-120)	90 (80-120)/90 (80-120)	0.70
TA diastólica	60 (40-80)/60 (40-80)	60 (50 – 70)/60 (40-80)	0.45
Dosis de Insulina (UI/Kg/día)	0.51 (.11- 1.22)/0.49 (.35-1.13)	.34 (.1 – 0.94)/ .58 (.1-1)	.057/.32
Bocio/tiroiditis (n)	0/1// 1/7	0 // 1/.4	.35/.73
Glucosa (mg/dL)	210 (74-570)/190 (73-335)	200 (103-428)/200 (87-365)	93/.76
Hemoglobina glucosilada (%)	8.9 (5-13.8)/8.2 (3.6-15)	9.4 (4.4 – 15.6)/ 8.65 (4-13.7)	.53/.46
Colesterol total (mg/dL)	162 (110-197)/167 (112-253)	176 (110-219)/172 (48-236)	.53/.77
Triglicéridos (mg/dL)	57 (36-100)/80 (30-239)	62 (35-410)/75 (32-426)	.43/.95
Microalbuminuria (µg/min)	0.4 (0-25.3)/0.45 (0.2-16.3)	0.38 (0.2-4.8)/0.35 (0.2-59.9)	.82/.93

Cuadro 1. Características clínicas y metabólicas de los pacientes por sexo. Al diagnóstico los niños eran más altos ($p = 0.02$) y las niñas con mayor peso ($p=0.03$). Al finalizar el estudio no hay diferencias estadísticamente significativas. (IMC índice de masa corporal, TA presión arterial). Los resultados se expresan en promedio \pm desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo).

MOMENTO	AL INICIO DE DM1	DX OFTALMOLÒGICO	p
DIAGNÓSTICO OCULAR	sano/ametropía/grave	sano/ametropía/grave	
PREPUBERAL	33/8/4	23/7/1	ns
PUBERTAD TEMPRANA	5/1/0	5/0/1	ns
PUBERTAD TARDÍA	1/0/0	11/2/2	ns
TODOS	52	52	ns

Cuadro 2. Desarrollo puberal al diagnóstico de DM1 y al diagnóstico de la afección ocular.

SEXO	FEMENINO	MASCULINO	p
DIAGNÓSTICO OCULAR	n	n	
SANO	20	19	ns
PROBLEMAS DE REFRACCIÓN	4	5	ns
AFECCIÓN GRAVE	2	2	ns
RETINOPATÍA NO PROLIFERATIVA (RNP)	0	2	
RNP + CATARATA	1	0	
ATROFIA ÓPTICA	1	0	
TODOS	26	26	ns

Cuadro 3. Alteraciones oculares de acuerdo con sexo

Alteración ocular	Basal	1er año	2º año	3er año	4º año	5º año	Total
Sano	51	48	48	42	40	39	39
Miopía F/M	1/0	2/1	-	2/1	1/1	-	9
Atrofia óptica F/M	-	-	-	-	-	1/-	1
RNP F/M	-	-	-	-/2	-	-	2
Catarata+RNP F/M	-	-	-	1/-	-	-	1

Cuadro 4. Alteraciones oculares de acuerdo con tiempo de evolución de la DM1.

	20/20	20/30	20/40	20/50	20/100	Total
Sanos	39					39
Problema de refracción		4	2	2	1	9
Afección grave oftalmológica	3		1			4
Total	42	4	3	2	1	52

Cuadro 5. Pérdida de agudeza visual durante el seguimiento

Variables	Al Diagnóstico			Al momento de la alteración Ocular		
	Sanos	Ametropía	Alteración Ocular Grave	Sanos	Ametropía	Alteración Ocular Grave
n (%)				39 (75)	9(17.3)	4 (7.7)
Edad (meses)	81.7 ± 43.1	86.3 ± 38.6	65.0 ± 32.2	141.6 ± 51.7	129.8 ± 42.6	149.5 ± 42.7
Distribución Sexo F/M				20/19	4/5	2/2
Tanner ^a	1 (1-4)	1 (1-4)	1	1 (1-4)	2 (1-5)	3-4 (1-4)
Evolución (meses) ^a	0 (0-3)	0 (0-3)	0	63 (61 -102)	67 (64 -120)	91 (63 -151)**
Dosis Insulina U/Kg/día ^a	0.40 (0.1 -1.22)	0.28 (0.27 -0.63)	0.2 (0.17 -0.53)	0.60 (0.19 – 1.19)	0.49 (0.180 -0.80)	0.48* (0.36 -1.5)
Número de CAD**				1 (0 - 5)	1 (0 - 2)	1 (1 - 2)

Cuadro 6. Características de los pacientes durante la evolución de DM1.

* (p < 0.05), ** (p < 0.01). ^a los resultados se expresan en mediana (mínimo-máximo)

Variables	Al Diagnóstico			Al momento de la alteración Ocular		
	Sanos	Ametropía	Alteración Ocular Grave	Sanos	Ametropía	Alteración Ocular Grave
n (%)				39 (75)	9(17.3)	4 (7.7)
HbA1c (%)	9.0 (4-15.6)	9.4 (7.5 -12.8)	10.1 (8-14.8)	9.35 (3 -13)	9.69 (4- 11)	10.7 (5-21)*
Glucosa mg/dL	210 (99 - 492)	200 (103 - 575)	138 (74-300)	187 (73-365)	192 (90-230)	253 (269-324)
Microalbumi nuria $\mu\text{g}/\text{min}$	0.36 (0 - 25)	0.43 (0.21 - 8.0)	0.39 (0.2 - 1.03)	0.4 (0-2)	0.8 (0.21–2.7)	3 (0.21-59.9)
Colesterol mg/dL	168 (110-228)	159 (138-200)	157 (120-578)	169 (121-307)	158 (150-187)	201* (179-223)
TAG mg/dL	62 (35-410)	53 (36-130)	60 (37-410)	80 (33-496)	67 (30-98)	96 (67-100)
TAS	90 (80-120)	97 (90-110)	97	90 (80-110)	90 (85-120)	90 (80-120)
TAD	63 (50-80)	60 (40-70)	64 (60-70)	70 (60-80)	70 (50-80)	70 (60-80).

Cuadro 7. Control metabólico de los pacientes durante la evolución de DM1. *p < 0.05

Variables	Al Diagnóstico			Al momento de la alteración Ocular		
	Sanos	Ametropía	Alteración Ocular Grave	Sanos	Ametropía	Alteración Ocular Grave
Normal (%)	65	77.8	100	63.2	66.7	50
Sobrepeso (%)	13	0	0	23.4	22.2	50
Obesidad (%)	20.8	22	0	13	11.1	0

Cuadro 8. Prevalencia por grupo de sobrepeso y de obesidad de acuerdo con la OMS al diagnóstico de DM1 y de la afección ocular. No existe diferencia significativa entre los grupos $p = 0.3$)

Diagnóstico ocular	Sanos	Refracción	Afección grave	%
NEGATIVOS	7	2	0	9 (17.3)
DM2	9	5	1	15 (28.8)
HTA	6	1	2	9 (17.3)
HTA/DM2	5	0	1	6 (11.5)
OBESIDAD	5	0	0	5 (9.6)
OB/DM2/DLP	4	0	0	4 (7.6)
IAM/ANGOR	2	0	0	2 (3.8)
OB/HTA/IAM/ EVC/GOTA	1	0	0	1 (1.9)
DM2/HTA/EVC	0	1	0	1 (1.9)

Cuadro 9. Antecedentes heredofamiliares de acuerdo con diagnóstico oftalmológico.

	normal	Tiroiditis	bocio
Sanos n	29	8	2
Problema de refracción n	7	2	0
Afección grave oftalmológica n	3	1	0
Total n(%)	39 (75)	11 (21.2)	2(3.8)

Cuadro 10. Prevalencia de patología tiroidea de acuerdo con diagnóstico oftalmológico.

						IC 95%		p
	Diagnóstico ocular	Media \pm d.e.	Mediana	mínimo	máximo	Límite inferior	Límite superior	
Número de cetoacidosis	Sano	1.08 \pm 0.98	1	0	5	0.75	1.40	0.86
	Ametropía	1.18 \pm 0.60	1	0	2	0.77	1.58	
	Alteración ocular grave	1.33 \pm 0.57	1	1	2	1	2.76	
Dosis de insulina (u/kg/Día)	Sano	0.45 \pm 0.24	0.41	0.11	1.22	0.36	0.53	0.07
	Ametropía	0.35 \pm .20	0.29	0.10	0.70	0.20	0.49	
	Alteración ocular grave	0.72 \pm 0.29	0.80	0.40	0.97	0.03	1.45	

Cuadro 11 . Relación entre cetoacidosis diabética, dosis de insulina y diagnóstico ocular. d.e. desviación estándar. IC intervalo de confianza al 95%

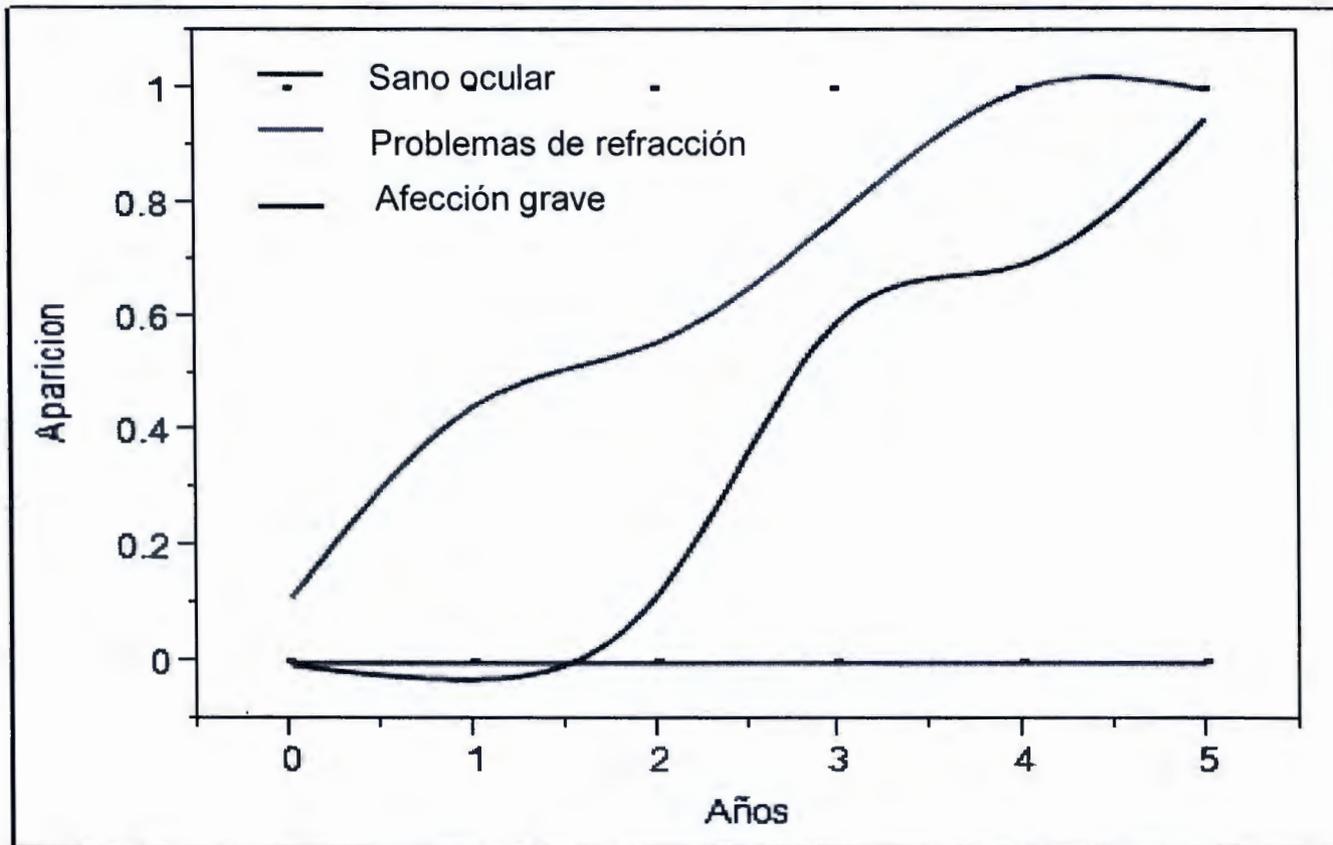


Figura 1. Alteraciones oculares y tiempo de evolución de la DM1.
 Afección ocular grave: RNP + catarata, RNP, atrofia óptica

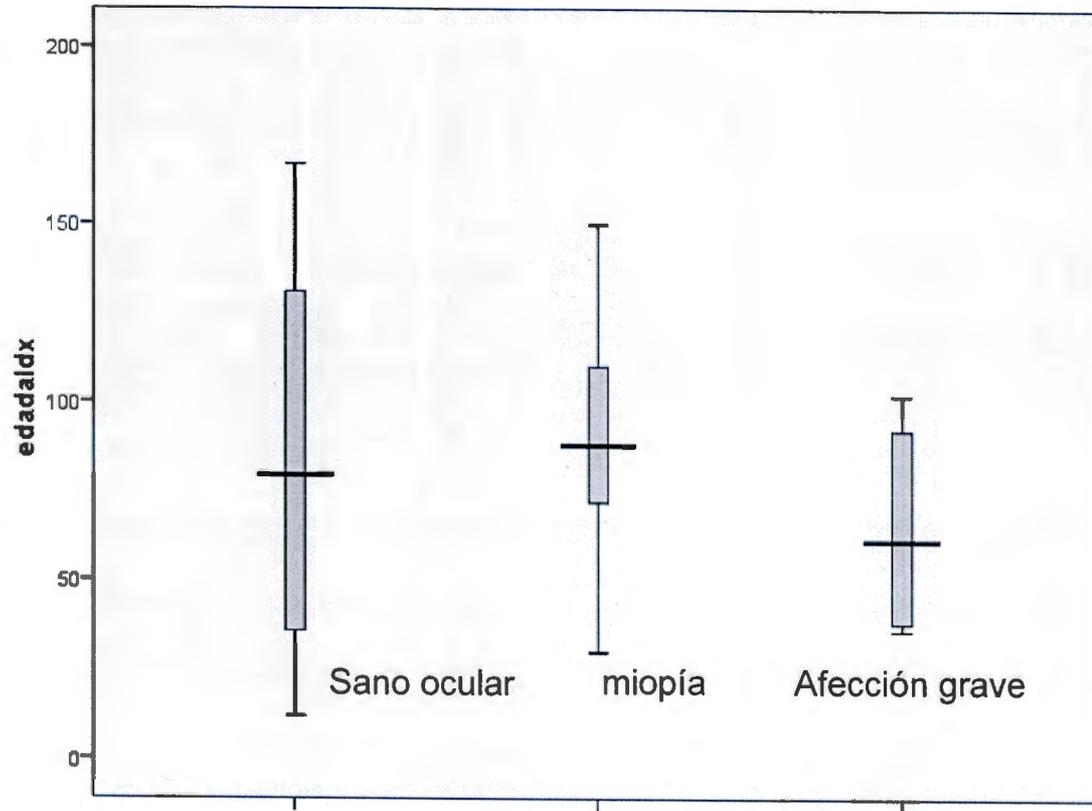
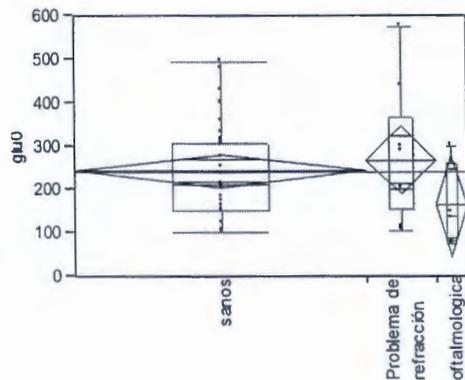
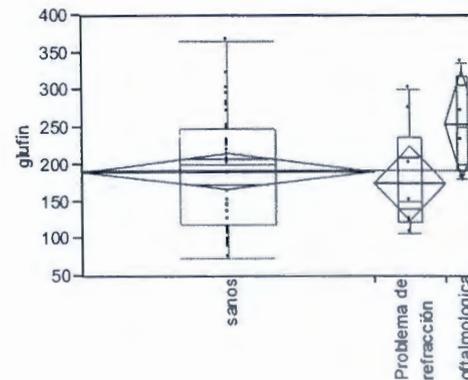


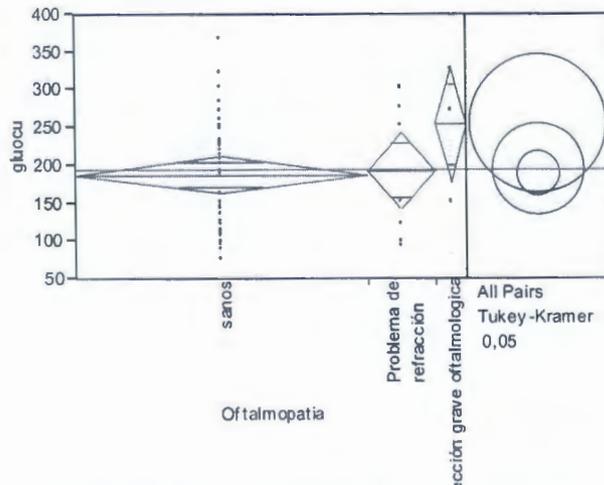
Figura 2. Edad al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 de acuerdo con patología oftalmológica. Afección ocular grave: RNP + catarata, RNP, atrofia óptica



Oftalmopatía



Oftalmopatía



Oftalmopatía

Figura 3. Comparación de glucosa de acuerdo con el diagnóstico ocular. glu0 basal ($p = 0.27$), gluocu al diagnóstico de patología ocular ($p = 0.21$), GluFin última consulta ($p = 0.24$).

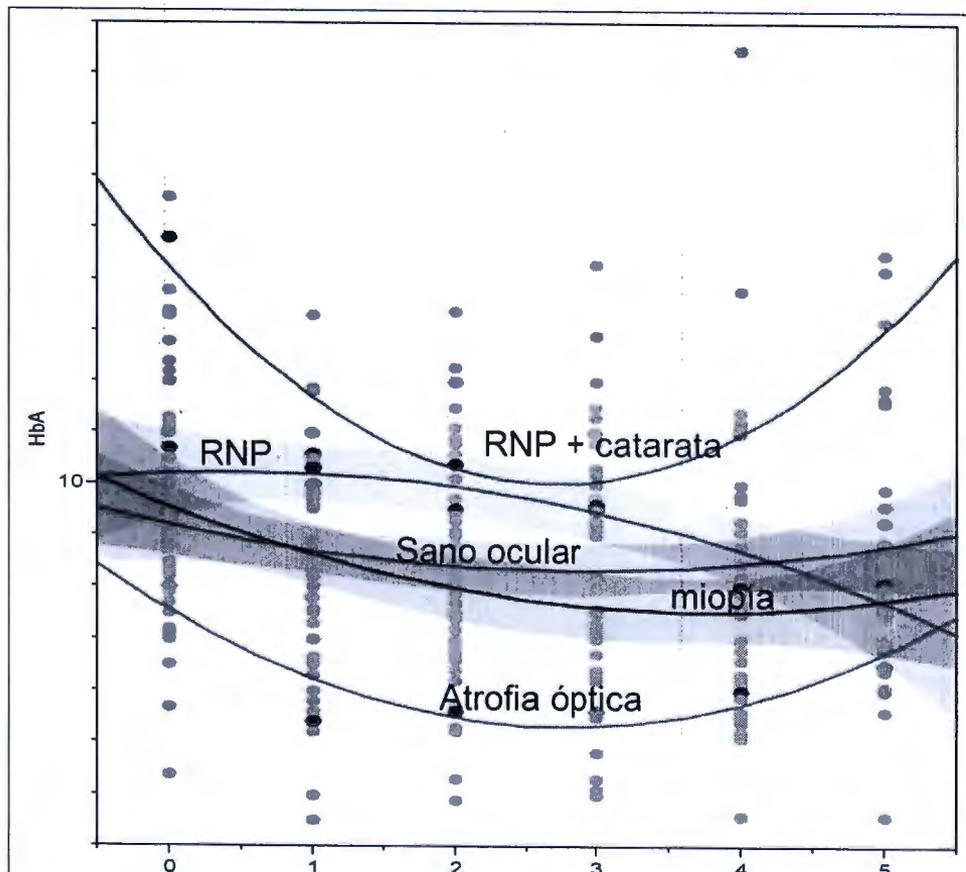


Figura 4. Comparación de hemoglobina glucosilada (Hba) de acuerdo con diagnóstico oftalmológico. Hba0 basal ($p = 0.58$), Hbaocu al diagnóstico de patología ocular ($p = 0.042$), Hbafin última consulta ($p = 0.51$). RNP retinopatía no proliferativa.

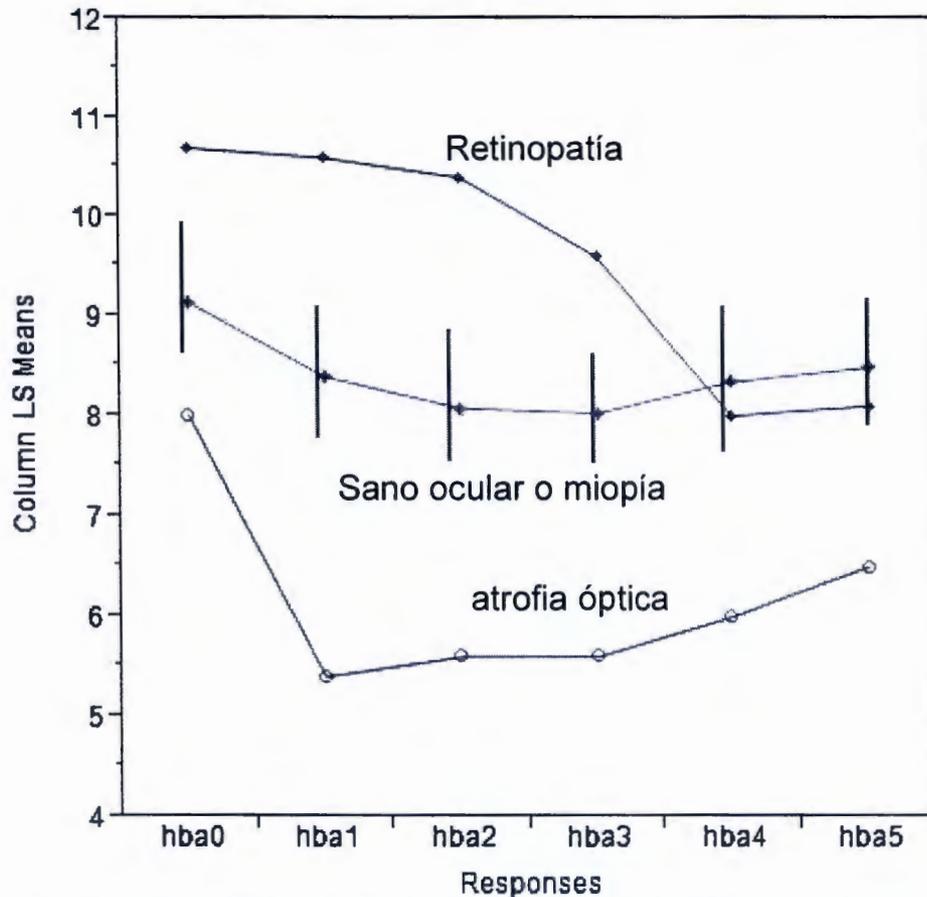


Figura 5. Comportamiento de hemoglobina glucosilada (Hba) de acuerdo con diagnóstico oftalmológico. Los pacientes con afección grave retinopatía tienen mal control metabólico en tanto que la paciente con atrofia óptica tiene la cifra más baja.

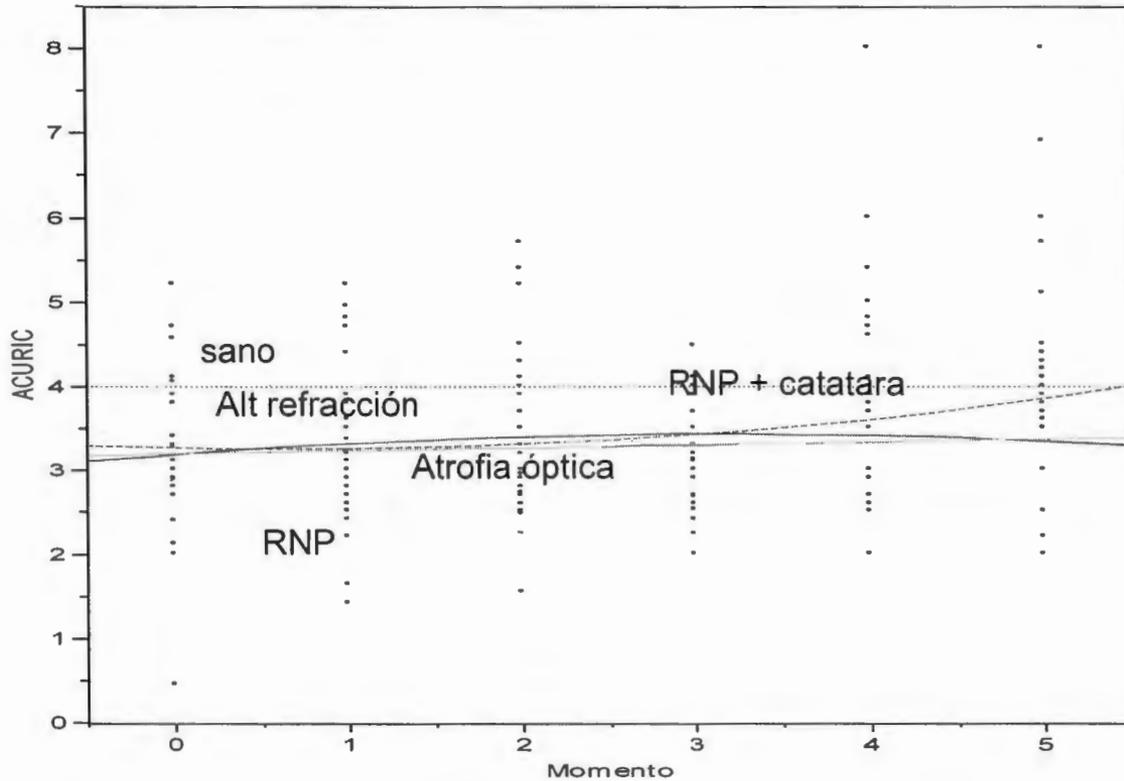


Figura 6. Comparación de ácido úrico (ACURIC) de acuerdo con el diagnóstico oftalmológico. Los pacientes con afección grave tienen valores más bajos ($p = .11$). RNP retinopatía no proliferativa

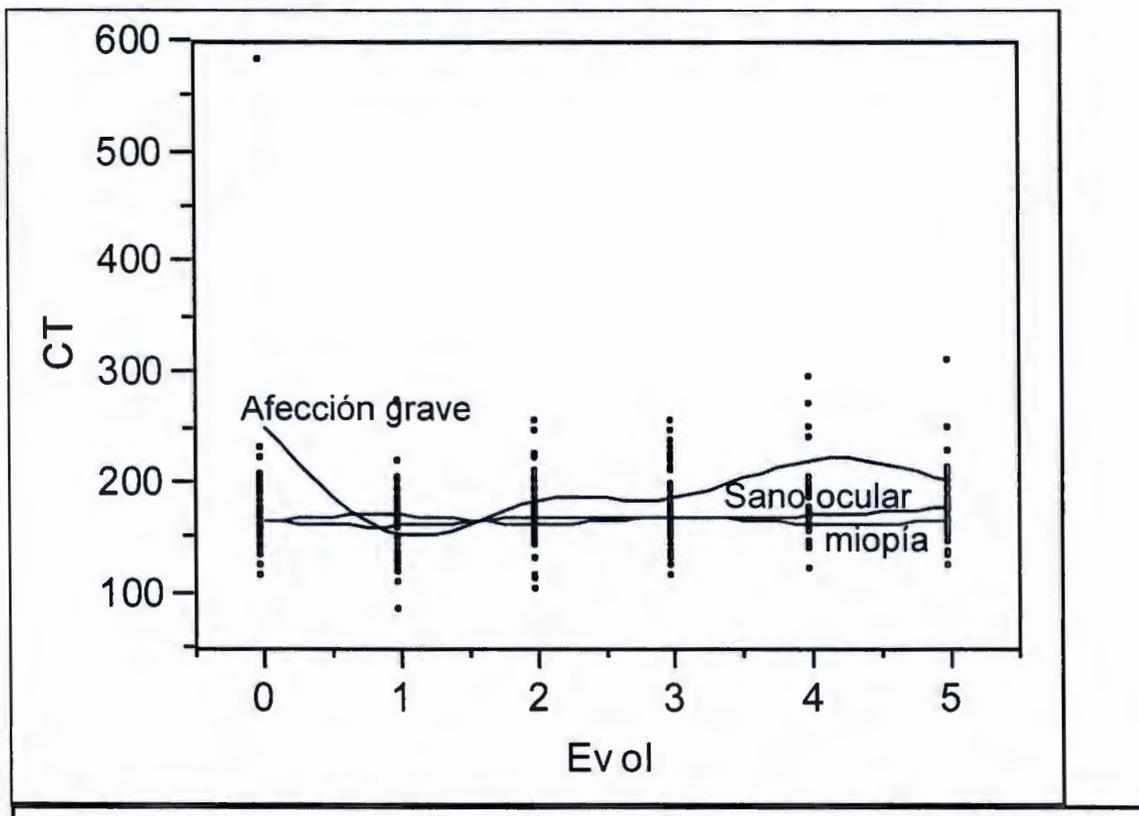


Figura 7. Comparación del comportamiento del colesterol total de acuerdo con el diagnóstico oftalmológico ($p = 0.29$).

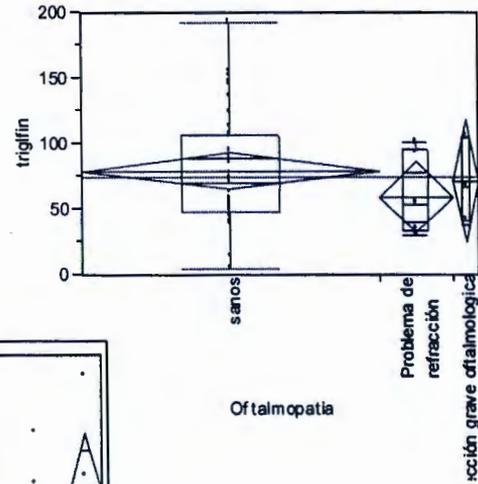
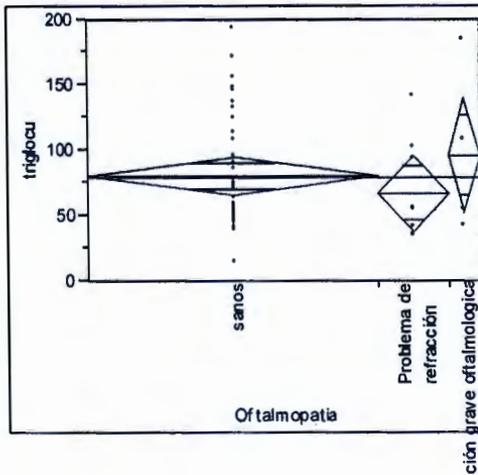
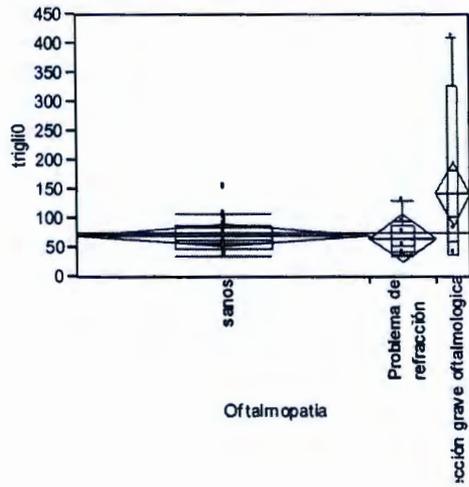


Figura 8. Comparación de triglicéridos de acuerdo con diagnóstico ocular. trigli0 basal ($p = 0.90$), trigliocu al diagnóstico de patología ocular ($p = 0.54$), triglifin última consulta ($p = 0.30$).

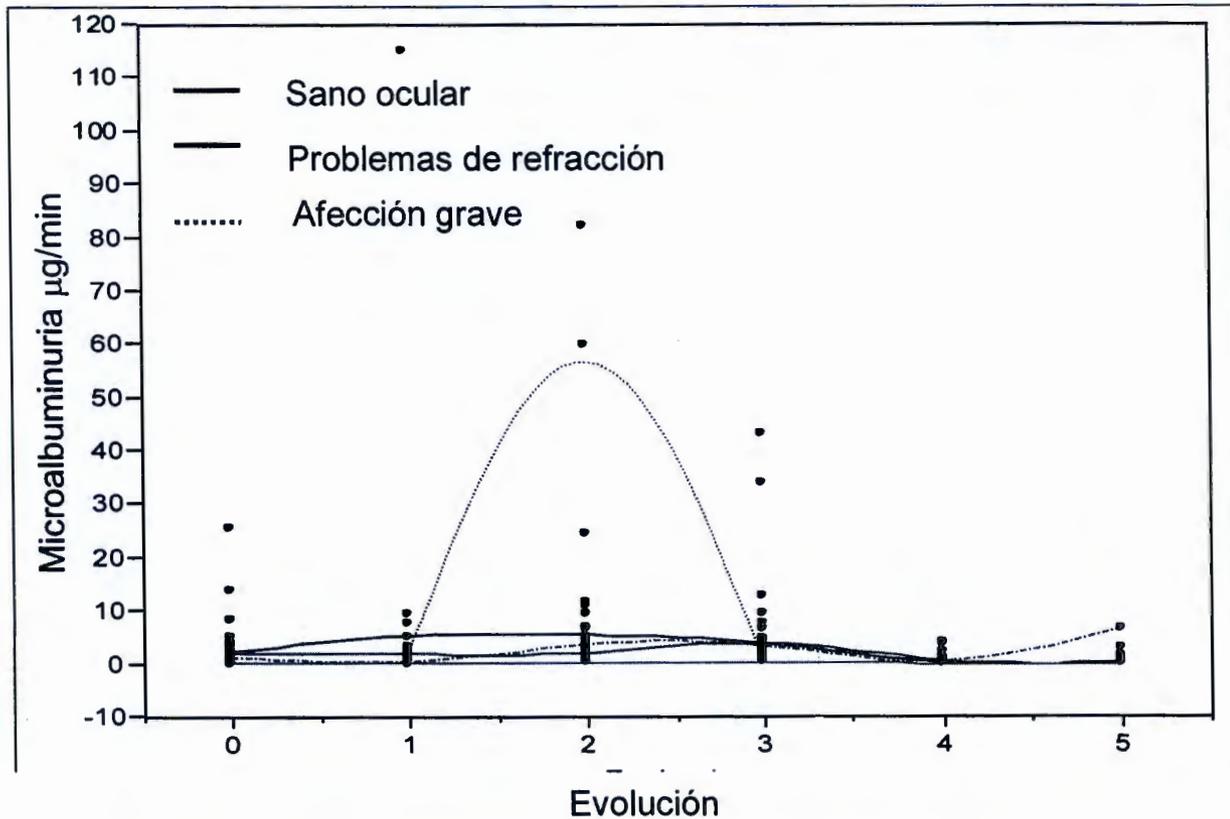


Figura 9. Comparación de microalbuminuria al momento del diagnóstico oftalmológico. Los pacientes con retinopatía tienen mayor microalbuminuria que los sanos oculares o que los pacientes con ametropía ($p = 0.03$).

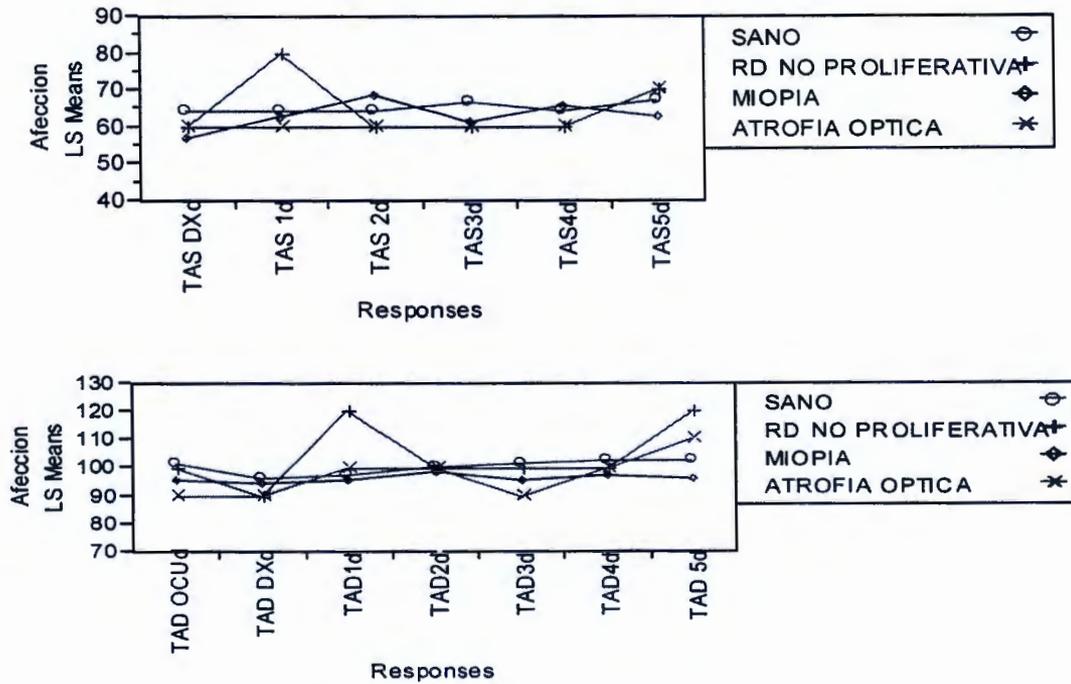


Figura 10. Comportamiento de la presión arterial de acuerdo con diagnóstico oftalmológico. Los pacientes con afección grave tienen tendencia a tener cifras más altas (sistólica ($p = .35$)).

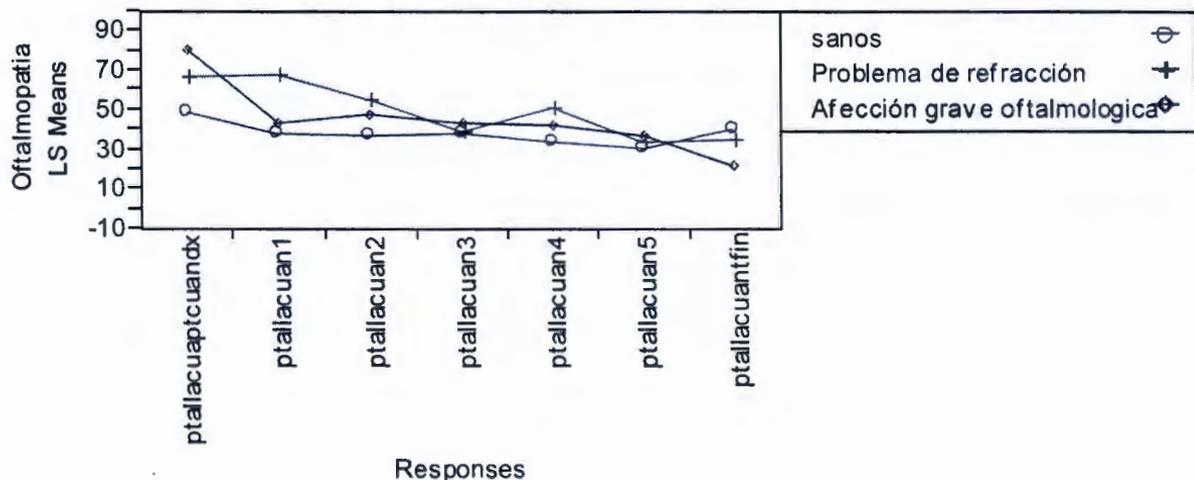
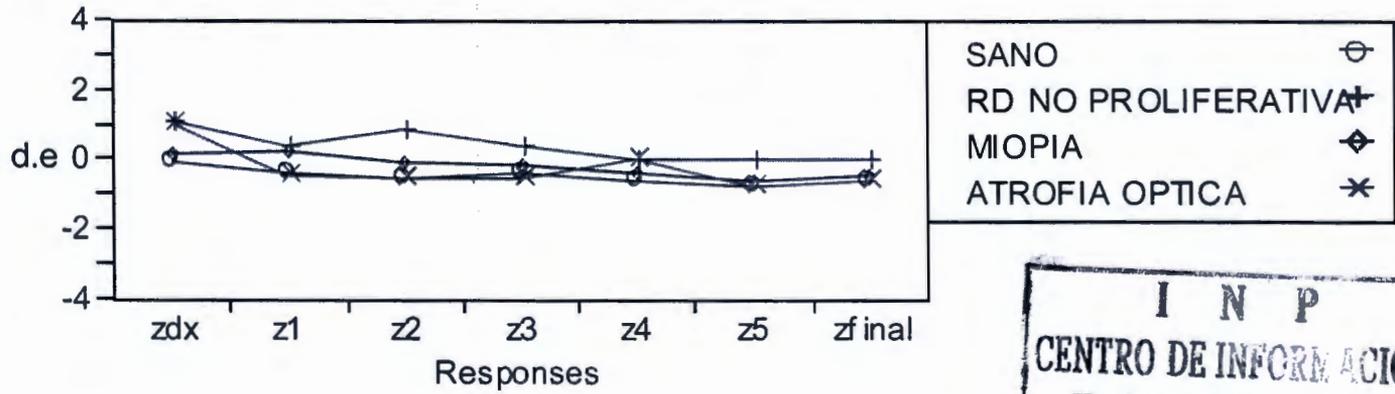


Figura 11. Comportamiento de la centila de talla de acuerdo con diagnóstico oftalmológico. Mediana de centila de talla inicial 58 versus 22 al final. El grupo de afección grave desaceleró más su crecimiento. No encontramos diferencias significativas entre los grupos ($p = 0.25$ al diagnóstico de DM1 y $P = 0.63$ al final del seguimiento)



I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION

Figura 12. Comportamiento de la puntuación zeta del índice de masa corporal de acuerdo con diagnóstico oftalmológico. Los pacientes con retinopatía tienden a mantenerlo más alto, sin embargo, no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0.60$).