



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C. M. N. SIGLO XXI**

**FACTORES DE INFLAMACION RELACIONADOS CON LA APARICION Y
PROGRESION DE LA RETINOPATIA DIABETICA.**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. MARISOL ALINE MANRIQUEZ EVANGELISTA.

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
OFTALMOLOGÍA

ASESOR DE TESIS:

DR. MIGUEL CRUZ LOPEZ

FOLIO DE REGISTRO. F 2010 36 01 - 68



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DRA DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACION EN SALUD

U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DRA. ADRIANA HERNÁNDEZ LÓPEZ

ASESOR DE TESIS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE OFTALMOLOGÍA

MÉDICO JEFE DE SERVICIO

U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. MIGUEL CRUZ LOPEZ

ASESOR DE TESIS

JEFE DE LA UNIDAD MEDICA DE INVESTIGACION EN BIOQUIMICA

U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

I. FACTORES DE INFLAMACION RELACIONADOS CON LA APARICION Y PROGRESION DE LA RETINOPATIA DIABETICA

II. Manríquez A, Cruz M.

III. **Hospital de Oftalmología.** Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI. “Dr. Bernardo Sepúlveda”

Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. “Dr. Bernardo Sepúlveda”.

AGRADECIMIENTOS.**A MI FAMILIA.**

GRACIAS POR SU CONFIANZA, QUE AUN INTANGIBLE HA LLENADO TODO ESTE TRAYECTO EN EL QUE SIEMPRE ESTAN SIN CONDICION. GRACIAS MAMA, PAPA Y HERMANA. LOS AMO.

BARBARA.

HE SIDO YO QUIEN HA CRECIDO CONTIGO, GRACIAS POR EXISTIR.

ABUELITA.

SE QUE TE SIGO SIEMPRE. GRACIAS POR ESA GRAN LECCION. TU MISMA.

DR CRUZ.

GRACIAS POR MOSTRARME EL LADO B DEL ÉXITO. ESE EN EL QUE SE FUNDAMENTA LO HUMANO. GRACIAS POR ESCUCHAR Y CREER EN MÍ.

DR. MIGUEL KLUNDER.

MIL GRACIAS POR LA PREMURA, EL TIEMPO ES VARIABLE CUALITATIVA.

DR. PACHECO B.

GRACIAS POR LAS ALAS QUE ME MOSTRASTE EN TI COMO ESPEJO. GRACIAS POR RECORDARME LO QUE TANTO DESEO SER EN LA VIDA. GRACIAS POR PARTICIPAR EN MI EXISTENCIA.

MAESTROS, AMIGOS, COMPAÑEROS, PACIENTES.

NUNCA ES UN DIA MAS, SIEMPRE MOSTRAR LA ESCENCIA ES TRASCENDER EN EL INSTANTE, SIN HORARIO, SIN TIEMPO... GRACIAS.

INDICE.

PORTADA.	2
AGRADECIMIENTOS.	4
INDICE.	5
RESUMEN.	7
ANTECEDENTES.	10
JUSTIFICACION.	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	20
HIPOTESIS.	21
OBJETIVOS.	21
MATERIAL Y METODOS.	22
DISEÑO DEL ESTUDIO	24
CONSIDERACIONES ETICAS	35
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.	35
RESULTADOS.	37
DISCUSION.	39
CONCLUSIONES.	40

ANEXOS.	42
- TABLAS.	42
- CONSENTIMIENTO INFORMADO.	47
- HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.	48
- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	51

RESUMEN.**INTRODUCCION.**

La Diabetes Mellitus (DM) es considerada una entidad multifactorial y heterogénea, que a su vez representa una manifestación de un desorden mucho más complejo asociado a múltiples complicaciones, como consecuencia de alteraciones metabólicas, de estrés oxidativo e inflamación crónica.. La Retinopatía Diabética (RD) es la más común de las complicaciones oftalmológicas y es la primera causa de ceguera en Países desarrollados.

OBJETIVO.

Correlacionar la progresión de la Retinopatía Diabética con los niveles séricos de Interleucina 6 (IL-6), así como otros parámetros bioquímicos como los niveles de Glucosa, Triglicéridos, Colesterol, HDL, LDL y HbA1c.

MATERIAL Y METODOS.

Se incluyeron 163 pacientes con DM2, tratados en el Hospital de Oftalmología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido entre Enero del 2009 y Enero del 2010, entre los 55 y 65 años de edad, los cuales contaran con Estudio fluorangiografico que pudiera sustentar los hallazgos clínicos, como disminución de la Agudeza visual (AV), Miodesopsias, eritropsias y fotopsias, así como firma de consentimiento informado para participar en el estudio. Se llevo a cabo una valoración oftalmológica completa que incluía valoración de AV, Biomicroscopia y valoración de Fondo de Ojo. Se entrego a cada paciente un registro de los resultados Bioquímicos e

información personalizada de acuerdo al grado de enfermedad retiniana. Además se realizó la determinación de Glucosa, Creatinina, Urea, BUN, Triglicéridos, Colesterol, LDL, HDL, Hemoglobina glucosilada (HbA1c), e Interleucina 6 (IL – 6).

ANALISIS ESTADISTICO.

Los datos fueron analizados de manera descriptiva, con medidas de tendencia central, dispersión y proporción por la distribución de datos, con prevalencias, análisis de ANOVA y relaciones estadísticas por el método de Bonferroni. El valor de p se considero en < 0.05 como significativo con intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 163 pacientes, 108 mujeres (66.26%) y 55 hombres (33.74), edad promedio de 60.5 +/- 6.4 con Diagnostico (Dx) de DM2, el tiempo de Dx promedio fue de 15.5 años +/- 7.7, correspondientes a una edad promedio de Dx de 45.5 +/- 7.7, el 76.1% (124) tenía antecedente de HAS y el 86.5% (141) antecedente de Dislipidemia. Únicamente el 10% presento Edema macular clínicamente significativo. La prevalencia de RD Proliferativa asociada a características de alto riesgo fue la mas significativa con un 32% (52), seguida por la RD Proliferativa sin características de alto riesgo 19.6% (32). Posterior a la realización de la clasificación de grupos de acuerdo a las características de proliferación neovascular se demostró que el grupo 2 (RTDP), se relaciono con las cifras más elevadas en todos los parámetros bioquímicos, siendo el más representativo el nivel de Triglicéridos. Las cifras de IL – 6 mostraron mayor elevación en el grupo 2, comparativamente al resto de los grupos y subgrupos de estudio.

DISCUSION

En el caso particular de la Retinopatía Diabética (RD) existe una relación estrecha entre las alteraciones bioquímicas que incluyen la hiperglucemia y el descontrol consecutivo de la Hemoglobina glucosilada, sin embargo, nuestra población en estudio mostró evidente progresión de la RD en relación directa a la Dislipidemia, principalmente la Hipertrigliceridemia y disminución de HDL. En el caso de IL – 6, mostro una correlación significativa en el subgrupo 2 con RTD proliferativa, sin embargo en análisis univariado no mostro relación clara con otros parámetros fuera de Triglicéridos y Colesterol.

CONCLUSIONES.

Es innegable que la interacción de mediadores inflamatorios que en etapas avanzadas de la enfermedad contribuyen al daño irreversible y deterioro del paciente, sin embargo no todos los pacientes presentan las mismas complicaciones. Por lo cual es necesario evaluar de manera temprana a los pacientes con riesgo de complicaciones y poder ofrecer una mejor calidad de vida del mismo. Nuestro estudio demostró una correlación entre la alteración metabólica y las características clínicas presentes en los pacientes con RTD.

ANTECEDENTES.

La Diabetes Mellitus (DM) es una entidad patológica caracterizada por distintas alteraciones metabólicas tales como hiperglucemia, como resultado de defectos en la secreción insulínica, la acción de esta o de ambas (ADA 1997). (1,2). La Hiperglucemia crónica de la DM se asocia con daño, disfunción y falla de varios órganos, especialmente los ojos y vasos sanguíneos. (3) Las complicaciones oftalmológicas de la DM son muy frecuentes. Se espera un incremento de 150 – 225 millones para finales del 2010, hasta más de 300 millones para el 2025. La llamada Diabetes epidémica, se relaciona particularmente con la DM tipo 2, la cual indistintamente se encuentra prevalente tanto en países desarrollados como subdesarrollados. La mayoría de los casos de DM2 se encuentran fuertemente asociados al sedentarismo y obesidad; paradójicamente, parte del problema está relacionado con las mejoras en el sistema de salud pública durante el siglo 20, con personas viviendo por mas tiempo, disminuyendo así, la incidencia de padecimientos infectocontagiosos y emergiendo problemas metabólicos como la DM2 (4).

La DM2 es una enfermedad multifactorial y heterogénea en muchos aspectos, actualmente la evidencia de que las complicaciones inician incluso muchos años antes de que se instale clínicamente la enfermedad. Anteriormente la enfermedad se consideraba como una entidad aislada pero en realidad es la manifestación de un desorden mucho más complejo (5), llamado síndrome metabólico, donde esta presente la hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad visceral, hipercoagulabilidad y microalbuminuria (ADA, 1997) (6,7). Razón por la cual el objetivo

de la terapia no debe basarse únicamente en el control de la hiperglucemia, poniendo especial énfasis en la prevención de desordenes cardiovasculares, disminuyendo así de forma directa la morbi – mortalidad. (UKPDs, 1998). Actualmente el objetivo del tratamiento es prevenir la progresión de la enfermedad y la aparición de las complicaciones asociadas. La modificación del concepto de la Diabetes permitirá dejar de considerar como prematura la morbilidad asociada a esta y así mejorar las condiciones de vida de los pacientes. (8)

En la década anterior, muchos estudios se enfocaban en la necesidad de controlar estrictamente el nivel glucemico para prevenir y/o reducir el riesgo de complicaciones microvasculares específicas y de las complicaciones macrovasculares menos específicas. El tratado de control y complicaciones de diabetes (DCC) (9), es un estudio que integra varias investigaciones que, a su vez, establecen el valor de un estricto control glucemico para la prevención de complicaciones retinianas y neurológicas. Así como el UKPDS (1995 – 1998), otros estudios remarcan la importancia de la intervención médica (incluyendo el control de la tensión arterial, y los niveles de lípidos, al igual que la glucosa), para la reducción del riesgo de las complicaciones secundarias a la diabetes. (10, 11).

La Retinopatía Diabética (RTD), la más seria y común de las complicaciones oftalmológicas ocupa el primer lugar como causa de ceguera en los Estados Unidos, el grupo más afectado está entre los 20 y 64 años, y al año se registran 5800 nuevos casos. El 3.6% de los pacientes con DM tipo I y el 1.6% de los DM2 son legalmente ciegos. En el caso de la DM 1, mas del 80% de los casos la perdida visual es causada

por la RTD y el 5 % la padece en un grado avanzado o también llamado proliferativo, esta forma de la enfermedad, ocurre cuando nuevos vasos sanguíneos avanzan mas allá de la estructura intraretiniana, ocasionando daño retiniano, edema macular, hemorragia vítrea y glaucoma neovascular, entre otras complicaciones. La RTD en sus etapas iniciales causa poca sintomatología. La retinopatía severa puede producir pérdida significativa de la visión. (12)

La RTD Proliferativa se caracteriza por neo vascularización originada desde la retina y/o el disco óptico en pacientes con DM2, el rol del VEGF parece ser el mas relevante el la patogenia de dicha complicación. Los productos de glicacion avanzada son importantes para las anormalidades que ocurren a nivel vítreo en la RTD Proliferativa. La mayoría de las membranas neovasculares que pueden aparecer en esta fase de la enfermedad, son ancladas a la corteza vítrea posterior. (13) Cuando la hialoides posterior ejerce tracción, la neovascularizacion es llevada hacia la parte anterior, resultando habitualmente en hemorragia vítrea, desprendimiento de retina que puede ser Traccional, Regmatogeno o una combinación de ambos mecanismos. (14)

Algunas investigaciones muestran a la panfotocoagulacion retiniana como una alternativa para reducir la perdida visual severa en aprox el 50% en ojos con características de alto riesgo (reconociendo como tales) la hemorragia vítrea, la hemorragia subhialoidea y la hemorragia pre retiniana. (15, 16) El ETDRS mostró que pacientes con DM2 mayores de 40 anos con retinopatía diabética no Proliferativa severa (definida como la presencia de micro hemorragias retinianas en los 4 cuadrantes, arrosamiento venosa en por lo menos 2 cuadrantes y anormalidades

microvasculares intrarretinianas en 1 cuadrante) podrían verse parcialmente beneficiados con la aplicación temprana de laser sobre la retina (17), así mismo se ha demostrado que la vitrectomía temprana (llevada a cabo en menos de los 6 meses siguientes a la hemorragia se asocia con mejores resultados, especialmente en pacientes con DM tipo 1, cabe mencionar que el riesgo quirúrgico incluye complicaciones intra y postoperatorias, incluyendo, catarata, proliferación fibrovascular sobre hialoides anterior, crecimiento fibrovascular, desprendimiento de retina y recurrencia de la hemorragia vítrea, siendo el factor pronostico mas importante el estado pre y postoperatorio de la macula así como de la perfusión y condiciones del nervio óptico. (18)

El edema macular es la principal causa de déficit visual en la población diabética, y esta causado por la ruptura hematorretiniana. El mecanismo se basa en la modificación existente entre las uniones celulares fuertes que a su vez altera la permeabilidad retiniana y vítrea, el desarrollo y progresión del daño visual se relaciona con varias citocinas, incluidos el factores de crecimiento vascular endotelial y la interleucina 6 (IL-6) (19). Estudios recientes han mostrado que las anomalías en el sistema renina, angiotensina pueden tener un rol en la progresión de retinopatía diabética y el edema macular. Niveles intraoculares y séricos de angiotensina II (AII), pro renina y enzima convertidora de angiotensina han sido reportados en relación a retinopatía severa. Los inhibidores de la ECA se han correlacionado con un efecto favorable en la progresión de la retinopatía, disminuyendo la expresión del VEGF y disminuyendo su concentración intravítrea en pacientes con retinopatía Proliferativa (20, 21).

El sistema Renina – Angiotensina es activado al establecerse un estado de hiperglucemia crónico, siendo el nivel intraocular independiente de la regulación sistémica. Los pacientes con RTD se incrementan los niveles séricos e intraoculares de pro renina y aldosterona II, aun cuando no se encuentra claro aun el mecanismo de tal situación, se plantea una relación autocrina – paracrina que pudiese existir entre la aldosterona II y el VEGF en los tejidos oculares. Otro factor importante podría ocurrir al romperse la barrera hemato retiniana y facilitar la difusión de angiotensina II desde la sangre al humor vítreo, siendo esta condición fundamental para que ocurra el desarrollo a la fase Proliferativa de la RTD.

Tomando en cuenta lo anterior, la modulación del sistema renina, angiotensina puede ser un objetivo terapéutico importante para el tratamiento de la Retinopatía y el edema macular, debido a que existe una gran variedad de fármacos que pueden llevar a cabo una regulación del sistema R-A, el uso de citocinas para el tratamiento de la RTD puede ser complicado y no aplicable clínicamente, sin embargo es posible tomar en consideración este grupo de fármacos con el fin de desarrollar agentes que nos permitan combatir tan importantes complicaciones de la DM2. Otra posibilidad terapéutica se encuentra fundada en la vitrectomía oportuna (22) con la eliminación concomitante de la tracción vítreo-retiniana y el andamiaje para la proliferación fibrovascular, sin embargo estudios recientes (Yamamoto y cols, 2006) han descartando que el desprendimiento de vítreo posterior sea un factor trascendente para el desarrollo y progresión de la retinopatía y edema macular. Siendo la presencia de mediadores inflamatorios y angiotensina Intravítrea, los principales factores en los

cuales se debe poner atención para el tratamiento de las complicaciones intraoculares por la RTD (23- 25).

En el ETDRS, la efectividad de la terapia con laser provee únicamente una disminución en la incidencia de la pérdida visual moderada en pacientes con diagnostico de edema macular clínicamente significativo. Sin embargo la mejoría visual posterior a la fotocoagulación selectiva no excede el 3%, aunado a esto algunos reportes indican que el edema macular difuso (DME) es refractario a dicho tratamiento. La aplicación intravítrea de fármacos esteroideos, como el acetinado de triamcinolona (IVTA) se ha popularizado en últimas fechas por ofrecer una mejoría visual, que resulta ser transitoria reduciendo de forma temporal la permeabilidad sobre los capilares retinianos y disminuyendo la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Sin embargo no tiene efecto alguno sobre la hipoxia macular, que al igual que los fármacos mediadores del VEGF no tienen efecto sobre la hipoxia macular, que resulta ser la parte más relevante en la fisiopatogenia de dicho padecimiento. Wang y cols, realizaron mediciones intravítreo de VEGF y HIM – 1, aun cuando no existe un método de medición normativa en vítreo de la concentración de proteínas por la presencia de hemoglobina, siendo posible una interpretación inadecuada de los resultados (28-32).

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), es un interesante inductor de angiogenesis y linfangiogenesis, debido a que es un mitogeno altamente especifico de células endoteliales, Hallazgos clínicos sugieren un importante rol del VEGF en la etiopatogenia de la RTP (26, 27)). Inicialmente la disrupción de la barrera hematorretiniana que ocurre en la RTD, produce un incremento de las proteínas en el

gel vítreo (33,34). Posteriormente los altos niveles séricos de distintas proteínas y moléculas de adhesión como I-CAM y V-CAM, puede influenciar la concentración Intra vítreo, finalmente la hemorragia vítreo que puede ocurrir durante la RTDP puede producir un incremento en la transcripción de factores de crecimiento en el vítreo (35 – 38).

El factor 1 inductor de Hipoxia (HIF-1), es factor alfa – beta heterodimero transcriptor que media la respuesta celular en condiciones de isquemia o hipoxia, a su vez activado por la transcripción de genes específicos como en el caso de VEGF, ** HIF – 1 regula el nivel de expresión de VEGF en varias líneas celulares. (4) Aun cuando se considera que el aumento de proteínas contenidas en el vítreo es debida principalmente a la ruptura de la barrera hemato – retiniana, es posible llevar a cabo la medición y diferenciación en los niveles de VEGF y HIF – 1 siendo significativamente presente en pacientes con RTP (5). Este proceso depende de la producción local de factores angiogenicos y componentes de matriz extracelular, interleucinas y proteínas pro inflamatorias, las cuales son el sustrato de la migración endotelial, el VEGF principalmente, como potente activador de angiogenesis anómala. La expresión de estas sustancias, es inducida por la hiperglucemia y la hipoxia, dichos niveles elevados han sido evidenciados en el vítreo y humor acuoso. (28)

En 1976 se descubrió un factor biológico no inductor de la formación de clones celulares, pero si de la diferenciación terminal de células leucémicas mieloides a macrófagos – granulocitos, llamada Interleucina – 6 (Sachs, 1987). (39). La IL – 6, forma parte de una familia de modificadores biológicos conocidos como citocinas, incluyendo interleucinas, leucotrienos, factores estimuladores de colonias y factores de

necrosis tumoral y es considerada el miembro mas pleiotropico de su grupo, es decir con una amplia variedad de respuestas biológicas. (40) Esta es producida por una variedad de células después de ser estimulados como ocurres en una infección, trauma o reto inmunológico (Til, 1995). La IL-6 es producida por una gran variedad de células entre las que se encuentran Células B, Células T, fibroblastos, monocitos, estromales de medula ósea, mesangiales, queratinocitos, endoteliales, cebadas, células tumorales como Mixoma Cardíaco o Mieloma.(41). Dentro de las actividades biológicas de IL-6 se encuentra la regulación del sistema inmune, estimulación de formación de colonias, inductor de la diferenciación durante ciclo celular en la fase G0, estimulador de factores de crecimiento neuronal y de fibroblastos. Se sugiere que la IL-6 se encuentra patológicamente relacionada con la inhibición de proliferación celular carcinogénica, enfermedades autoinmunes, infecciones agudas y crónicas así como estados de inflamación sostenidos como en el caso de síndrome metabólico y enfermedades relacionadas con el mismo. (41, 42) Además la IL-6 participa en la secreción de inmunoglobulinas (42).

Actualmente las anomalías Inmunológicas están asociadas estrechamente con las complicaciones asociadas a la Diabetes tipo 1 y 2, las anomalías en las células T son consideradas la mayor causa de autoinmunidad en el caso de la DM1, también participa en la destrucción de los islotes pancreáticos. En el caso de la DM2 la inflamación y la activación de los monocitos se postula como un importante factor para el desarrollo de resistencia a la insulina, contribuyendo a la disminución en la secreción de la misma, relacionada con niveles anormales de marcadores inflamatorios así como los lípidos, los ácidos grasos y varias citocinas procedentes del tejido adiposo. (43)

JUSTIFICACION.

Actualmente la Retinopatía Diabética (RTD) es la primera causa de complicación microvascular en pacientes con diabetes, es la primera causa de pérdida visual adquirida en México y el mundo y es la primera causa de incapacidad laboral prolongada. Desafortunadamente aun hoy en día, sigue siendo una complicación detectada de forma tardía y con tratamiento limitado en la mayoría de los individuos.

Existen múltiples estudios multicentricos que avalan la aparición de complicaciones micro y macrovasculares, resultado del descontrol metabólico, sin embargo por el impacto funcional en el individuo una de las complicaciones más catastróficas es la Retinopatía Diabética.

La incidencia de la enfermedad aumenta con la duración de la enfermedad, alcanzando hasta el 99% a los 20 años de diagnostico. Tomando en cuenta que de acuerdo a estudios internacionales, el Diagnóstico de Diabetes se realiza aproximadamente entre 4 y 7 años posterior al inicio de la enfermedad por lo cual al momento del diagnóstico, el 20% de los pacientes tendrán algún grado de RTD, porcentaje que asciende hasta al 40% a los 10 años de diagnostico.

La progresión del daño ocular, es generalmente inadvertida por los pacientes, ya que la progresión de la enfermedad sucede, en la mayoría de los casos de forma asimétrica, lo cual permite la compensación del ojo contralateral para continuar con la función visual, probablemente para la mayoría de los individuos afectados esto puede permanecer durante los primeros 10 años de la enfermedad, independientemente del diagnostico que en muchos casos ocurre de forma tardía. Progresivamente ocurre una

lesión en la microvasculatura, que en estadios leves, permite la fuga de sustancias que circulan dentro del torrente sanguíneo incluyendo mediadores inflamatorios y sustancias que inducen y perpetúan el daño microvascular, en esta fase los pacientes pueden tener un deterioro leve de la agudeza visual, posteriormente si continúa el estado isquémico, inducido por el daño vascular, ocurre la proliferación de neovasos, fase final, y en la mayoría de las ocasiones irreversible que llevarán a la pérdida visual abrupta que generalmente es motivo de consulta con el Médico Oftalmólogo.

Es de gran relevancia la valoración oftalmológica del paciente con DM2, el envío oportuno de los médicos de primer nivel de atención y el apego del paciente para el control de su glucosa, Hemoglobina glucosilada por debajo de 7, el control adecuado de la Hipertensión Arterial y el tratamiento de los factores agregados como las dislipidemias y anemias, entre otros son fundamentales. Cabe mencionar que aun con el esfuerzo y enorme presupuesto utilizado para el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad, ningún elemento resulta realmente eficaz, más que el conocimiento de la enfermedad por parte de cada individuo. Es urgente la concientización de la población que padece la enfermedad, así como aquéllos que tienen los factores de riesgo para disminuir o retardar las complicaciones que se presentan en la diabetes tipo 2. Por lo anterior, nuestro interés es caracterizar a un grupo de pacientes con RD mediante marcadores inflamatorios y así dilucidar con detalle aquellos factores que ocasionan progresión de la enfermedad, con el objetivo de limitar el crecimiento exponencial de las cifras de pacientes con complicaciones Oftalmológicas. Anormalidades en la inmunidad innata pueden también participar en el desarrollo de

complicaciones. Inicialmente la hiperglucemia es lo mas relevante sin embargo la influencia de la inflamación es innegable y poco comprendida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mayor incidencia de diabetes se relacionada directamente con la mayor prevalencia de ceguera en nuestro medio, la intervención oftalmológica es tardía por la desinformación de la población en cuestión, por lo cual se pueden establecer las siguientes cuestiones de investigación:

Cuál es la prevalencia de la Retinopatía Diabética en fase Proliferativa en pacientes con DM2 en la Cd. de México?

Cuál es la magnitud de la asociación en la progresión de la Retinopatía diabética y marcadores inflamatorios como la Interleucina 6 (IL-6)?

Qué valor predictivo tendrá, la relación de los factores mediadores de inflamación y la progresión de la Retinopatía Diabética en los pacientes con DM tipo 2?

Cuál es la correlación entre el grado de descontrol metabólico y la presencia de los marcadores de inflamación?

Es posible contar con marcadores predictivos de inflamación para correlacionar con el deterioro visual del paciente Diabético?

HIPOTESIS.

La Retinopatía Diabética en sus diversas fases se encuentra asociada con la edad de presentación de la enfermedad de base, el tiempo de evolución de la misma, el control glucémico, de la tensión arterial, los niveles de lípidos sanguíneos, especialmente el nivel de triglicéridos, e Interleucina 6 (IL-6) y es posible llevar a cabo un modelo predictivo de la ocurrencia del mismo de alta confiabilidad.

OBJETIVO.

Correlacionar la progresión de la Retinopatía Diabética Proliferativa con los niveles séricos de Interleucina 6 (IL-6), así como otros parámetros de descontrol metabólico tales como Hiperglucemia, Dislipidemia y elevación de HbA1c, entre otros.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Determinar la asociación que existe entre los niveles séricos de Interleucina 6 (IL-6) con la progresión de la Retinopatía Diabética en pacientes con diabetes Mellitus tipo 2.

- Determinar la asociación de la progresión de la Retinopatía Diabética con algunos factores de riesgo como el tiempo de Diagnóstico de la DM2, el tiempo de evolución, los niveles de colesterol, los triglicéridos y la hemoglobina glucosilada.
- Determinar un algoritmo de estudio que permita identificar pacientes en riesgo de pérdida visual en correlación con la presencia de mediadores inflamatorios y otras complicaciones microvasculares asociadas.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizará un estudio transversal en una población de pacientes con Dx de DM2. Se llevara a cabo una selección de aquellos pacientes diabéticos con dx reciente de retinopatía Diabética, en los cuales se haya aplicado o no terapia con laser argón, posteriormente se informara al paciente y se solicitara autorización con formato de consentimiento informado escrito, se les realizará Historia clínica y exploración oftalmológica completa, posteriormente se aplicara cuestionario establecido para fines del estudio, así mismo se obtendrá muestra sanguínea en ayuno, para determinación de Glucosa, urea, Creatinina, Colesterol total, LDL y HDL, Triglicéridos, ácido úrico, hemoglobina glucosilada, e Interleucina 6 (IL – 6). Se catalogará como paciente con Retinopatía Diabética aquel con datos compatibles de la misma, de acuerdo a clasificación establecida de la ADA. Se construirá un modelo matemático predictivo con

los diferentes factores de riesgo estudiados, a través de un modelo de análisis descriptivo y medidas de Tendencia central. Tablas de Prevalencia y Medianas. Así mismo se utilizaran los análisis de ANOVA, obteniendo diferencias estadísticas por el método de Bonferroni, se considerara una P significativa $< 0.005\%$.

PRODUCTOS ESPERADOS. Se obtendrá la relación existente entre la Retinopatía Diabética y la presencia de factores mediadores inflamatorios en el paciente diabético. La identificación de un modelo predictivo con el fin de catalogar a aquellos pacientes en que un estudio paraclínicos correlacionado con los hallazgos de la exploración oftalmológica y estudios de imagen, nos lleve a diagnosticar oportunamente la presencia de Retinopatía Diabética en fase Proliferativa, así mismo los resultados inmunológicos se podrán establecer como marcadores de inflamación que se utilicen como indicadores de daño endotelial y así intervenir en la evolución de la enfermedad brindando o no un tratamiento oportuno.

a. DISEÑO DE ESTUDIO:

- Por el objetivo: Comparativo.
- Por el número de mediciones del evento: Transversal
- Por direccionalidad: Prospectivo.
- Por el sitio de captura de datos: Unicéntrico.

b. UNIVERSO DE TRABAJO:

POBLACIÓN FUENTE: Pacientes atendidos en el Hospital de Oftalmología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del 1ero de Enero del 2009 al 1ero de Marzo del 2010

POBLACIÓN ELEGIBLE: Pacientes con Retinopatía Diabética Proliferativa atendidos en el Hospital de Oftalmología del CMNSXXI.

c. UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL:

Este estudio se realizará en el servicio de Retina del Hospital de Oftalmología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como en la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica del mismo centro, ambos del Instituto Mexicano del Seguro Social.

INFRAESTRUCTURA CON LA QUE CUENTA EL HOSPITAL DE OFTALMOLOGIA CMNSXXI

1. Servicio de Urgencias con 4 consultorios disponibles en la Planta baja.
2. Servicio de Glaucoma, Seguimiento Anterior, Ultrasonografía, Neurooftalmología, Retina, Fluorangiografía en 18 consultorios.
3. Servicio de Fotocoagulación, con laser Argón (3) con 3 espacios disponibles.
4. Servicio de YAG laser. 1 consultorio.
5. Quirófano con 6 salas quirúrgicas y un área de recuperación.
6. Cada uno de los espacios descritos previamente cuenta con el material disponible para la realización de Historia clínica y exploración oftalmológica.

1. VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE INDEPENDIENTE.

- Niveles de IL-6: Citocina importante para la activación leucocitaria y endotelial. Los niveles altos se correlacionan con el proceso inflamatorio crónico. Se determinan sus niveles por quimioluminiscencia. Es una variable cuantitativa continua con escala de medición nominal. Evaluada a través de medidas de tendencia central, prevalencia y proporciones.

VARIABLES DEPENDIENTES:

- Retinopatía Diabética. Es una complicación microvascular frecuentemente relacionada con ceguera. Se clasifica en No Proliferativa (leve, moderada y severa) y Proliferativa, caracterizada por Neovascularización a nivel epipapilar o extra papilar. A su vez la fase proliferativa puede o no estar relacionada con características de alto riesgo las cuales se definen como la presencia de hemorragia vítrea, subhialoidea, pre retiniana o la combinación de ellas. En la Retinopatía avanzada existe proliferación fibrovascular que puede dar como resultado la asociación con desprendimiento de Retina o glaucoma neovascular. Entidades terminales de la enfermedad.

Se asignara un número consecutivo a cada paciente que corresponderá al grado de Retinopatía que presenten posterior a la valoración oftalmológica y la correlación fluorangiografica.

1. Retinopatía Diabética No Proliferativa Leve. (RTDNPL)
2. Retinopatía Diabética No Proliferativa Moderada. (RTDNPM)
3. Retinopatía Diabética No Proliferativa Severa (RTDNPS)
4. Retinopatía Diabética Proliferativa sin Características de alto Riesgo (RTDP c/CAR).

5. Retinopatía Diabética Proliferativa con Características de Alto Riesgo

(RTDP s/CAR).

6. Retinopatía Diabética Avanzada.

7. Sin Retinopatía clínicamente evidente.

Posteriormente se dividirán a los grupos en 3 subgrupos para fines de comparación estadística.

Grupo 0. Sin Retinopatía Diabética

Grupo 1. Retinopatía Diabética No proliferativa en sus modalidades leve, moderada y severa.

Grupo 2. Retinopatía Diabética Proliferativa, con y sin características de alto riesgo y Retinopatía avanzada.

- Hipertensión arterial. Elevación de la Presión arterial por arriba de las cifras normales (120/80) cuantificada en mm de Hg. La cual se asocia a mayor progresión de la enfermedad retiniana, y que requiere control adecuado con medidas medicas y farmacológicas.
- Diabetes Mellitus. Enfermedad crónica, que actualmente se considera parte de una disfunción entre el metabolismo de la glucosa y los niveles de mediadores Inflamatorios, que se relaciona con complicaciones micro y macrovasculares.

- Anemia. Es una alteración en los niveles de Hemoglobina, tamaño y configuración de las células hemáticas, relacionada en la mayoría de los casos de la DM con alteraciones crónicas y del sistema Renal. Esta entidad acelera la progresión de la enfermedad retiniana por modificar el aporte de Oxígeno y nutrientes.

- Fluorangiografía

- Hemoglobina glucosilada

- Niveles séricos de:
 - Glucosa, Colesterol total, Triglicéridos, HDL, LDL, Creatinina, ácido úrico, BUN, Hemoglobina Glucosilada.

d. SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

1. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

163 Individuos seleccionados.

2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Pacientes que presenten las siguientes características

- a. Edad: de 50 a 70 años.
- b. Ambos sexos

- c. Diagnóstico de Retinopatía Diabética , con los siguientes criterios clínicos, Diagnósticos e Imagenologicos.
- i. Clínico: Disminución de la visión, Miodesopsias, eritropsias y/o fopsias.
 - ii. Estudio Fluorangiografico que manifieste las características Proliferativas (filtración, neovascularizacion e isquemia) o no Proliferativa de la RTD.
- d. Pacientes con Autorización en consentimiento informado, previa explicación del objetivo del presente estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1.

Pacientes fuera del rango de edad requerido.

Pacientes que no contaran con estudio fluorangiografico vigente.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que tengan patologías concomitantes con elevación crónica de factores de inflamación.

- Cardiomiopatías.

- Enfermedades congénitas.
- Neoplasias.
- Negativa a firmar consentimiento informado
- Pacientes sin estudios completos para su estudio detallado.

e. PROCEDIMIENTOS

Se solicitara la participación de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y con diagnostico reciente de Retinopatía Diabética Proliferativa, previa autorización de consentimiento informado (anexo 1); realizada en el Hospital CMNSXXI, en el periodo comprendido entre Enero del 2009 a Marzo del 2010. La estatificación se llevara a cabo a través de midriasis farmacológica con Tropicamida al 1% y examen de fondo de ojo con oftalmoscopio indirecto y lente de 20 D dioptrías complementado con lente de 3 y/o 4 espejos o lente de 78 dioptrías, aunado a esto se llevaran a cabo fotografías clínicas con fluorangiografía para confirmación de estatificación clínica. La clasificación y estatificación de la misma se realizara, de acuerdo a lo establecido en el “Early Treatment Diabetes Retinopathy Study” (1985) y la ADA.

Se realizará serología de los pacientes que cumplan los criterios para la inclusión al estudio y se realizara una medición de glucosa, Triglicéridos. Colesterol total, HDL, LDL, Creatinina sérica, Acido Úrico. BUN, Hemoglobina Glucosilada e Interleucina 6, a través de métodos específicos, posteriormente se clasificaran de acuerdo a los hallazgos y se realizara un análisis estadístico para establecer la prevalencia en la elevación de factores y mediadores inflamatorios involucrados en la progresión de la enfermedad, con el fin de establecer de forma confiable los hallazgos clínicos y de

expresión molecular, con el desarrollo de la enfermedad y la afectación ocular durante el mismo.

OPERACIÓN DE VARIABLES.

- Marcadores de inflamación:

Determinación de Interleucina 6 (IL-6) con mediciones realizadas en horario establecido por el Área de Investigación Bioquímica a través del método de quimioluminiscencia.

- Fluorangiografía: Servicio prestado de lunes a viernes de las 7:00 am a las 14:00 pm. En el tercer piso de Hospital de Oftalmología del CMN

Se lleva a cabo aplicación de medio de contraste (Fluoresceína sódica) previa canalización periférica, se coloca al paciente en lámpara de Hendidura adaptada con cámara polaroid para Proyecciones de Fondo de Ojo. Inicialmente se toma fotografía de control con filtro verde aneritra y posteriormente se colectan imágenes progresivas de los 10 a los 120 segundos con el fin de captar el trayecto de llenado y vaciado de los vasos retiniano-coroideos.

- Exploración Oftalmológica: La cual se llevara a cabo en los consultorios disponibles para este fin en el Hospital de Oftalmología del CMNSXXI. Consiste en la evaluación de la agudeza visual con cartillas de Snellen a distancia establecida de 20 pies, posteriormente prueba de estenopeico y finalmente capacidad visual en caso de ser necesario. Valoración de Segmento Anterior a través de Biomicroscopia con lentes de 10x de magnificación y 15x para descartar la presencia de rubeosis iridis (vascularización sobre iris), así como otras anomalías del mismo que pudieran alterar los resultados de la valoración. Posteriormente se lleva a cabo dilatación pupilar con la instilación de colirios midriáticos de Tropicamida al 1% y valoración de Fondo de ojo de forma sistemática, describiendo papila óptica y excavación de Nervio óptico en sistema decimal. Descripción de área macular, vascularización retiniana y estado de retina periférica para llevar a cabo estadificación clínica de la enfermedad vascular retiniana, secundaria a DM2.

- Historia clínica Oftalmológica. La cual incluye interrogatorio de antecedentes oftalmológicos tales como uso de corrección visual, cirugías previas, Diagnostico de enfermedades oculares, utilización de Laser o uso de colirios para tratamiento de patologías.

- Perfil Bioquímico completo En ayuno se tomará una muestra sanguínea, de aproximadamente 15 ml., con el fin de medir los niveles séricos de:
 - Colesterol total
 - HDL
 - LDL
 - Triglicéridos
 - Ácido úrico
 - Creatinina serica.
 - Hemoglobina glucosilada.
 - Glucosa

El colesterol total y sus fracciones HDL y LDL, los triglicéridos y el ácido úrico, se medirán con equipo automatizado ILAB (Barcelona España). La hemoglobina glucosilada se medirá por electroforesis.

- Edad. Se interrogará la edad en años cumplidos
- Sexo: Se consignará el sexo aparente.

f. Análisis estadístico

Análisis descriptivo y medidas de tendencia central, dispersión y proporción por la distribución de datos. Evaluación de prevalencias y tablas de Medianas.

Análisis de ANOVA y relaciones estadísticas por el método de Bonferroni.

El valor de p se considero en < 0.05 como significativo con intervalo de confianza del 95%.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

1 Libreta para registro de pacientes,

Bolígrafos, cartilla de Snellen

Oclusor con estenopeico,

Lámpara de hendidura,

Colirios para dilatación pupilar,

Lupa de 20 y 78 D,

Lente de 3 Espejos de Goldman.

Oftalmoscopio indirecto y oftalmoscopio directo,

2 cientos de hojas para impresión de consentimiento informado y de cuestionarios,

Insumos para estudios de laboratorio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se solicitará la participación de cada sujeto de estudio previa explicación, lectura y firma en caso de aceptación, de un consentimiento informado, donde se explicarán los riesgos y beneficios de su participación en el estudio, siguiendo las normas de buena práctica clínica en la investigación de seres humanos y con los lineamientos planteados por la Secretaría de Salud. y por la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social.

XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Enero 2009 – Enero 2010.

- Inicio de captura de pacientes
- Toma de muestras.

Febrero 2010 – Marzo 2010

- Procesamiento de Muestra y entrega de Resultados

Marzo 2010 – Junio 2010

- Valoración oftalmológica de los pacientes
- Vaciamiento de Datos.
- Análisis estadístico.

Junio 2010.

- Redacción de Informe final.

Julio 2010

- Entrega de Tesis.

	Captura de pacientes	Toma de Muestras	Procesamiento de Muestras y entrega de Resultados.	Valoracion Oftalmologica de los pacientes.	Vaciamiento de datos.	Analisis Estadistico	Redaccion de Informe final	Entrega de Tesis
Ene-Feb 2009								
Mar-Abr 2009								
May-Jun 2009								
Jul - Ago 2009								
Sep-Oct 2009								
Nov-Dic 2009								
Ene-Feb 2010								
Mar-Abr 2010								
May-Jun 2010								
Jul-Ago 2010								

RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 163 pacientes, 99 mujeres (60.74%) y 64 hombres (39.26%) (Tabla 1) con edad promedio de 60.19 ± 6.37 con Diagnóstico (Dx) de DM2, el tiempo de Dx promedio fue de $15.3 \text{ años} \pm 7.6$ (Tabla 2), correspondientes a una edad promedio de Dx de 44.76 ± 7.7 , el 76.1% (124) tenía antecedente de HAS y el 86.5% (141) antecedente de Dislipidemia. Únicamente el 20.25% presentó Anemia.

En la valoración bioquímica (Tabla 3), los Triglicéridos mostraron mayor descontrol con una media de 228.33 mg/dl, seguido por el colesterol con 191.94 mg/dl; la glucosa mostró una media de 161.55 mg/dl, cifra correlacionada con la Hb A1c, con una media de 8.28 y SD* mínima.

La prevalencia de RD Proliferativa asociada a características de alto riesgo (5) fue la más significativa con un 32% (52), seguida por la RD Proliferativa sin características de alto riesgo 19.6% (32).

Posterior a la realización de la clasificación de grupos de acuerdo a las características de proliferación neovascular se demostró que el grupo 2 (RTDP), presentó cifras más elevadas en todos los parámetros bioquímicos, siendo el más representativo el nivel de Triglicéridos (Figura 4).

En cuanto a la medición de IL – 6, el grupo 2 demostró ser el más representativo respecto a la elevación de dicho marcador (Figura 5).

El análisis de ANOVA de 1 vía (Tabla 5), mostró una diferencia estadística corroborada por el método de Bonferroni principalmente entre los grupos 1 y 2 (con RTD), principalmente en parámetros correspondientes a la relación existente entre IL – 6 y Triglicéridos e IL – 6 y Colesterol con *P* significativa (< 0.001).

DISCUSION

Actualmente el conocimiento profundo de los trastornos metabólicos e inflamatorios involucrados en el desarrollo de complicaciones que se presentan en la DM es tema fundamental de estudio. (2, 3, 8). En el caso particular de la Retinopatía Diabética (RD) existe una relación estrecha entre las alteraciones bioquímicas que incluyen la hiperglucemia y el descontrol consecutivo de la Hemoglobina glucosilada (11, 12), sin embargo, nuestra población en estudio mostró evidente progresión de la RD en relación directa a la Dislipidemia (principalmente la Hipertrigliceridemia y disminución de HDL). Cabe mencionar que en los pacientes del grupo de Retinopatía Proliferativa (36) con o sin características de alto riesgo el control de la glucemia era mejor que en pacientes que no mostraban datos clínicos compatibles con RD. Resulta de gran interés el subgrupo con RD sin características de proliferación pero con una elevación de la glucosa como rasgo previo a la progresión de proliferación neovascular. (22)

En general estudios previos han mostrado que el tiempo de evolución desde el Diagnostico de Diabetes en el caso particular de la tipo 2 se hace evidente posterior a los 15 años de evolución (3, 4), lo cual es compatible con nuestro análisis, sin embargo se habla de una progresión a la fase proliferativa posterior a los 18 o 20 años de evolución (9, 10), mientras que en nuestra población se muestra una media de 16 años para la aparición de complicaciones severas que comprometen gravemente la visión.

En relación a la evaluación de la Interleucina 6 (IL - 6) (42, 43), fue evidente al correlacionarla con los niveles de Triglicéridos y Colesterol (14, 26), sin embargo en el análisis aislado no mostró relación significativa con los niveles de glucosa o

hemoglobina glucosilada. En la relación sobre subgrupos, la mayor expresión de dicha citocina fue evidenciada en el grupo con RD Proliferativa.

CONCLUSIONES.

La complejidad en el abordaje de los trastornos metabólicos relacionados con la Diabetes Mellitus y las complicaciones asociadas a ella, permite un abordaje multifactorial que incluye desde la génesis de la disfunción a nivel glucémico hasta el rol de la inflamación en la cronicidad del daño.

Es fundamental considerar que el estudio Diagnóstico e intervención terapéutica se basan poco en las características de la población Mexicana, lo cual es demostrable en la modificación del tiempo de evolución para la aparición de las complicaciones, primordialmente a nivel Oftalmológico. El tipo de Dieta, la desinformación, el estilo de vida y la atención médica oportuna juegan un papel trascendente en la evolución de cada uno de nuestros pacientes.

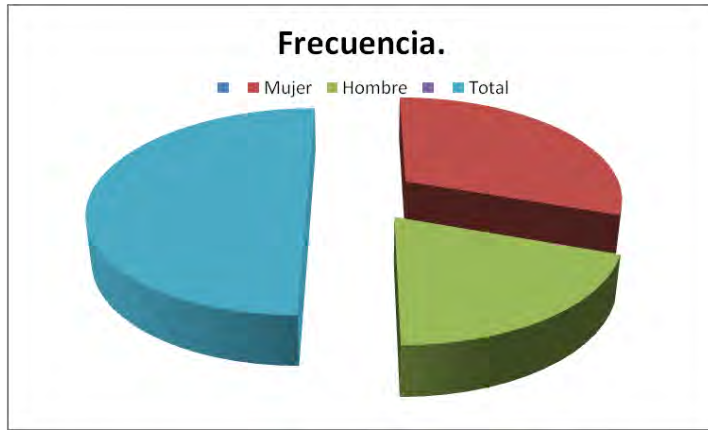
Los niveles séricos de glucosa, considerados, hasta hace poco tiempo, como parámetro central en el de seguimiento de Diabetes, son en la actualidad un parámetro que permite obtener mayor información, únicamente como variable relacionada a la progresión de la enfermedad y no como eje en el que debe centrarse el control de dicho padecimiento. Es conveniente considerar las modificaciones en los parámetros

de normalidad en los niveles Bioquímicos de Triglicéridos, Colesterol (HDL y LDL), para ajustarlos a nuestra población con la finalidad de hacer un seguimiento terapéutico mas adecuado.

Es innegable que la interacción de mediadores inflamatorios que en etapas avanzadas de la enfermedad contribuyen al daño irreversible y deterioro del paciente, sin embargo no todos los pacientes presentan las mismas complicaciones. Por lo cual es necesario evaluar de manera temprana a los pacientes con riesgo de complicaciones y poder ofrecer una mejor calidad de vida del mismo. Nuestro estudio demostró una correlación entre la alteración metabólica y las características clínicas presentes en los pacientes con RTD.

ANEXOS.

ANEXO I.



Sexo	Frec.	%	Cum.
Mujer	99	60.74	60.74
Hombre	64	39.26	100
Total	163	100	

TABLA 1. Distribución de la población según el género.

TIEMPO DE EVOLUCION			
RTD	MEDIA	DE	FRECUENCIA
1	11	7.443118	11
2	14.92857	7.226706	14
3	17.35	9.195394	20
4	16.28125	6.42191	32
5	16.23077	6.792774	52
6	19.11111	7.011662	18
7	6.75	4.404543	16
TOTAL.	15.30061	7.615072	163

TABLA 2. Relación entre el grado de Retinopatía y el tiempo de evolucion desde el Dx de Diabetes.

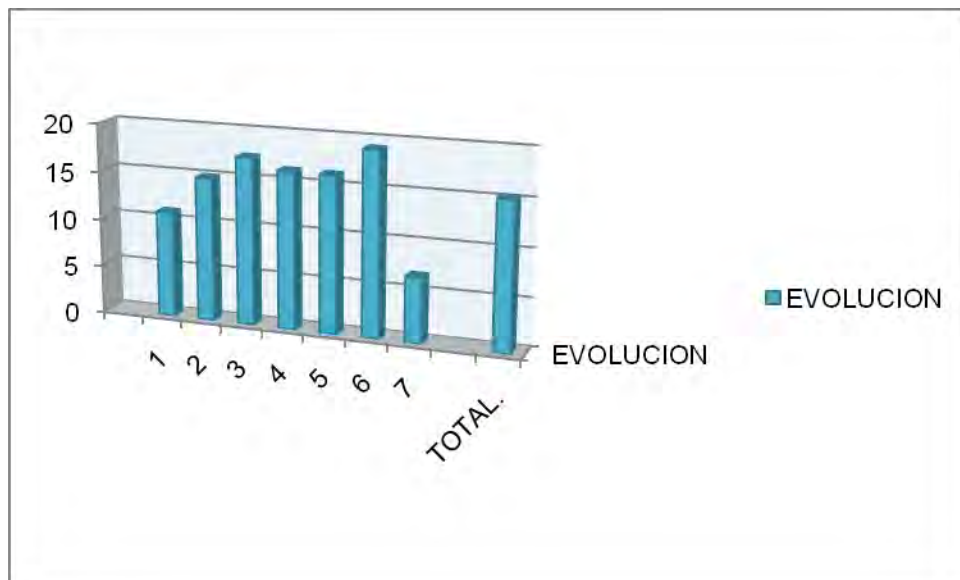
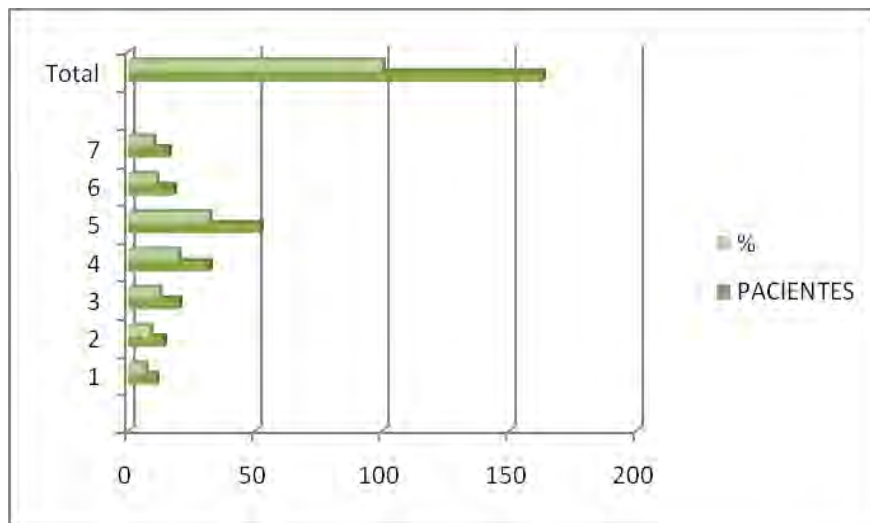


FIGURA 2. Correlación gráfica de la tabla previa (Relación grado de RTD con tiempo de evolución de la enfermedad).

VARIABLE	PACIENTES ESTUDIADOS	MEDIA	DESV.ESTANDAR.	MINIMO	MAXIMO
EDAD	163	60.19018	6.378544	44	78
DX DM*	163	15.30061	7.615072	1	40
EDAD DX	162	44.76543	9.232365	21	73
GLUCOSA	163	161.5583	76.12482	43	464
TRIGLICERIDOS	163	228.3313	157.7775	54	1209
COLESTEROL	163	191.9448	48.41567	19	338
COL. LDL	163	126.865	38.1052	47	261
COL. HDL	163	44.84049	21.60331	5	247
CREATININA	163	1.639816	1.891357	0.35	14.02
UREA	163	61.39877	40.85786	17	266
BUN.	163	28.95092	17.86016	8	115
HB A1c	163	8.282577	1.950344	3.5	13.36

TABLA 3. Tabla descriptiva que muestra la media y desviación estándar relacionada al tiempo de diagnóstico y el perfil bioquímico de la población estudiada.



RTD	PACIENTES	%
1	11	6.75
2	14	8.59
3	20	12.27
4	32	19.63
5	52	31.9
6	18	11.04
7	16	9.82
Total	163	100

TABLA 4 Y FIGURA 3. Relación existente entre el grado de Retinopatía Diabética (RTD), el número y porcentaje de pacientes.

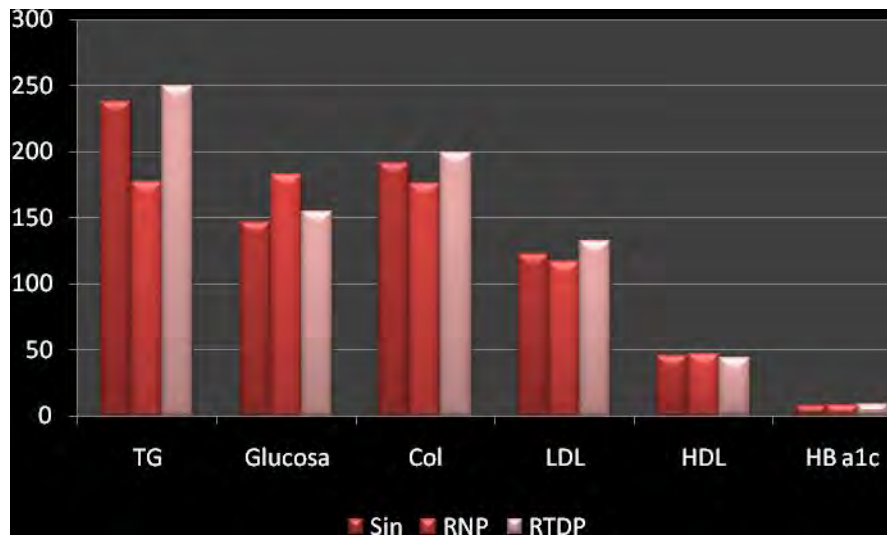


FIGURA 4. Relación entre los parámetros bioquímicos y los grupos de retinopatía de acuerdo al grado de proliferación neovascular.

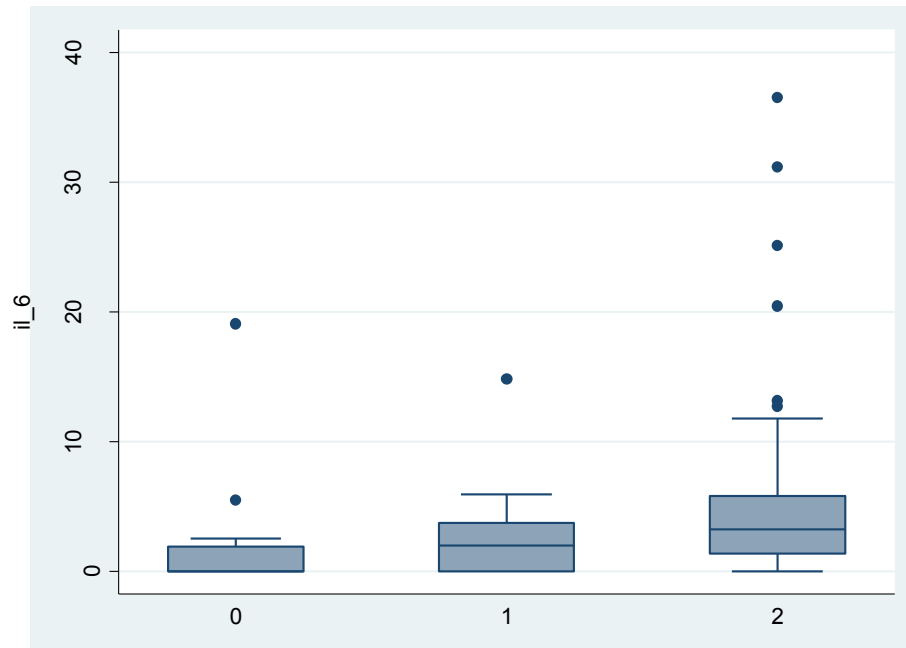


FIGURA 5. Gráfica que muestra la relación entre los subgrupos de RTD y la cifra media presentada de IL – 6.

	IL - 6	GLUCOSA	TGS	COLEST.	COL. LDL	COL. HDL	CREAT.	UREA	BUN	HBA1c
ILC	1									
GLUCOSA	-0.0517 0.5148	1								
TGS	0.0063 0.9363	0.1851 0.018	1							
COLEST.	-0.0158 0.8422	0.1439 0.0668	0.4821 0	1						
COL LDL	-0.0064 0.9353	0.1011 0.1989	0.1566 0.0459	0.8259 0	1					
COL. HDL	-0.0221 0.7807	-0.0411 0.6022	-0.2897 0.0002	0.1468 0.0615	0.1526 0.0519	1				
CREAT.	-0.0345 0.6642	-0.1629 0.0377	0.2472 0.0015	-0.0783 0.3207	-0.1928 0.0137	-0.172 0.0281	1			
UREA	0.0043 0.9573	-0.1923 0.0139	0.0174 0.8256	-0.1303 0.0973	-0.1176 0.1348	-0.013 0.8693	0.5055 0	1		
BUN	0.0096 0.9036	-0.2055 0.0085	0.0599 0.4473	-0.08 0.3102	-0.0636 0.4196	0.0052 0.9478	0.5674 0	0.8656 0	1	
HBA1c	0.013 0.8698	0.4707 0	0.1594 0.0421	0.215 0.0059	0.1435 0.0676	0.0633 0.4222	0.0074 0.9253	-0.0718 0.3623	-0.0826 0.2947	1

TABLA 5. Análisis de ANOVA de 1 vía que muestra una diferencia estadística corroborada por el método de Bonferroni principalmente entre los grupos 1 y 2 (con RTD), principalmente en parámetros correspondientes a la relación existente entre IL – 6 y Triglicéridos e IL – 6 y Colesterol con P significativa (< 0.001).

ANEXO 2.**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE OFTALMOLOGIA****CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

Por la presente, yo: _____ con número de afiliación _____ derechohabiente del IMSS, autorizo a la Dra. Manríquez Evangelista Marisol Aline y colaboradores para que me incluya en el protocolo de investigación titulado "Factores de inflamación relacionados con la aparición y progresión de la retinopatía diabética" del hospital de Oftalmología del centro Médico Nacional siglo XXI, el cual consiste en la determinación de los niveles de factores de Inflamación correlacionados con la progresión de la Retinopatía Diabética.

Mi participación en este estudio es voluntaria, se me ha explicado ampliamente de los riesgos y posibles ventajas de participar en este estudio. En caso de negarme esto no mermará en lo absoluto en mi atención médica, además se me ha aclarado que toda la información se manejará con absoluta discreción.

ATENTAMENTE.

Paciente _____

Nombre completo y firma

No. De Seguridad Social _____

Testigo: _____

Nombre completo y firma

Testigo: _____

Nombre completo y firma

Ciudad de México, a ____ de _____ de 2009 – 2010

ANEXO 3.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE OFTALMOLOGIA
FACTORES INFLAMATORIOS RELACIONADOS CON PROGRESION DE RTD**

- | | FECHA. | FOLIO. |
|--|-----------------|----------------------|
| 1. <u>FICHA DE ID.</u> | | |
| a. Nombre | | |
| b. Edad. | Genero. (M) (F) | NSS. |
| c. Tels. | | |
| d. Fecha de nacimiento. | | Lugar de Nacimiento. |
| e. Lugar de nacimiento de Padres. | | |
| f. Domicilio. | | |
| g. Escolaridad. | | |
| h. Ocupación. | | |
|
2. <u>AHF.</u> | | |
| a. HTA | | |
| b. EVC | | |
| c. Cardiovasculares. | | |
| d. Dislipidemias | | |
| e. DM | | |
| f. Obesidad | | |
| g. Alteraciones Renales. | | |
|
1. <u>APP.</u> | | |
| a. DM (Dx, fecha de inicio de tx, pbs previas de detección, cifras obtenidas en las ultimas 2 mediciones, realización de Hb glucosilada, cifras) | | |
| b. HAS. | | |
| c. Dislipidemia. | | |
| d. Anemia | | |
| e. Otros. (sedentarismo, tabaquismo en cigarrillos al día y paquetes por año, obesidad por IMC) | | |
|
2. <u>APnP</u> | | |
| a. Tipo de Alimentación (apego y características) | | |
| b. Actividad física (tipo) | | |

Bioquímica

Glucemia de ayuno _____ mg/dL Sodio sérico__ Meq/L Potasio sérico ____ Meq/L
 Creatinina _____mg/dL HbA1 _____%
 Examen general de orina: Proteinuria _____ Microalbuminuria _____
 Perfil de lípidos:
 Colesterol _____mg/dL Triglicéridos _____ mg/dL VLDL_____mg/ dL
 C-LDL_____mg/dL C-HDL_____ mg/dL.
 IL – 6 _____pg
 Biometría Hemática Completa?
 Insulina _____U/ml
 Otras Mediciones _____

OFTALMOLOGIA.

1. Uso de corrección visual (SI) (NO) Años ()
 Presbicia Miopía Astigmatismo No sabe

2. Uso de Colirios. IAC Tiempo de uso
 B.B Tiempo de uso
 I. P Tiempo de uso
 Midriáticos Tiempo de uso
 A. A.

3. Quirúrgicos. Tipo Tiempo de realización

4, Uso de Laser. Argon YAG CO2 Otro Desde. ()

Cuántas aplicaciones.

5. Otros procedimientos.

6. Otras patologías. Glaucoma () Uveitis () DR () Alteraciones corneales ()

PADECIMIENTO ACTUAL. Fotopsias () Miodesopsias () Metamorfopsias () < AV ()

Visión borrosa () Eritropsias () Fotofobia ()

Prurito () Secreción () S. de cpo. Extraño ()

EXPLORACION FISICA OFTALMOLOGICA

AV. OD OI CV OD OI
 BIOM. *Blefaritis* () *Pinguecula* () *Pterigion* () *Cornea* (Opaca) (Transparente)
 CA (FA) (FE) (E) (C)
 Iris Rubeosis (I) (II) (III) (IV)
 Cristalino C () N () P ()

FO. Papila % Emergencia vascular (T) (R) Neovasos EP ()

 Área macular EMCS EMNCS

 Patrón Vascular Adelgazado () Tortuoso () Perdida en rel. AV ()

 Aumento de Banda refleja Arteriolar. ()

 Arrosariamiento vascular () Cuadrantes _____

 AMIR () Cuadrantes _____

 Microhemorragias Cuadrantes _____

 Exudados duros, duros Cuadrantes _____

Hemorragia Subhialoidea ()
 Prerretiniana ()
 Vítrea ()
 Formación fibrovascular Epipapilar () Paramacular () Periférica ()
 Áreas de Tracción ()
 DR Traccional ()
 Huellas de Laser PFC Selectivo

Dx RTDB RTDNP (L) (M) (S) RTDP (CAR) (S/CAR) RTDPA () EMCS () EMNCS ()
 Otros

Tx _____
 _____.

Observaciones _____
 _____.

RESPONSABLE.

ANEXOS. _____

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. P. Zimmet, K.G. Alberti and J. Shaw, Global and societal implications of the diabetes epidemic, *Nature* **414**, pp. 782–787 (2001)
2. World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group (WHO, Geneva, 1985).
- 3.. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva (1999).
4. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. *Diabetes Care* **21**, 296-309 (1998).
5. Pan, X. *et al.* Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* **20**, 537-544 (1997).
6. American Diabetes Association Expert Committee. Report of the Expert Committee. *Diabetes Care* **20**, 1183-1197 (1997).
7. Zimmet, P. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care* **18**, 1050-1064 (1995). |
8. Zimmet, P., Boyko, E., Collier, G. & de Courten, M. in *The Metabolic Syndrome X* Vol. **892** (eds Hansen, B., Saye, J. & Wennogle, L.) 25-44 (New York Academy of Sciences, New York), (1999).
9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 1, *Arch Ophthalmol* **103**, pp. 1796–1806. (1985)

10. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* **329**, 977-986 (1993).
11. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood-mkglucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352**, 837-853 (1998).
12. UKPDS. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease (UKPDS 16). *Diabetes* **44**, 1249-1258 (1995).
13. K. Gunduz and S.J. Bakri, Management of proliferative diabetic retinopathy, *Compr Ophthalmol Update* **8**, pp. 245–256. (2007)
14. L.P. Aiello, R.L. Avery and P.G. Arrigg *et al.*, Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders, *N Engl J Med* **331**, pp. 1480–1487. (1994)
15. S.W. Kang, H. Sa, H.Y. Cho and J.I. Kim, Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetone for diffuse diabetic macular edema, *Arch Ophthalmol* **124**, pp. 653–658. (2006)
16. D.N. Zacks and M.W. Johnson, Combined intravitreal injection of triamcinolone acetone and panretinal photocoagulation for concomitant diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy, *Retina* **25**, pp. 135–140. (2005)
17. E.T. Cunningham Jr, A.P. Adamis, M. Altaweel *et al.* and Macugen Diabetic Retinopathy Study Group, A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema, *Ophthalmology* **112**, pp. 1747–1757. (2005)

18. H. Funatsu, H. Yamashita, T. Ikeda, T. Mimura, E. Shimizu and S. Hori, Relation of diabetic macular edema to cytokines and posterior vitreous detachment, *Am J Ophthalmol* **135**, pp. 321–327. (2003)
19. H.J. Danser, M.A. van den Dorpel, J. Deinum *et al.*, Renin, prorenin, and immunoreactive renin in vitreous fluid from eyes with and without diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* **68**, pp. 160–167. (1989)
20. M.H. Hogeboom van Buggenum, B.C.P. Polack, J.W.M. Reichert-Thoen *et al.*, Angiotensin converting enzyme inhibiting therapy is associated with lower vitreous vascular endothelial growth factor concentrations in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia* **45**, pp. 203–209. (2002)
21. S.J. Sramek, I.H.L. Wallow, D.A. Tewksbury, C.R. Brand and G.L. Poulsen , An ocular renin-angiotensin system: immunohistochemistry of angiotensinogen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **33**, pp. 1627–1632. (1992)
22. A.H.J. Danser, F.H.M. Derkx, P.J.J. Admiraal *et al.*, Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **35**, pp. 1008–1018. (1994)
23. A.J. Churchill, J.G. Carter and C. Ramsden *et al.*, VEGF polymorphisms are associated with severity of diabetic retinopathy, *Invest Ophthalmol Vis Sci* **49** (2008), pp. 3611–3616.
24. Ray D, Mishra M, Ralph S, Read I, Davies R, Brenchley P: Association of the VEGF gene with proliferative diabetic retinopathy but not proteinuria in diabetes. *Diabetes* **53**:861 – 864. (2004).
25. B. Parolini, G. Panozzo and E. Gusson *et al.*, Diode laser, vitrectomy and intravitreal triamcinolone: A comparative study for the treatment of diffuse non tractional diabetic macular edema, *Semin Ophthalmol* **19**, pp. 1–12. (2004)

26. Xiaoqin Wang, Guibo Wang, Yi Wang *et al*, Intravitreal Vascular Endothelial Growth Factor and Hypoxia-Inducible Factor 1a in Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy , *American Journal Ophthalmology* **148**, pp. 883-889, (2009)
27. E. Storkebaum, D. Lambrechts and P. Carmeliet, VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection, *Bioessays* **26**, pp. 943–954. (2004)
28. K. Fukushima, M. Murata and M. Hachisuga *et al.*, Hypoxia inducible factor 1 alpha regulates matrigel-induced endovascular differentiation under normoxia in a human extravillous trophoblast cell line, *Placenta* **29**, pp. 324–331, (2008)
29. A. Martidis, J.S. Duker and P.B. Greenberg *et al.*, Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema, *Ophthalmology* **109**, pp. 920–927. (2002)
30. M.A. Bonini-Filho, R. Jorge, J.C. Barbosa, D. Calucci, J.A. Cardillo and R.A. Costa, Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial, *Invest Ophthalmol Vis Sci* **46**, pp. 3845–3849. (2005)
31. J.B. Jonas, U.H. Spandau, B.A. Kampeter, U. Vossmerbaeumer, B. Harder and G. Sauder, Repeated intravitreal high-dosage injections of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema, *Ophthalmology* **113**, pp. 800–804. (2006)
32. H. Lewis, G.W. Abrams, M.S. Blumenkranz and R.V. Campo, Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction, *Ophthalmology* **99**, pp. 753–759. (1992)
34. R. Simó, E. Carrasco, M. García-Ramírez and C. Hernández, Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy, *Curr Diabetes Rev* **2** (2006), pp. 71–98.

35. H. Funatsu, H. Yamashita and K. Sakata *et al.*, Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema, *Ophthalmology* **112**, pp. 806–816. (2005)
36. C. Hernández, R. Burgos, A. Cantón, J. García-Arumí, R.M. Segura and R. Simó, Vitreous levels of vascular cell adhesion molecule and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy, *Diabetes Care* **24**, pp. 516–521. (2001)
37. H. Funatsu, H. Yamashita and H. Noma *et al.*, Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **243**, pp. 3–8. (2005)
38. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM: Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 51:1131–1137, (2002).
39. Sachs, L. The molecular Regulations of normal and leukemic blood cells, *Proc. R. Soc. Lond (Biol.)* 231: 289:312, (1987)
40. Krneger, J., Ray, A, Taman, I., Seghal: Expression and functions of Interleukin – 6 in epithelial cells; *J. Cell Biochem.* 45: 324-327 (1997).
41. Rieckmann, P., Tuscano. I. M. Kehrl, J. H. T: Tumor necrosis factor – alpha (TNF – alpha) and interleukin 6 (IL-6) in B- lymphocytic function. *Methods in Enzimology II.* : 128 – 132 (1997).
42. Kishimoto, T. Interleukin-6 and its receptor in autoimmunity. *J. Autoimmun.* 5: 125-132 (1998).
43. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol.* 2008 Aug;79(8 Suppl):1527-34.

