



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA

**UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE RETINOPATÍA DIABÉTICA COMO
MARCADOR DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

**PRESENTA:
NELLY ROJAS JACOME**

**TUTORES
DR. LUIS ANTONIO MORENO RUIZ.**

CARDIÓLOGO ECOCARDIOGRAFISTA. M.A URGENCIAS HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CMN SXXI.

M. En C. DRA M. ALEJANDRA MADRID MILLER

JEFA DIVISION DE INVESTIGACION EN SALUD.HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI

México, Agosto 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR MARTIN HORACIO GARRIDO GARDUÑO

Director General
Profesor Titular del Curso de Cardiología
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI "Luis Méndez"

DR. JESUS SALVADOR VALENCIA SANCHEZ

Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI "Luis Méndez"

DR. LUIS ANTONIO MORENO RUIZ.

M.A. Urgencias
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI "Luis Méndez"

M. En C. DRA M. ALEJANDRA MADRID MILLER

Jefa División de Investigación en Salud.
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI "Luis Méndez"

NELLY ROJAS JÁCOME

Residente de Tercer Año de Cardiología
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI "Luis Méndez"

DEDICATORIA

A Dios por permitirme llegar a este momento, por siempre guiar mis pasos y nunca abandonarme en este camino. Porque los tiempos de Dios siempre son perfectos.

A mis padres Nelly y Manuel, por darme la vida, por siempre estar caminando a mi lado, por su inigualable ejemplo y su inconmensurable amor, por todos los sacrificios algunas veces incomprensidos y por siempre estar apoyándome sin condiciones, mil gracias aunque jamás habrá una forma de poder retribuir tanto, los amo.

A Nallely, creo que Dios no me pudo dar mejor hermana, cómplice y compañera de vida, por todo este camino que hemos andado y todo tu apoyo.

A mis amigos de toda la vida a Nadia, Nora, Saúl con los cuales he compartido tanto gratos momentos, tantas risas y aun momento no tan dichosos, por toda la vida que llevamos de conocernos y por todos los momentos inigualables que aun nos faltan por vivir. A Alejandra, Estela, Israel que también corresponden a mis amigos entrañables y que siempre han permanecido ahí a pesar del tiempo y la distancia. Gracias.

A Marco Noguez, que es como mi hermano, con el que tantos buenos momentos durante todos estos años he compartido, tantas risas sinceras e incluso a veces hasta sin sentido, por apoyarme y porque desde ese día que nos conocimos en CMN La Raza, fue como un clic que espero que jamás se desvanezca, y como todos los hermanos aunque quizás hubiera desacuerdos, el cariño infinito siempre sale a flote. Te quiero mucho.

A mis amigas a Denisse mi compañera de rotación, por todos los momentos vividos, el apoyo y la honestidad. A Claudia quien es una de las personas mas congruentes que conozco, por su sentido de la amistad y como olvidar a Karina con quien he hecho las guardias mas divertidas durante toda esta residencia, por sus consejos y su inigualable sentido de la justicia.

Al Dr Sadoc Marín Rendón, porque creo firmemente que en la vida uno nunca conoce a una persona por casualidad y que todas las personas llegan para darle algún sentido a tu vida en ese momento, gracias por sus enseñanzas que me hicieron enamorar de la cardiología y decidir realizar este sueño. Por aquella frase que alguna vez me dijo que no importa donde estés, lo importante es saber a donde quieres llegar. Por sus enseñanzas, sus consejos y su sincera amistad mi infinito agradecimiento y admiración.

Al Dr Luis Antonio Moreno por ser de los médicos que siempre logran que uno llegue a casa con la inquietud de seguir leyendo cada vez más. Por su apoyo en este camino, en este trabajo, por su amistad y por la confianza brindada. Mil gracias.

Al Dr Jorge Guillermo Arenas por siempre exigir lo mejor de cada uno de nosotros, por ese inolvidable primer día en urgencias de R1, por esos pases de visita vespertinos donde aunque siempre había un poco de temor y al final quedaba mucha enseñanza. Gracias.

Al Dr Carlos Benítez que aunque no tuve la oportunidad de rotar mucho tiempo con el, es de esos maestros que te enseñan la clínica pura, la esencia de la cardiología. Por su sentido de humanidad en donde si alguien debe morir debe pasar sus últimas horas de la manera mas digna.

A la Dra Alejandra Madrid Miller por su visión integral del paciente, por su sentido de la responsabilidad e inculcarnos que siempre hay que dar un poco mas, que es la vida de un paciente la que esta en nuestras manos, por esos pases de visita en donde revisamos absolutamente completo al paciente y por las enseñanzas brindadas.

A todos y cada uno de los médicos del Hospital de Cardiología del Centro Medico Nacional Siglo XXI, a la Dra Lucelli Yañez del servicio de cardiopatías congénitas, al Dr Carlos Martínez Hernández y la Dra Alicia Contreras del servicio de ecocardiografía, al Dr Víctor Preve, al Dr Héctor Galván, la Dra Rosa María Vargas y el Dr. Carlos Cancino en el segundo piso, al Dr Guillermo Chiu y la Dra Karina Lupercio en el tercer piso y por ultimo al Dr Jesús Campos en el quinto piso. Al Dr Cecilio Cruz Gaona por los inolvidables pases de visita en la Terapia Posquirúrgica, al Dr Jesús Santiago que inicialmente fue mi amigo y después se convirtió en mi medico de base, gracias por tus secretos de la medicina crítica y un poco mas de gracias por tu amistad. Al Dr Juan Ignacio Soto médico integral y siempre comprometido. Al Dr Gerardo Carreón por la paciencia en la unidad de Cuidados Cardiovasculares, por sus enseñanzas cuando apenas iniciaba mi rotación en Hemodinamia y por su amistad sincera. A todos y cada uno de ellos gracias por la paciencia y las enseñanzas.

Y una mención especial a uno de mis residentes de mayor jerarquía, actualmente médico adscrito al Dr Iván Rodríguez, por su paciencia, sus enseñanzas cuando lo conocí siendo yo apenas residente de Medicina Interna y él R2 de Cardiología, por su congruencia en el pensar y el actuar y por siempre ser fiel a sus principios. A la Dra Nelva Márquez por sus consejos y enseñanzas cuando yo aun era residente pequeño, muchas gracias.

A las enfermeras, A todas las trabajadoras sociales, asistentes médicos, personal operativo y administrativo porque en algún momento formaron parte de esta historia.

Al Instituto Mexicano el Seguro Social, noble institución y al Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI por aceptarme y dejar continuar este sueño.

Y solo hay una palabra que engloba todo y que siendo tan corta puede expresar tanto... **GRACIAS**

INDICE

Antecedentes	6
Justificación	15
Planteamiento del problema	16
Hipótesis	16
Objetivos	17
Diseño	18
Material y métodos	18
Universo de trabajo	18
Población diana	18
Criterios de selección	18
Determinación de tamaño de muestra	20
Definición de Variables	20
Material y métodos	22
Análisis estadístico	23
Consideraciones éticas	24
Resultados	25
Discusión	28
Conclusiones	30
Tablas y figuras	31
Referencias bibliográficas	38
Anexos	41

RESUMEN

UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE RETINOPATÍA DIABÉTICA COMO MARCADOR DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA.

UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional, Siglo XXI, IMSS.

Dra Nelly Rojas Jácome, Dr Luis Antonio Moreno Ruiz , Dra María Alejandra Madrid Miller, Dr Cristo Kúsulas Cerón.

La retinopatía diabética es un marcador microvascular frecuente y temprano de la diabetes mellitus y su relación con la enfermedad arterial coronaria aun no es del todo conocida. El presente estudio ha sido realizado para determinar la asociación entre la retinopatía diabética con la severidad de la enfermedad arterial coronaria.

Material y métodos: Estudio transversal y analítico Se incluyeron pacientes que ingresaron a la UMAE del Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, con diagnóstico de cardiopatía isquémica aguda y crónica con antecedentes de diabetes mellitus y que fueron sometidos a cateterismo cardiaco. Se realizó oftalmoscopia directa durante el mismo internamiento a todos los pacientes previa firma de consentimiento informado. Se definieron dos grupos: sin retinopatía diabética (grupo I) y con retinopatía diabética (grupo II).

Resultados: Se incluyeron 25 pacientes. En el grupo de pacientes sin retinopatía el 67 % se encontraron con enfermedad de un solo vaso, un 20% con enfermedad de dos vasos coronarios y solo un 13% de los pacientes se encontraba con enfermedad de tres vasos coronarios. Por otro lado en el grupo de pacientes con retinopatía diabética el 50 % del total del grupo presento enfermedad de dos vasos, el 40 % de tres vasos y solo un 10 % de un vaso ($p < 0.001$ Fisher). Los pacientes con retinopatía presentan un mayor tiempo de evolución de la diabetes mellitus respecto a los que no la tienen ($p < 0.001$ U de Mann Whitney).

Conclusiones: La retinopatía diabética se asocia con mayor severidad de la enfermedad coronaria (enfermedad de dos y tres vasos) en comparación con aquellos sin retinopatía. Así mismo la presencia de retinopatía diabética muestra una relación directa con el tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2.

ANTECEDENTES

La cardiopatía isquémica es en la actualidad una de las primera causas de morbimortalidad en el mundo, se asocia a factores de riesgo cardiovascular ya ampliamente conocidos como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica, el tabaquismo y la dislipidemia.(1)

La Organización Mundial de la Salud calcula que el número de personas diabéticas alrededor del mundo aumentara a 336 millones en el año 2030, con una prevalencia en la población mexicana de un 8-9 %. (1)

A partir del 2000 la Diabetes Mellitus es la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda en hombres, solo superada por la cardiopatía isquémica que la mayor parte de las veces es resultante de la diabetes mellitus. (1)

De acuerdo a la encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT) la prevalencia de diabetes en la población mexicana aumento un 14%, lo que representa un total de 8 millones de personas con diabetes mellitus en toda la Republica Mexicana. (2)

De acuerdo a Instituto Nacional de Salud 2012 las muertes adjudicadas a las complicaciones de diabetes mellitus tan solo en el año 2009 en México se registraron 24 994 muertes. (2)

De hecho de acuerdo a la encuesta 2 de 3 cada mexicanos tiene sobrepeso u obesidad con una prevalencia nacional de obesidad de 24.4%.Ademas el grupo etáreo donde se ubicaron el mayor numero de defunciones fue el comprendido entre los 40 -55 años de edad.

De cada 100 personas con diabetes 14 presentan nefropatía, 10 desarrollan neuropatía, 10 sufren de pie diabético y 5 padecen ceguera. (2)

Los diabéticos tienen un riesgo entre dos y cuatros veces superior de sufrir enfermedad coronaria (3)

- ESTUDIO MRFIT. Demostró que los varones diabéticos mostraron un riesgo absoluto de muerte por enfermedad coronaria mas de 3 veces superior respecto a la cohorte de no diabéticos (4)

La diabetes mellitus tipo 2 esta acompañada del desarrollo temprano de enfermedad coronaria acelerada lo cual incrementa la morbi-mortalidad en estos pacientes. De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA) existe un continuo incremento de la prevalencia de diabetes mellitus. Es importante mencionar que la diabetes mellitus induce alteraciones estructurales y funcionales en la pared arterial de todo el sistema cardiovascular, lo cual se asocia con efectos pro-ateroscleróticos

y pro-trombóticos y provee un mecanismo entre la presencia de enfermedad vascular y resultados adversos cardiovasculares. (5)

En la diabetes mellitus tipo 2 esta ampliamente comprobado la presencia de disfunción vascular y metabólica. Estas alteraciones están favorecidas tanto por la hiperglucemia, la dislipidemia y la resistencia a la insulina todos estos factores aunados conllevan a susceptibilidad a la aterosclerosis. (6)

Uno de los mecanismos principales por los cuales favorece disfunción endotelial es la reducción de la disponibilidad de óxido nítrico y de esta manera se altera la función endotelial. (6)

El incremento de los ácidos grasos libres y la presencia de hiperglucemia aumenta la concentración en las células del metabolito diacilglicerol, lo cual favorece a la activación de las proteincinasas las cuales juegan un papel importante para el control metabólico. (7)

La activación de las proteincinasas puede inhibir la producción de la óxido nítrico sintetasa endotelial (e NOS), incrementar la actividad procoagulante en las células endoteliales humanas, aumentar la producción de citocinas pro inflamatorias, la proliferación de las células de la pared vascular y la producción de macromoléculas de la matriz extracelular que se acumulan durante la formación de la lesión aterosclerótica. (8)(9)(10)

Estudios recientes han identificado un nuevo mecanismo que media en las alteraciones de la función vasodilatadora dependiente del endotelio. Un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa, que se denomina dimetilarginina asimétrica (AMDA) aumenta de forma directa con la resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos y con el control de la glucemia en los diabéticos mejorando con el control glucémico. (11)

La diabetes altera la función vascular mediante la glucación no enzimática de macromoléculas. En situaciones de hiperglucemia y aumento del estrés oxidativo, las proteínas e incluso lípidos sufren glucación no enzimática. Las proteínas glucadas pueden formar estructuras que se conocen como productos finales de glucación avanzada y estos acumularse en la pared del vaso y favorece vasculopatía acelerada, favoreciendo la producción de citosinas inflamatorias en las células vasculares y un aumento de la expresión endotelial de moléculas de adhesión leucocitaria. (12)

Numerosos estudios clínicos indican un mayor grado de estrés oxidativo en la diabetes. Las especies reactivas de oxígeno pueden aumentar la formación de especies reactivas de carbonilo. (13)

La diabetes también altera a función del músculo liso vascular y aumentar la producción de vasoconstrictores mediadores, incluida la endotelina 1 que produce crecimiento del músculo liso vascular e inflamación. (14)

En la diabetes se producen una serie de alteraciones de las plaquetas, se altera la homeostasis del calcio en las plaquetas, lo cual puede contribuir a una función plaquetaria alterada dado que el calcio regula los cambios de forma en las plaquetas, su secreción, agregación y la formación de tromboxano. Además se ha demostrado que existe un mayor expresión de glicoproteínas de adherencia GP IIb/IIIa. (15)

Estos trastornos pueden contribuir todos a la mayor susceptibilidad a las complicaciones trombóticas en la aterosclerosis.(16)

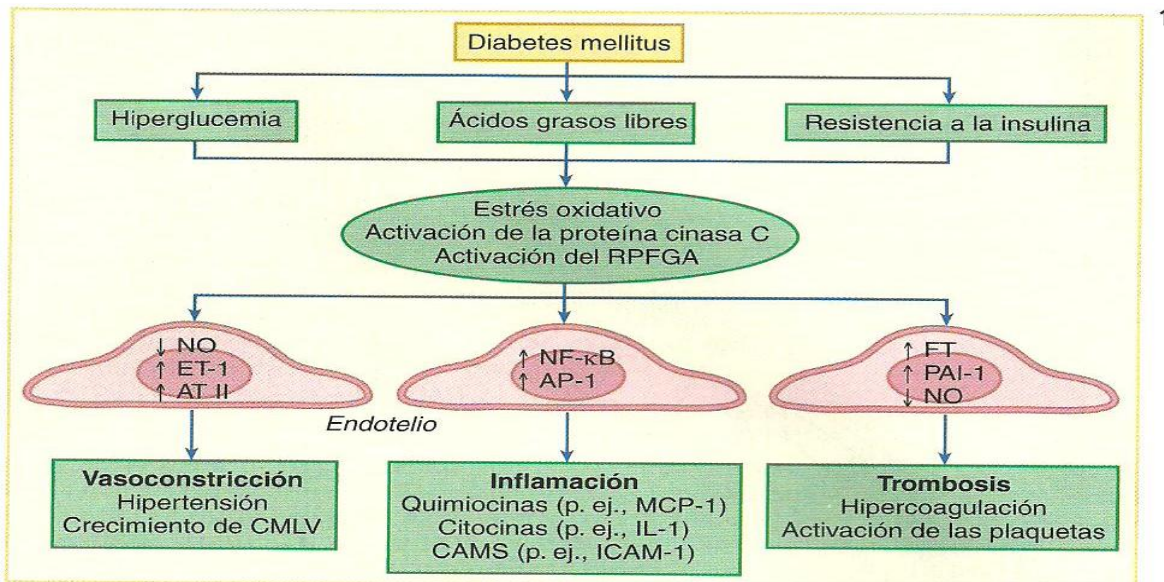


Figura A. **Disfunción endotelial en la diabetes.** Tomado de Braunwald's Heart Disease. Capítulo 43: Diabetes Mellitus, síndrome metabólico y enfermedad vascular aterosclerótica. .

La presencia de deterioro progresivo de la función coronaria de manera paralela se ha correlacionado con la severidad de la resistencia a la insulina e intolerancia a carbohidratos los cuales pueden ser disminuidos con adecuado control de la glicemia, lo cual reflejaría en la progresión lenta de vasculopatía diabética. (17)

Los posibles mecanismos por los cuales la disminución de glucosa en sangre se asocia con menores índices de vasculopatía podrían implicar una menor acumulación de productos de glucación avanzada en las paredes arteriales, reducción de proliferación de músculo liso vascular y tejido fibroso, disminución de estrés oxidativo. (18)

La disminución de los niveles de glucosa en plasma no solo se correlaciona con lenta progresión de alteraciones estructurales, sino también se correlaciona con mejoría de la función endotelial así como aumento de vasodilatación coronaria (18)

La aterosclerosis coronaria en los pacientes con diabetes mellitus se caracteriza por la presencia de múltiples lesiones localizadas en varias arterias, ya sea a nivel proximal, distal o ambos, de hecho la presencia de oclusiones completas de dos o más arterias coronarias de acuerdo a los estudios se ha encontrado hasta en un 17.3% de los pacientes diabéticos (19)

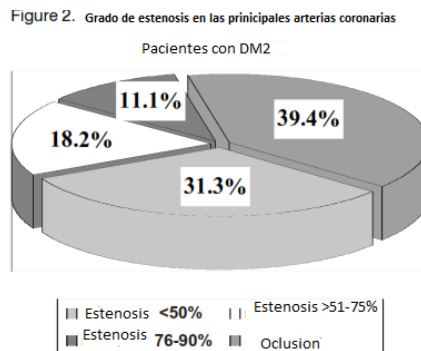


Figura B. **Grado de estenosis de las principales arterias coronarias.** Tomado de A, Efimov , L Sokolova. Diabetes Mellitus and coronary heart disease.2001.

La presencia de enfermedad de tronco coronario izquierdo se ha encontrado hasta en 3.2 % de los pacientes diabéticos. (20)

Así mismo se ha demostrado un aumento de la circulación coronaria colateral , la cual ha demostrado ser una fuente adicional de flujo sanguíneo para el miocardio en caso de obstrucciones severas y contribuir a la prevención de isquemia cardiaca, de hecho se ha demostrado que hasta un 10.3 % de los pacientes con diabetes mellitus presenta circulación colateral. Al mismo tiempo se ha observado que la velocidad del flujo en los vasos colaterales es mucho más lenta en los pacientes diabéticos respecto a los pacientes con enfermedad coronaria pero sin diabetes mellitus. (20)

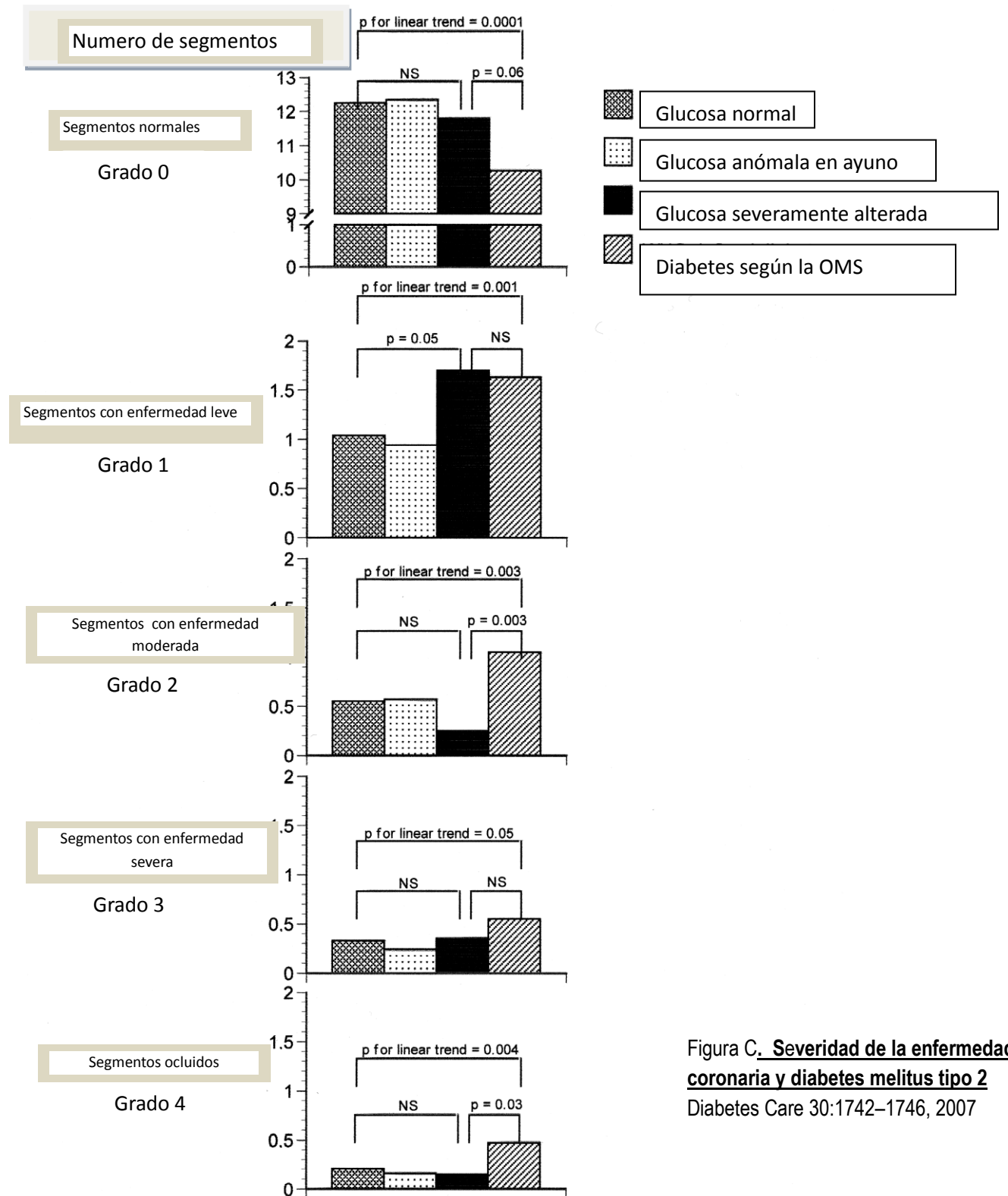


Figura C. **Severidad de la enfermedad coronaria y diabetes melitus tipo 2**
Diabetes Care 30:1742-1746, 2007

Si bien hasta el momento hemos mencionado las alteraciones en la macrocirculación, la afectación por la diabetes mellitus también presenta alteraciones en la microcirculación, siendo una de las afecciones más frecuentes los vasos retinianos.

La retinopatía diabética es el trastorno más característico de la microangiopatía diabética y parece correlacionarse con el compromiso de la circulación arterial periférica (21)

El tiempo de Duración de la Diabetes es el principal factor de riesgo, en donde la aparición de la Retinopatía Diabética estrechamente relacionada a éste. Después de 15 años de Diabetes, el 97.5% de los pacientes con Diabetes tipo I y el 77.8% de los pacientes con Diabetes tipo II, padecen algún grado de Retinopatía Diabética. (22)

El control metabólico es de crucial importancia para prevenir la aparición o disminuir la progresión de la Retinopatía diabética. Según el DCCT, el control intensivo de la glicemia reduce el riesgo de desarrollar Retinopatía Diabética en un 76%, y retarda su progresión en un 54%. (22)

La retinopatía diabética se clasifica en dos grandes grupos de acuerdo al ETDRS: una etapa temprana o retinopatía no diabética no proliferativa y una avanzada o retinopatía proliferativa. La retinopatía no proliferativa se subdivide a su vez en leve, moderada, severa y muy severa. La retinopatía diabética proliferativa se divide en temprana, de alto riesgo y avanzada. (23)

Los cambios que se produce en la retinopatía no proliferativa esta limitados a la retina. Los elementos característicos que se pueden apreciar al examen oftalmoscópico comprenden microaneurismas, hemorragias intraretinales en forma de manchas, edema de retina, exudados céreos, dilataciones venosas que pueden adoptar la forma de rosarios venosos. De estas alteraciones las hemorragias intraretinales, los exudados céreos, las manchas algodinosas y las dilataciones venosas en cuanto a mayor numero mayor severidad y peor pronostico. Según el ETDRS los pacientes con retinopatía no proliferativa severa tienen un 15% de posibilidades de progresar a retinopatía proliferativa de alto riesgo en 1 año y los que padecen retinopatía no proliferativa muy severa tienen un riesgo de hasta 45% de progresar a retinopatía diabética proliferativa de alto riesgo en 1 año. (24)

En cuanto a la retinopatía diabética proliferativa la isquemia progresiva que se produce en la retinopatía diabética debido al cierre capilar tiene como consecuencia la formación de neovasos los cuales junto a un tejido fibroso que lo acompañan proliferan más allá de la retina. Es lo que se denomina proliferación extraretinal. Los neovasos se observan con más frecuencia en el nervio óptico o cercano a las arcadas vasculares (25)

La progresión de la neo vascularización aumenta el riesgo de hemorragias preretinales o vítreas. En etapas más avanzadas, esta proliferación fibro-vascular, que se ha anclado en el humor vítreo, puede favorecer a la tracción de la retina produciendo un desprendimiento de retina traccional. La presencia de un Desprendimiento de Retina crónico en pacientes con retinopatía no proliferativa es

un factor de riesgo para la neo vascularización del iris y para el Glaucoma neo vascular secundario, cuyo pronóstico es muy sombrío (26) (27)

La retinopatía no proliferativa evoluciona en tres etapas de menor a mayor severidad: temprana, de alto riesgo y avanzada. Esto está dado por la ubicación y extensión de los neovasos, la presencia o ausencia de hemorragia vítrea y la presencia o ausencia de desprendimiento de retina con compromiso de la fovea. (28)

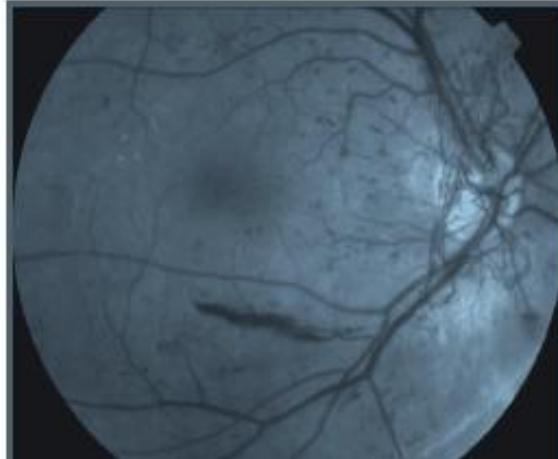


Figura D. **Fotografía que muestra gran cantidad de vasos de neoformación que indican presencia de retinopatía diabética.** Tomado de Pinies JA. .Retinografía con cámara no midriática 2005

Existen diversas técnicas para valorar el grado y severidad de la retinopatía diabética entre ellas se encuentran la oftalmoscopia directa e indirecta, la fotografía retiniana no estereoscópica y la fotografía estereoscópica. Sin embargo la prueba mas utilizada en el diagnostico es la oftalmoscopia directa su sensibilidad es alta de hasta el 90%, su especificidad es baja del 59%, esto considerando que existe variabilidad interobservador con lo cual desciende hasta el 50% (29)

Es importante mencionar que el tamizaje debe realizarse una vez hecho el diagnostico de diabetes en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mientras que en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 a los 5 años de realizado el diagnostico. (30)

TABLA I. Evaluación oftalmológica

<i>Pacientes</i>	<i>Primera exploración</i>	<i>Seguimiento*</i>
DM tipo 1	Entre los 3-5 años del diagnóstico	Anualmente
DM tipo 2	Al diagnóstico	Anualmente
Embarazo en DM tipo 1	Antes de la concepción y durante el 1 ^{er} trimestre	A criterio del médico dependiendo del resultado del 1 ^{er} trimestre

*La aparición de lesiones requiere seguimientos más frecuentes.

Figura E. **Evaluación oftalmológica.** Tomado de Tomado de Pinies JA. .Retinografía con cámara no midriática 2005

El estudio ARIC mostro que la presencia de signos de retinopatía diabética se asocio a un riesgo 2 veces mayor de enfermedad coronaria e infarto del miocardio, 3 veces mas riesgo de enfermedad coronaria fatal y hasta cuatro veces mas riesgo de falla cardiaca independientemente de la duración de la diabetes mellitus, el control glicémico, el tabaquismo y otros factores de riesgo cardiovascular. El riesgo de la asociación de retinopatía diabética con la presencia de insuficiencia cardiaca se ha estimado cerca del 30% en pacientes con diabetes mellitus sin historia de infarto del miocardio previo. En dicho estudio se demostró la asociación con un riesgo cardiovascular mayor pero no se determino con precisión la asociación con severidad y/o extensión de la enfermedad coronaria. (31)(32)

Estudios radiológicos e histológicos han mostrado que los pacientes con retinopatía diabética son más propensos a presentar alteraciones arteriolares a nivel de miocardio, defectos de perfusión, pobre reserva coronaria y disminución de colaterales que aquellos pacientes sin retinopatía. (33)

La presencia de retinopatía a su vez se relaciona con calcificación coronaria así como enfermedad coronaria más difusa (34).

JUSTIFICACION

La diabetes mellitus es una de las enfermedades de mayor prevalencia tanto en México como en el mundo, tan solo en 2010 represento en el país el 14.7% del total de defunciones.

En la actualidad de acuerdo a la Federación Mexicana de Diabetes (FMD por sus siglas), la diabetes afecta a 9 millones de personas, siendo considerada la primera causa de mortalidad en la población femenina y la segunda en la población masculina, siendo solo superada en este rubro por la cardiopatía isquémica. Aun que en realidad, en la actualidad se considera a la diabetes como una enfermedad cardiovascular.

La presencia de signos de retinopatía diabética se ha asociado a un mayor riesgo (hasta 2 veces mayor) de enfermedad coronaria e infarto del miocardio, 3 veces más riesgo de enfermedad coronaria fatal y hasta cuatro veces más riesgo de falla cardiaca independientemente de la duración de la diabetes mellitus

Así pues, el conocer el grado de retinopatía diabética podría identificar a aquellos pacientes que presenten mayor posibilidad de enfermedad ateromatosa coronaria más avanzada, enfermedad de múltiples vasos, o bien, mayor severidad de la misma.

El propósito de nuestro estudio es establecer la asociación entre el grado de retinopatía diabética y la severidad de la enfermedad coronaria en pacientes diabéticos tipo 2 cateterizados en nuestra unidad hospitalaria, ya que los únicos estudios realizados para valorar esta asociación están hechos en otras poblaciones como los turcos, no hay registros acerca de esta información en la población mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Considerando los antecedentes ya descritos y la estrecha relación entre la retinopatía diabética con la presencia de enfermedad coronaria se plantea la siguiente pregunta:

¿Existe asociación entre la retinopatía diabética con la severidad de la enfermedad ateromatosa coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica?

HIPOTESIS

NULA

La retinopatía diabética no se asocia con la severidad y numero de vasos coronarios afectados en pacientes con cardiopatía isquémica.

ALTERNA

La retinopatía diabética se asocia con la severidad y numero de vasos coronarios afectados en pacientes con cardiopatía isquémica.

OBJETIVOS

General

Determinar si la retinopatía diabética se asocia con la severidad de la enfermedad ateromatosa coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica.

Particulares:

- a) Comparar el número de vasos afectados y su asociación con presencia de diabetes mellitus tipo 2.
- b) Comparar el tiempo de evolución de la diabetes mellitus 2 con la presencia o ausencia de la retinopatía diabética

DISEÑO

Estudio transversal y analítico.

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSO DE TRABAJO

El universo de trabajo fueron pacientes diabéticos que ingresaron a la UMAE del Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, con diagnóstico de cardiopatía isquémica aguda y crónica

Población de estudio:

Se consideró un muestreo no aleatorio, de casos consecutivos, que ingresaron con diagnóstico de cardiopatía isquémica y diagnóstico de diabetes mellitus los cuales fueron sometidos a cateterismo cardiaco y que cumplieron los siguientes criterios de inclusión.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus de acuerdo a los criterios internacionales:
 - Glucosa en ayuno > 126 mg/dl
 - Glucosa plasmática causal mas síntomas clásicos > 200 mg/ dl
 - Glucosa > 200 mg / dl dos 2 horas después de la carga de glucosa oral de 75 g
 - Tratamiento previo con hipoglucemiantes orales o insulina
- Pacientes con cuadro compatible con cardiopatía isquémica
 - Se incluyeron pacientes con SICA con o sin elevación de ST cuyos criterios diagnóstico establecidos por la AHA/ACC próximos a su egreso hospitalario.

- Pacientes con cardiopatía isquémica crónica aquellos con antecedentes de ángor estable y/o prueba inductora de isquemia positiva que ingresaron al hospital para realización el estudio angiográfico y próximos a su egreso.
- Realización de coronariografía diagnóstica
- Previa firma de consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes en los cuales no se pudo evaluar tipo de retinopatía por presencia de cataratas, cuerpos extraños, pacientes con diagnóstico ya establecido de glaucoma de ángulo estrecho o tendencia a glaucoma

DETERMINACION DEL TAMAÑO MUESTRA

Se calculó para diferencia de proporciones del grado de severidad de enfermedad arterial coronaria en pacientes con retinopatía diabética (63.7%) en comparación con aquellos sin retinopatía (22.1%) (17), con un valor de delta de 0.41, poder de la prueba de 0.80 (1- β) IC 95%. Se considera que se requerían 34 pacientes por grupo, más 10 pacientes por cada variable confusora, se reclutarán 44 pacientes por grupo.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES DE ESTUDIO

Definición de variables de estudio

Enfermedad arterial coronaria

Definición conceptual: concepto anatómico que describe la presencia de placas ateromatosas en la luz de las arterias coronarias epicárdicas que condición disminución de flujo sanguíneo y oxígeno al corazón.

Se considera como significativa la obstrucción de arterias epicárdicas mayor de 75% o la presencia de lesión en tronco coronario izquierdo mayor 50%.

Definición operacional: Se considerara la severidad de la enfermedad de acuerdo al número de vasos afectados: uno, dos o tres vasos enfermos y el involucro del troco de la coronaria izquierda (TCI)

Tipo de variable: Cualitativa, ordinal

Escala de medición:

- I. Únicamente un vaso primario coronario epicárdico afectado.
- II. 2 vasos primarios coronarios epicárdicos afectados.
- III. 3 vasos primarios coronarios epicárdicos afectados.
- IV. Afectación de tronco coronario izquierdo.

Retinopatía diabética

Definición conceptual: Microangiopatía que afecta a los pequeños vasos retinianos: arteriolas, capilares y vénulas pre capilares retinianas. Los vasos más grandes retinianos también pueden verse afectados **A. Sin Retinopatía Diabética:** diabetes mellitus sin lesiones oftalmoscópicas. **B. Retinopatía Diabética no Proliferativa:** Se caracteriza por la presencia de microaneurismas, hemorragias intrarretiniales, exudados céreos o dilataciones venosas en forma de rosarios. **Retinopatía Diabética Proliferativa:** Se caracteriza por la neo formación de vasos, así como, la presencia de hemorragias preretinales o vítreas.

Definición operacional: Se valoró el grado de retinopatía mediante la realización de oftalmoscopia directa evaluada por oftalmólogo y previa dilatación pupilar, dentro del primer mes de la realización del estudio angiografico.

Tipo de variable: cualitativa, nominal

Escala de medición: I) sin retinopatía, II) con retinopatía

Variables confusoras:

Retinopatía hipertensiva

Definición conceptual: Enfermedad caracterizada por la degeneración retiniana a causa de hipertensión arterial. Estas alteraciones están estrechamente vinculadas con las cifras de presión diastólica, el tiempo de duración de la hipertensión arterial, la rapidez y severidad del aumento en cifras de tensión arterial y la edad de los vasos en los que recae el fenómeno hipertensivo. Se clasifica en 4 tipos de acuerdo a la severidad. **Grado I.** Estrechamiento arteriolar, traduce la actividad de la hipertensión. **Grado II** se caracteriza por la presencia de hilos de plata y traduce cronicidad del proceso hipertensivo. **Grado III** se caracteriza por la presencia de exudados algodonosos y hemorragias en retina, traduciendo hipertensión grave o maligna. **Grado IV** .Edema de papila.

Definición operacional: se tomará únicamente en consideración si los datos a la evaluación mediante oftalmoscopia directa sugiere o no la presencia de retinopatía hipertensiva

Tipo variable: Cualitativa, nominal

Escala de medición

- I. Ausente
- II. Presente

MATERIAL Y MÉTODOS

PROCEDIMIENTOS:

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, que cuenten con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, que cumplan con los criterios de selección. El tiempo entre la realización de cateterismo cardiaco y realización de oftalmoscopia no deberá exceder mas 4 semanas.

Se tomaron del expediente clínico los datos demográficos de los pacientes, así como, los niveles de colesterol total, triglicéridos, niveles de HDL, LDL y VLDL, electrocardiograma de 12 derivaciones y de esa manera valorar repercusión general.

Así mismo, se tomo en cuenta la modalidad del tratamiento para la diabetes mellitus ya sea hipoglucemiantes orales, insulina o ambos.

Angiografía coronaria

Se revisaron las cineangiografías por parte de 1 hemodinamista diferente al que realizo el estudio y se valoraran

Numero de vasos afectados. Se considera estenosis significativa una reducción luminal mayor o igual al 50% en alguna de las arterias coronarias epicárdicas o en el tronco coronario izquierdo. El grado de estenosis esta definido por la mayor reducción de diámetro luminal comparado con un segmento normal de referencia (10mm proximales o distales a la obstrucción) y será determinado de manera porcentual.

Detección de la retinopatía diabética

Se realizó oftalmoscopia directa a todos los pacientes previa firma de consentimiento informado y previa dilatación pupilar mediante el empleo de gotas de fenilefrina/tropicamida, con apoyo de oftalmología. La presencia de retinopatía se clasificó de acuerdo a 2 grupos: Grupo I: sin retinopatía Grupo II: con retinopatía.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva con medias +- desviación estándar para las variables cuantitativas continuas (o en caso necesario con mediana y rango intercuartílico), las variables cualitativas con frecuencia absoluta y porcentaje. El análisis bivariado será con prueba t de Student para grupos independientes y con X^2 (o prueba exacta de Fisher en caso necesario). Las pruebas de hipótesis se realizaron con valor de alfa 0.05.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de investigación fue sometido a evaluación para su aceptación por el Comité de Ética e Investigación del Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El presente estudio se realizó en todos los pacientes que cumplieron estrictamente con los criterios de inclusión, estables, con tratamiento anti isquémico óptimo definido, se valoró la cineangiografía con el servicio de hemodinamia y de esta manera se identificó la severidad de la enfermedad coronaria.

La oftalmoscopia directa se realizó previo al egreso del paciente con apoyo del servicio de oftalmología, en nuestro hospital, éste es un estudio que se realiza de manera habitual en pacientes en los cuales se ha diagnosticado diabetes mellitus, con el cual se puede determinar el grado de afectación a la circulación retiniana, por lo que se consideró que no establecía un riesgo mayor al habitual. Además, generalmente el estudio se realiza con apoyo con tropicamida/clorhidrato de fenilefrina el cual es un fármaco empleado para producir dilatación pupilar con lo cual permite adecuada valoración del fondo de ojo, es de inicio rápido y acción corta, útil para el estudio de refracción de oftalmoscopia y fotografía retiniana ciliar, alcanzando su máxima acción a los 20 minutos. Los efectos adversos de éste fármaco son poco frecuentes y de esto se pueden presentar la irritación local, visión borrosa o cefalea, sin embargo, estas reacciones que no requiere tratamiento especial debido a su muy corta duración, lo cual hace que su resolución se pronta. De cualquier forma se solicitó a los pacientes firmaron consentimiento previa información para su ingreso al estudio.

El presente estudio y los procedimientos propuestos se realizaron de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud así como con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 25 pacientes, con enfermedad coronaria aguda y crónica del Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional SXXI. Se distribuyeron en 2 grupos : Grupo I sin retinopatía diabética y grupo II con retinopatía diabética.

La edad promedio fue de 58 años en el grupo I, mientras que la edad de los pacientes en el grupo II fue de 69 años ($p < 0.01$). En ambos grupos la mayoría fueron hombres (93 vs 60%) del grupo 1 y grupo 2 ($p = ns$), Ver **Tabla 1**.

En ambos grupos se documento la incidencia de hipertensión arterial sistémica como enfermedad concomitante (60 vs 70%), y se documento habito tabáquico en ambos grupos aunque en porcentaje bajo (30 vs 20%), sin presentar diferencias significativas entre ambos grupos. Ver **Tabla 1**.

El síntoma principal que motivó su ingreso fue la angina en ambos grupos presentándose hasta en 7 pacientes del grupo I (46%), mientras que en el grupo II se presentó en 4 (40%), el hecho de que el grupo II hubieran menos pacientes con angina pudiera estar en relación al tiempo de duración de la diabetes mellitus y las presentaciones atípicas. El segundo motivo de ingreso lo constituyo la disnea que se presento en 5 pacientes del grupo I (33%) mientras que en el grupo II se presento en 6 pacientes (60%) esto como se había mencionado previamente pudiese haberse presentado con mayor frecuencia en aquellos con enfermedad mas severa y mayor tiempo de evolución de la diabetes mellitus como equivalentes anginoso. Por ultimo la modalidad menos frecuente fue el sincope que correspondió al 13% de los pacientes del grupo I, no se presento sincope en el grupo II. Ver **Tabla 1**

De los 25 pacientes incluidos en nuestro estudio, 21 pacientes ingresaron por síndrome isquémico coronario agudo, quedando incluidos en el grupo I un total de 13 pacientes, mientras que el grupo II se incluyeron 8 pacientes. La forma mas frecuente de presentación al ingreso en el grupo I lo constituyo el síndrome isquémico coronario agudo con elevación del segmento ST en 8 pacientes (61%), seguido por la angina inestable en 4 pacientes (31%) y únicamente solamente se registro un

ingreso por síndrome isquémico coronario agudo sin elevación del segmento ST (8%). Dentro del grupo II se presentaron 3 pacientes (37.5%) se presentaron con síndrome isquémico coronario agudo con elevación del segmento ST, otros 3 pacientes (37.5%) por angina inestable y únicamente 2 pacientes (25%) ingresaron por síndrome isquémico coronario sin elevación del segmento ST.

En el análisis con prueba de exacta de Fisher para evaluar la forma de presentación en ambos grupos no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Ver **Tabla 1**

Solo se incluyeron 4 pacientes con enfermedad coronaria isquémica crónica, de los cuales 2 se incluyeron en el grupo I y 2 en el grupo II, sin encontrar diferencias significativas. **Tabla 1**

Los valores de lípidos tanto de HDL, LDL y VLDL fueron similares en ambos grupos. Los niveles séricos de urea fue de 33 mg/dl en el grupo I y de 49 mg/dl en el grupo II siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.01$) lo cual si bien no es el gold estándar para evaluar función renal, nos permite estimar que existe cierto grado de microangiopatía en este caso con afección renal. **Tabla 2.**

Del total de la muestra (25 pacientes) se observó que la mayor proporción de pacientes se encontraba con enfermedad de un solo vaso primario en 9 pacientes (36%), en 8 (32%) se observó enfermedad de dos vasos primarios y solo en 6 pacientes (24%) se documentó enfermedad trivascular. Llamó la atención que en 2 de los pacientes (8%) no se demostró enfermedad coronaria lo cual pudiera estar en relación a enfermedad microvascular y/o flujo lento pancoronario. Ver **Figura 1**

En cuanto a la valoración de la retinopatía diabética podemos confirmar que no se presentó en 15 pacientes lo que corresponde al 60% del total de la muestra (grupo I) mientras que se documentó en 10 pacientes que corresponden al 40% restante (grupo 2), siendo la forma de presentación más común la forma no proliferativa en 9 pacientes (36%) y únicamente 1 paciente (4%) presentó retinopatía proliferativa. Ver **Figura 2.**

Debido a que la mayor parte de los pacientes presentaban como factor de riesgo cardiovascular la hipertensión arterial sistémica, esta también se consideró como variable dentro del estudio, además de que ambos tipos de retinopatías no son mutuamente excluyentes. De acuerdo a nuestro estudio solo se presentó en 3 pacientes (12%). Ver **Figura 3.**

De acuerdo a un subanálisis para valorar la asociación entre retinopatía diabética y la enfermedad coronaria se encontraron los siguientes hallazgos de los 15 pacientes que conformaron el grupo I se encontró que 10 se encontraban con enfermedad de 0-1 vasos (67%), 3 se encontraron con enfermedad de dos vasos coronarios (20%) y únicamente 2 pacientes presentaron enfermedad trivascular. Ver **Figura 4.**

Dentro del grupo II se encontró que 5 pacientes presentaron enfermedad de dos vasos coronarios (50%), 4 presentaron enfermedad trivascular (40%) y únicamente un paciente (10%) presentó enfermedad de 0-1 vasos. Ver **Figura 5**

Con lo anterior concluimos que en el grupo I hubo menor severidad de la enfermedad coronaria (0-1 vasos), mientras que aquellos enfermos del grupo II presentaron mayor severidad de la enfermedad coronaria lo cual se consideró estadísticamente significativo por prueba de Fisher ($p < 0.001$). Ver **Figura 6**.

El tiempo de evolución de la diabetes mellitus también juega un papel importante ya que se observó que el grupo II presentaba un mayor tiempo de evolución de la diabetes mellitus respecto al grupo I. Se consideró estadísticamente significativo por U Mann Whitney ($p = 0.001$). Ver **Figura 7**.

DISCUSIÓN

La importancia de la disfunción microvascular en la cardiopatía coronaria esta cobrado cada vez más fuerza. Se sabe poco sobre este aspecto de la cardiopatía coronaria esto debido principalmente a las dificultades para poder estudiar la microcirculación coronaria directamente. (33)

La retina es el único sitio donde se pueden obtener imágenes de los capilares directamente, lo cual nos permite estudiar in vivo la estructura y patología de la microcirculación, así como detectar cambios microvasculares relacionados con el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Los datos obtenidos del estudio Framingham y el estudio del ojo realizado hace 2 décadas sugieren que los signos de retinopatía pueden reflejar la presencia de microangiopatía generalizada que afecta el miocardio en pacientes con diabetes mellitus. (33)

Esta hipótesis es apoyada por estudios recientes basados en realización de oftalmoscopia directa en donde se encontró una relación entre signos de retinopatía y cambios isquémicos en la onda T en el electrocardiograma de superficie, así mismo se ha observado que existe correlación el grado de estenosis coronaria documentada por angiografía.

Estudios epidemiológicos recientes en los cuales se ha realizado oftalmoscopia directa para valorar el grado de retinopatía han aportado suficiente evidencia que apoya las observaciones previas. Ahora sabemos que la presencia de signos de retinopatía diabética está asociada con incremento del riesgo no solo de enfermedad arterial coronaria sino con una de sus más temidas complicaciones la insuficiencia cardiaca congestiva.

El estudio de Riesgo de Aterosclerosis en Comunidades (ARIC por sus siglas en inglés) fue uno de los primeros estudios realizados en Estados Unidos , con una cohorte de mas de 10 000 pacientes en donde se realizaron mediciones del calibre arteriolar y venular y en donde se documentó que la disminución del calibre de las arteriolas predice el riesgo de eventos cardiovasculares a los 3 años de seguimiento, solo cabe destacar que esta asociación solo fue observadas en mujeres , no así en el genero masculino. Debido a que los resultados no fueron de todo claros, se llevo a cabo The Blue Mountains Eye Study el cual se enrolaron 3564 pacientes y entre los hallazgos relevantes se encontró que la presencia de dilatación venular predice riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular tanto en hombres como en mujeres a 9 años de seguimiento en pacientes sin historia cardiovascular, mientras que la presencia de disminución del calibre arteriolar se ha correlacionado con riesgo de muerte por causa cardiovascular únicamente en mujeres.(34)

De acuerdo al estudio ARIC demostró que la presencia de retinopatía diabética se asocia con dos veces mas riesgo de enfermedad cardiovascular (incluido el infarto agudo del miocardio), tres veces

mas riesgo de enfermedad coronaria fatal independientemente de la duración de la diabetes mellitus, el control de la glucosa o la asociación de otros factores de riesgo cardiovascular.(34)

Norgaz et al realizaron un estudio en 69 pacientes para valorar la presencia de retinopatía diabética y enfermedad arterial coronaria, encontrando que 45% de los pacientes (n=31) presentaban retinopatía diabética, mientras que el 55% restante (n= 38) permanecían sin retinopatía. Esto es equiparable a los resultados de nuestro estudio en donde el 60% de los pacientes (n = 15) no presentaban datos de retinopatía diabética y el 40% restante (n = 10) presentaban datos de retinopatía diabética. (35)

Norgaz et al demostraron que aquellos pacientes con retinopatía diabética presentan mayor extensión así como severidad de la enfermedad coronaria en comparación con aquellos pacientes que no la presentan. Así mismo demostraron que en 14 pacientes (36%) los cuales ingresaron por cuadro de síndrome isquémico coronario agudo no presentaron enfermedad coronaria ni tampoco datos en relación a retinopatía diabética, mientras que solo 2 pacientes con retinopatía diabética presentaron angiografías normales. Nuestros resultados arrojaron que aquellos pacientes con enfermedad de 0-1 vasos se encuentran sin datos de retinopatía diabética (n = 10) , mientras que aquellos en donde la afectación coronaria fue mayor (2- 3 vasos) solamente en 2 pacientes no se documentó retinopatía diabética mediante oftalmoscopia mientras que en 9 pacientes se documentaron desde grados de retinopatía no proliferativa hasta proliferativa esto último se considero estadísticamente significativo por prueba de Fisher $p > 0.001$.

Así mismo en el estudio de Norgaz et al que la presencia de retinopatía diabética, el grado de retinopatía así como la duración de la diabetes mellitus se correlacionan con la severidad de la enfermedad coronaria, nuestros hallazgos se confirman plenamente esta hipótesis ya que se observó que los pacientes que presentan retinopatía presenta un mayor tiempo de evolución respecto a los que no la tienen $p = > 0.001$ (Se utilizo prueba de U de Mann Whitney) en donde aquellos pacientes con retinopatía diabética presentaban un tiempo de evolución promedio de 16 años , mientras aquellos sin retinopatía presentaban una evolución promedio de 6 años.(35)

Dentro de las limitaciones del estudio consideramos el tamaño de la muestra.

Se necesitan realizar más estudios para fortalecer dicha hipótesis y para que en un futuro se puedan incorporar como complemento la presencia de retinopatía diabética los algoritmos tradicionales como el de Framingham y considerarla como un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular.

CONCLUSIONES

La retinopatía diabética proliferativa y no proliferativa se asocia con mayor severidad de la enfermedad coronaria, así mismo, la presencia de retinopatía diabética muestra una relación directa con el tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2.

Tabla 1. Características demográficas basales de los 2 grupos de estudio.

	Sin retinopatía (n=15)	Con retinopatía (n=10)	Valor p
Edad, años*	58 (47-81)	69 (56-86)	0.01
Hombres	14 (93)	6 (60)	ns
Diabetes	15 (100)	15 (100)	ns
Hipertensión	9 (60)	7 (70)	ns
Tabaquismo	5 (33)	2 (20)	ns
Dislipidemia	7(46)	8 (80)	ns
Infarto previo	2 (13)	----	ns
Evento vascular cerebral	---	----	---
Síntomas			
Angina	7 (46)	5 (50)	ns
Disnea	5 (33)	4 (40)	ns
Sincope	2 (13)	----	ns
Presentación			
Angina inestable	4 (26)	3 (30)	ns
IAMSEST	1 (6)	2 (20)	ns
IAMCEST	8 (53)	3 (30)	ns
Angina estable	2(20)	2(20)	ns

Los valores con distribución no normal se muestran como mediana (mínimo-máximo) y las variables cualitativas como n (%).IAMSEST: infarto del miocardio sin elevación del segmento ST; IAMCEST: infarto del miocardio con elevación del segmento ST. * U Mann Whitney. Las variables cualitativas se analizaron con la prueba de chi cuadrada o exacto de Fisher según el caso.

TABLA 2. Perfil bioquímico basal de los dos grupos de estudio

	Sin retinopatía (n=15)	Con retinopatía (n=10)	Valor p
Valores de lípidos, mg/dl			
HDL	36 (25-51)	34 (25-53)	ns
LDL	92 (47-141)	88 (34-124)	ns
VLDL	45 (24-135)	37 (19-98)	ns
Glucosa, mg/dl	145 (98-261)	149 (95-296)	ns
Urea, mg/dl	33 (25-60)	49 (25-119)	0.01
Creatinina, mg/dl	1.0 (0.7-1.4)	1.1 (0.7-4.8)	ns

Los valores con distribución no normal se muestran como mediana (mínimo-máximo). HDL indica lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad. (U Mann Withney).



Figura 1. Presencia de enfermedad arterial coronaria. Se observa que la mayor proporción de los pacientes se encuentra con enfermedad de un solo vaso y que el 24% del total de los pacientes fue documentada enfermedad trivascular, llama la atención que en un 8% no se documentó enfermedad coronaria lo cual podría estar en relación a enfermedad únicamente microvascular y/o flujo lento pancoronario.

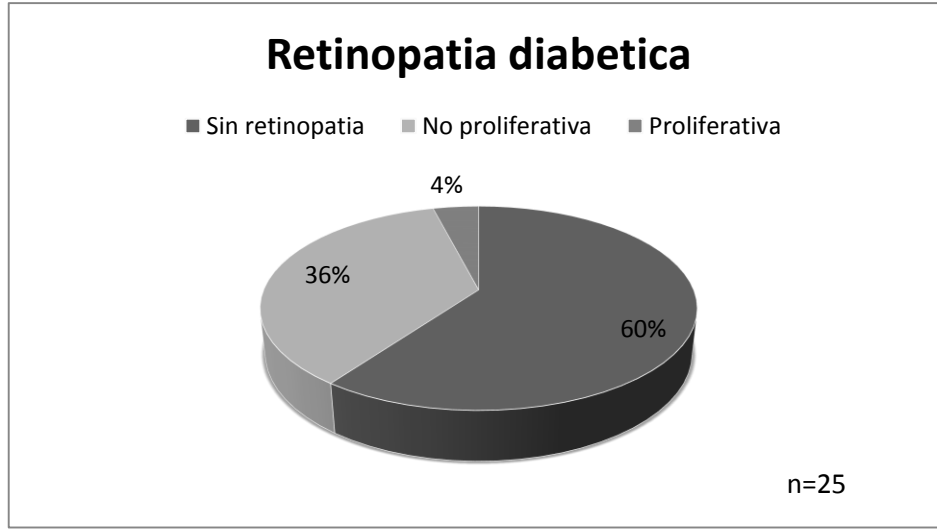


Figura 2. Presencia de retinopatía diabética. La mayoría de los pacientes se encontraban sin retinopatía diabética al momento del síndrome isquémico coronario agudo y solo un 4% de los mismos presentaban retinopatía proliferativa. Esto se correlaciona directamente con los años de evolución de la diabetes mellitus.

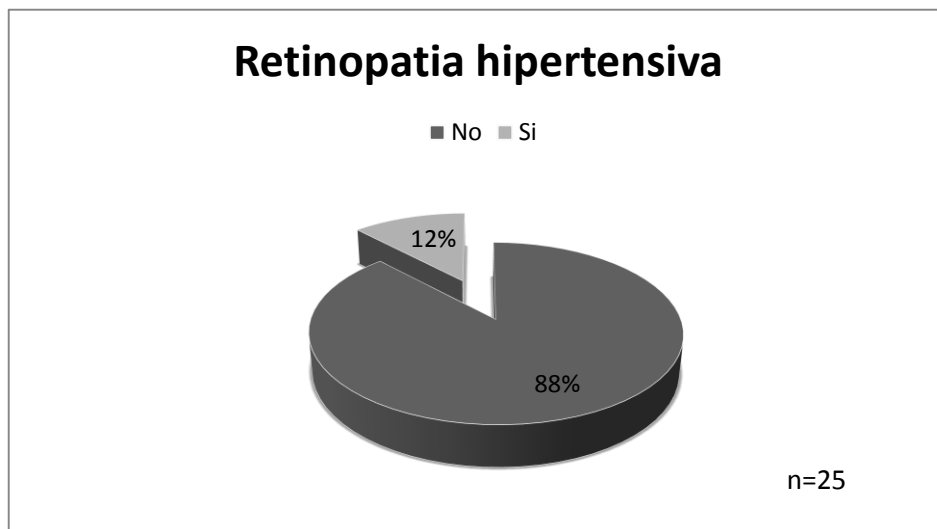


Figura 3. Presencia de retinopatía hipertensiva. Se observó que en un 12% de los pacientes que presentaron síndrome isquémico coronario agudo presentaban de manera simultánea retinopatía hipertensiva, lo cual confirma que ambas retinopatías no son mutuamente excluyente



Figura 4. Se observó que la mayoría de los pacientes se encontraban con enfermedad de 0-1 vasos al momento de su ingreso (67%) y solamente en 13 % presentaba enfermedad trivascular.



Figura 5. Se observó que el 50% de los pacientes se encontraban con enfermedad de al menos 2 vasos coronarios, y tal como era esperado la presencia de enfermedad 1 vaso fue solo de un 10%.

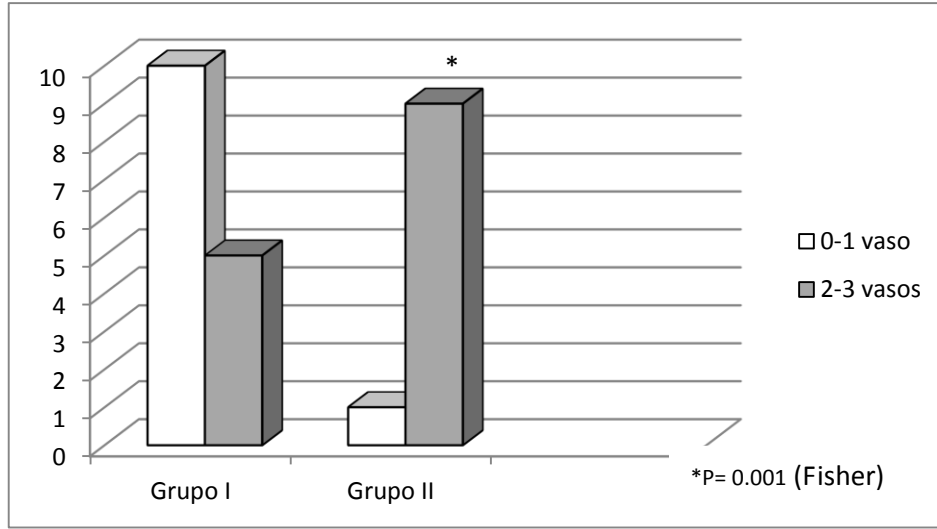


Figura 5. La presencia enfermedad de 0-1 vasos se asoció a ausencia de retinopatía (grupo I)mientras que aquellos en donde la afectación coronaria fue mayor (2-3 vasos) se asoció a retinopatía diabética último se considero estadísticamente significativo por prueba de Fisher ($p < 0.001$). **Figura 6.**

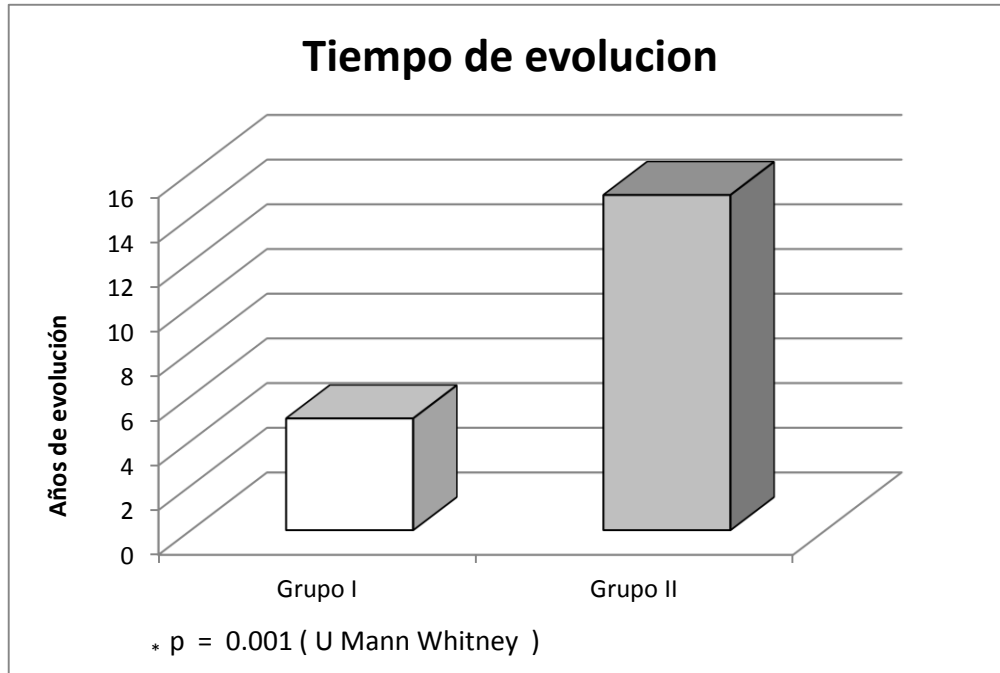


Figura 6 .Tiempo de evolución de la diabetes mellitus de acuerdo a la presencia de retinopatía diabética (proliferativa y no proliferativa.) Se puede observar que los pacientes que presentan retinopatía presenta un mayor tiempo de evolución respecto a los que no la tienen (Se utilizo prueba de U de Mann Whitney).

BIBLIOGRAFIA

- 1.** Libby P, Bonow R, Mann D et al. Capitulo 43: Diabetes Mellitus , síndrome metabólico y enfermedad vascular aterosclerótica.. Braunwald's Heart Disease. 8a edición. Elsevier Saunders. 2009; 1093-1105.
- 2.** Encuesta Nacional de Salud 2006.
- 3.** Egede LE, Dagogo Jack S: Epidemiology of type 2 diabetes. Focus on ethnic minorities. Med Clin North Am 89: viii, 2005
- 4.** Gu K, Cowie CC, Harris MI: Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. JAMA 281:1291, 1999.
- 5.** Lusher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F: Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part II. Circulation 108: 1655, 2003.
- 6.** Lusher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F: Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part I. Circulation 108: 1527, 2003.
- 7.** Itani SI, Ruderman NB, Boden G: Lipid- induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C and I κ B. Diabetes 51: 2005, 2002.
- 8.** Vinik AI, Bril V, Kempner P et al: Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the protein kinase C beta- inhibitor ruboxistaurin mesylate during a 1 year, randomized, placebo-controlled, double blind clinical trial. Clin Ther 27: 1164, 2005.
- 9.** PKC- DRS2 Group: Effect of ruboxistaurin on visual loss in patient with diabetic retinopathy. Ophthalmology 113: 2221, 2006
- 10.** Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB et al: Inhibition of protein kinase C beta prevents impaired endothelium-dependent vasodilation caused by hyperglycemia in humans. Circ Res 90: 10, 2002.
- 11.** Asagami T, Abbasi F, Stuelinger M et al: Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentration in patients with type 2 diabetes. Metabolism 51: 843, 2002
- 12.** Wendt T, Bucciarelli L, Qu W et al: Receptor for advanced glycation endproduct (RAGE) and vascular inflammation: Insights into the pathogenesis of macrovascular complications in diabetes. Curr Atheroscler Rep 4: 228, 2002

- 13.** Ceriello A: Oxidative stress and diabetes- associated complications. *Endocr Pract* 12 (Suppl 19:60, 2006
- 14.** Fleischhacker E, Ensenabalu VE, Spitaler M et al: Human diabetes is associated with hiperreactivity of vascular smooth muscle cells due to altered subcellular Ca distribution diabetes 48: 1323 , 1999.
- 15.** Sudic D, Razmara M, Forslund M et al: High glucose levels enhance platelet activation: Involvement of multiple mechanisms . *Br J Haematol* 133: 315, 2006.
- 16.** Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA et al: Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 26: 417, 2006.
- 17.** Eckel RH , Wassef M, Chait A et al: Prevention Conference VI: Diabetes and cardiovascular Disease : Writing Group II. Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation* 105:e138, 2002.
- 18.** Yonekura H, Yamamoto H. Possible participation of advanced glycation end products and their receptor system in the development of diabetic vascular complications. *NipponYakurigaku Zasshi* 2003; 121: 49-55.
- 19.** Efimov A, Sokolova L, Solokov M. Diabetes Mellitus and coronary heart disease. *Diabetologia croatoica* .2001.
- 20.** Ilija R, Carmel S, Cafri C. Coronary collaterals in patients with normal and impaired left ventricular systolic function. *Int J Cardiol* 1998 63:151-153.
- 21.** 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. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- 22.** The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287: 2563-2569.
- 23.** Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98:823-33
- 24.** Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98:766-85.
- 25.** Progression of Retinopathy with Intensive versus Conventional Treatment in the Diabetes Control and complications Trial. *Ophthalmology* 1995;102:647-661

- 26.** Piniés, J. A. Retinografía con cámara no midriática. *Av Diabetol* 2005; 21: 217-221
- 27.** Nguyen TT, Wong TY. Retinal vascular manifestations of metabolic disorders. *Trends Endocrinol Metab.* 2006; 17:262–8.
- 28.** Ikram MK, Janssen JA, Roos AM, Rietveld I et al. Retinal vessel diameters and risk of impaired fasting glucose or diabetes: the Rotterdam study. *Diabetes.* 2006; 55:506–10
- 29.** Moss SE, Meuer SM, Klein R, Hubbard LD, Brothers RJ, Klein BE. Are seven standard photographic fields necessary for classification of diabetic retinopathy? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 823-828.
- 30.** Hutchinson A, McIntosh A, Peter J, O’Keeffe C, Khunti K, Baker R. Effectiveness of screening and monitoring test for diabetic retinopathy-a systematic review. *Diabetic Medicine* 2000; 17: 495-506.
- 31.** Van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, Moll AC, Van Leiden HA, Heine RJ, et al. Retinopathy is associated with cardiovascular and all-cause mortality in both diabetic and non-diabetic subjects: the hoorn study. *Diabetes Care.* 2003; 26:2958.
- 32.** Targher G, Bertolini L, Tessari R, Zenari L, Arcaro G. Retinopathy predicts future cardiovascular events among type 2 diabetic patients: The Valpolicella Heart Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2006; 29:1178.
- 33.** Liew G, Wang J. Retinal Vascular Signs: A Window to the Heart? *Rev. Esp. Cardiol.* 2011.1- 7.
- 34.** Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Richey Sharrett AR, Wong TY. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care.* 2007; 30:1742
- 35.** Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, et al. Retinopathy Is Related to the Angiographically Detected Severity and Extent of Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Int Heart J,* July 2005; 639-645.

ANEXOS



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: **: *Utilidad de la determinación de retinopatía diabética como marcador de severidad de la enfermedad arterial coronaria***

Patrocinador externo (si aplica):

Lugar y fecha:

México, D. F, Junio 2012

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

La cardiopatía isquémica es la enfermedad en donde se establece problemas de mala circulación en el corazón debido generalmente a la presencia de obstrucciones de la arteria coronarias por grasa, o sea, la aterosclerosis, es una de las enfermedades muy frecuente en nuestro país y todo el mundo, de hecho representa una de las principales causas de muerte en nuestra población. Esta obstrucción de las arterias coronarias por aterosclerosis reduce la circulación de la sangre a través de ellas generando sufrimiento del corazón debido a la reducción del aporte del oxígeno que se transporta en la sangre y que es necesario para que el corazón trabaje. Cuando esto se presenta, como es en su caso, se puede manifestar como dolor en el pecho, la famosa angina de pecho, sobre todo cuando la obstrucción de la arteria no es total. Sin embargo, cuando la obstrucción de la arteria por grasa es muy severa, la circulación de la sangre se dificulta en forma muy importante favoreciendo la formación de coágulos dentro de las arterial obstruyéndola por completo, si esta obstrucción dura más de 30 min se produce un infarto en el

corazón, lo que significa que una zona de el corazón se muere.

En la actualidad la Diabetes Mellitus es la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda en hombres, solo siendo superada por la cardiopatía isquémica que la mayor parte de las veces es resultante de la diabetes mellitus.

Así mismo, la diabetes no solo afecta las grandes arterias, sino, también los arterias pequeñas produciendo también daño a dicho nivel como en el caso de las arterias del ojo, específicamente daño a la retina que es la capa de tejido sensible a la luz que se encuentra en la parte posterior interna del ojo y actúa como la película en una cámara: las imágenes pasan a través del cristalino del ojo y son enfocadas en la retina. La retina convierte luego estas imágenes en señales eléctricas y las envía a través del nervio óptico al cerebro. Cuando hay daño a dicho nivel se conoce con el nombre de retinopatía diabética y el daño a este nivel parece correlacionarse con el compromiso de la circulación arterial periférica.

El control de su glucosa es de suma importancia para prevenir la aparición o disminuir la progresión de la Retinopatía diabética.

El objetivo del presente estudio es poder valorar si la retinopatía diabética (daño a nivel de las arterias del ojo) se asocia con la severidad de la enfermedad coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica

Procedimientos:

Para poder determinar el daño a nivel de las arterias del ojo es necesario la valoración del fondo de ojo el cual es un estudio de rutina realizado por el servicio de oftalmología el cual esta indicado desde el momento del diagnostico de diabetes mellitus y de manera ideal debe realizarse cada año. Es necesario para evaluar los vasos de la retina aplicar tropicamida/clorhidrato de fenilefrina el cual es un medicamento empleado para producir dilatación de la pupila con lo cual permite adecuada valoración del fondo de ojo, es de inicio rápido y

	acción corta, alcanzando su máxima acción a los 20 minutos.
Posibles riesgos y molestias:	Los efectos adversos de éste fármaco son poco frecuentes y de esto se pueden presentar la irritación local, visión borrosa o dolor de cabeza, sin embargo, estas reacciones que no requiere tratamiento especial debido a su muy corta duración, lo cual hace que su resolución se pronta.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	La participación en el estudio permite que su valoración sea mas integral, así mismo, el conocer la existencia de retinopatía diabética (daño en las pequeñas arterias del ojo), nos ayuda a realizar mejor control de su diabetes mellitus con el fin de retrasar la progresión de la enfermedad.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se darán a conocer en forma estrictamente confidencial a usted después de la realización de los estudios no invasivos. Se le entregara un reporte escrito acerca de los hallazgos encontrados por nuestro médico oftalmólogo.
Participación o retiro:	Si en algún momento desea dejar de participar en el estudio ello no afectará el proceso de atención en nuestra unidad.
Privacidad y confidencialidad:	Se garantiza salvaguardar todos los datos obtenidos tanto por interrogatorio, del expediente clínico y los derivados de los resultados de los estudios realizados serán estrictamente confidenciales y si alguno de ellos esta alterado se le proporcionara la atención que se requiera.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
	<input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	Se proporcionaran los resultados de la valoración de fondo de ojo para que estos sean llevados a su medico familiar y continuar estudios y /o tratamiento en caso de ser necesarios en su Hospital General de Zona.
Beneficios al término del estudio:	Se proporcionara información sobre los resultados de la valoración del fondo de ojo y con ello su valoración será mas integral acerca de su enfermedad y el control de su diabetes mellitus
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	

Investigador Responsable: Dra. Nelly Rojas Jácome tel. 044 5521 70 66 64 Dirección Cuauhtémoc 330 Col Doctores Hospital de Cardiología CMN SXXI / Dr. Luis Antonio Moreno Ruíz
Dirección Cuauhtémoc 330 Col Doctores Hospital de Cardiología CMN SXXI 56 27 69 00

Colaboradores: _____

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

