



cmn. S.XXI



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SXXI**

**Asociación del aumento de hemoglobina glucosilada  
y grosor corneal en pacientes con diagnóstico de  
diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el servicio de  
oftalmología de un hospital de tercer nivel**

**TESIS  
PARA OPTAR POR EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA  
EN OFTALMOLOGÍA**

**PRESENTA  
DR. LUIS ALONSO CRUZ ARAGÓN**

**TUTOR PRINCIPAL:  
ARTURO CARRASCO QUIROZ  
CIRUJANO OFTALMÓLOGO**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2022**



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.

**AUTOR:**

**LUIS ALONSO CRUZ ARAGÓN**

**Especialidad: Oftalmología**

**Adscripción: Instituto Mexicano del Servicio Social  
Hospital de especialidades CMNSXXI  
Servicio de oftalmología**

**Teléfono: 221 319 9125**

**Correo laca89@hotmail.com**

**TUTOR PRINCIPAL:**

**ARTURO CARRASCO QUIROZ**

**Especialidad: Cirujano oftalmólogo, subespecialidad córnea y cirugía refractiva**

**Maestro en Ciencias Médicas, doctorado Ciencias Médicas**  
**Adscripción: Instituto Mexicano del Seguro Social  
Hospital de Especialidades CMNSXXI  
Servicio oftalmología  
Clínica de trasplante corneal**

**Teléfono: 5543547626**

**Correo: arturocarrascoquiroz@yahoo.com**

# ÍNDICE

Resumen .....	3
1. Antecedentes .....	4
1.1 Antecedentes generales .....	4
1.2 Antecedentes específicos .....	12
2. Justificación .....	16
3. Planteamiento del problema .....	17
4. Objetivos.....	18
4.1. Objetivo general.....	18
4.2 Objetivos particulares .....	18
5. Hipótesis .....	18
6. Material y métodos.....	18
6.1. Diseño del estudio .....	18
6.2. Ubicación espacio-temporal.....	18
6.3. Muestreo.....	19
6.3.1. Definición de la unidad de población.....	19
6.3.2. Selección de la muestra .....	19
6.3.3. Criterios de selección de las unidades de muestreo .....	19
6.3.4. Diseño y tipo de muestreo.....	20
6.4. Definiciones de las variables. ....	20
6.4.1. Definición Conceptual.....	20
6.4.2. Definición operacional.....	20
7. Aspectos éticos .....	21
8. Factibilidad.....	23
8.1. Recursos humanos: .....	23
8.2. Recursos materiales: .....	23
8.3. Cronograma.....	24
9. Resultados.....	24
9.1. Análisis estadístico .....	24
11. Conclusiones .....	31
12. Bibliografía .....	32
13. Anexos.....	34
13.1. Formato de captura de datos .....	34
13.2. Carta de consentimiento informado.....	36

## **Resumen**

La diabetes tipo 2 representa alrededor del 90-95% de los casos diagnosticados de diabetes es un importante problema de salud mundial y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo.

Las complicaciones oftalmológicas han surgido como la principal causa de ceguera en los países desarrollados. El desarrollo de muchas de las complicaciones diabéticas está relacionado con la duración de la enfermedad y el grado de desregulación metabólica

Los pacientes con diabetes muestran una disminución progresiva de la densidad del nervio corneal y una reducción de la sensibilidad corneal, que posteriormente resulta en el deterioro del proceso de cicatrización de la herida del epitelio corneal y una mayor susceptibilidad a defectos epiteliales persistentes e infecciones corneales

Diversos estudios concluyen que córneas de pacientes con DM tipo 2 mostraron un aumento de grosor, coeficiente de variación (CV), reducciones de células endoteliales corneales y hexagonalidad en comparación con los controles sanos.

### **OBJETIVOS:**

La estructura del estudio está conformada:

- Identificar los niveles de glucosa sérica en nuestra población.
- Determinar niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes de estudio.
- Determinar el periodo de duración de diabetes mellitus tipo II en nuestra población.
- Medir paquimetría corneal.

En la segunda fase:

- Realizar el análisis de la información y determinar si en nuestra población existe asociación en el aumento del grosor corneal con los niveles de hemoglobina glucosilada.

### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Estudio de investigación de naturaleza: Observacional, descriptivo, prospectivo, Prolectivo y transversal, realizado en pacientes que ingresen al servicio de oftalmología de hospital de especialidades del centro médico nacional siglo XXI durante el periodo de 1 de junio 2022 al 30 noviembre de 2022

**RECURSOS Y FACTIBILIDAD.** En el Hospital de Especialidades CMNSXXI se cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios, para realizar de forma idónea la evaluación y abordaje de los pacientes seleccionados.

*PALABRAS CLAVE: diabetes, glucosa sérica, hemoglobina glucosilada, grosor corneal.*

## 1. Antecedentes

### 1.1 Antecedentes generales

Diabetes mellitus (DM) es el término colectivo para los trastornos metabólicos heterogéneos cuyo principal hallazgo es la hiperglucemia crónica. La causa es una secreción alterada de insulina o un efecto alterado de la insulina o, por lo general, ambos. (1)

Es una de las enfermedades sistémicas más prevalentes en el mundo con una prevalencia creciente. Se informó que la DM afectó a 366 millones de personas en todo el mundo en 2011 y se estima que afectará a más de 555 y 640 millones de personas para 2030 y 2040, respectivamente. (2)

Se estima que 415 millones de personas (el 8,8 por ciento de la población adulta mundial) tiene diabetes y el 75 por ciento de las personas con diabetes viven en países de ingresos bajos y medianos. (3)

En todo el mundo, poblaciones y geografías específicas experimentan una prevalencia muy alta de diabetes, especialmente en el Pacífico Occidental y las islas del Océano Índico, Oriente Medio, África del Norte. Además, los países más poblados del mundo, como China, India y Estados Unidos, tienen números absolutos muy altos de personas con diabetes: 92,4 millones, 65,1 millones y 29 millones, respectivamente.(3)

En cifras mundiales, se estima que el 46,5 por ciento de las personas con niveles de glucosa en sangre en el rango de diabetes no están diagnosticados. Se estima que, en promedio, una cuarta parte de las personas con diabetes en los países de ingreso alto no están diagnosticadas; en los países de ingresos bajos y medianos, por el contrario, de dos tercios a tres cuartos no están diagnosticados. (3)

A nivel mundial, un número igualmente elevado de personas tiene un alto riesgo de desarrollar diabetes porque tienen en ayuno y/o posprandial, niveles de glucosa en sangre más altos de lo normal, o niveles altos de hemoglobina glucosilada. Tener cualquiera de estas afecciones de alto riesgo se denomina prediabetes y coloca a las personas en un riesgo anual de 5 a 12 veces mayor de desarrollar diabetes que la población general. (3)

Se estima que 318 millones de personas (6.7 por ciento de la población adulta) en todo el mundo tienen alguna forma de intolerancia a la glucosa. (3)

La carga de salud pública de la diabetes mellitus se atribuye en gran parte al hecho de que la hiperglucemia aumenta la probabilidad de complicaciones tanto macrovasculares como microvasculares; de hecho, son estas complicaciones degenerativas las que dan como resultado el aumento de la morbilidad y la mortalidad asociadas con todas las formas de diabetes. (4)

Es una enfermedad heterogénea caracterizada por hiperglucemia y causada por deficiencia de células  $\beta$  funcionales, resistencia a la insulina o ambas, esta enfermedad heterogénea involucra múltiples factores etiológicos y una patogénesis molecular y

celular compleja, experimenta una progresión dinámica sofisticada y responde a diferentes medicamentos de manera inconsistente. (5)

La diabetes se clasifica principalmente en diabetes tipo 1 y tipo 2 (DT1 y DT2) La diabetes Tipo 1 representa aproximadamente el 5 al 10% de los casos diagnosticados. Es el resultado de un ataque autoinmunitario mediado por células T contra las células  $\beta$ , como lo demuestra la presencia de un infiltrado inflamatorio en los islotes y una fuerte vinculación con ciertos alelos de los genes de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Esta enfermedad autoinmune mediada por células T también está impresa con autoanticuerpos que reaccionan con los autoantígenos de las células de los islotes. Los eventos autoinmunes complejos impulsan progresivamente a la destrucción de las células  $\beta$ , lo que eventualmente conduce a la pérdida celular absoluta y al inicio de la hiperglucemia. (5)

La diabetes tipo 2 representa alrededor del 90-95% de los casos diagnosticados de diabetes, puede considerarse como un estado hiperglucémico crónico causado por resistencia a la insulina y/o funcionalidad inadecuada de células  $\beta$ . (5)

En realidad, la diabetes tipo 2 es una enfermedad degenerativa sistémica que afecta a numerosos órganos y tejidos e incluso a todo el cuerpo, y también se la denomina una enfermedad relacionada con el estilo de vida. (1)

La diabetes mellitus tipo 2 es un importante problema de salud mundial y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En 2014, se estima que 387 millones de personas tenían diabetes, que se espera que alcance los 592 millones en 2035, y 4,9 millones de muertes se asociaron con diabetes en todo el mundo. La diabetes tipo 2 aumenta el riesgo de trastornos cardiovasculares, ceguera, insuficiencia renal y amputaciones; además, se asocia con un mayor riesgo de cáncer, deterioro cognitivo y enfermedad hepática crónica.(6)

La diabetes de larga duración y mal controlada, tanto de tipo 1 como de tipo 2, se asocia con un mayor riesgo de enfermedades neurológicas, renales, oftálmicas, cardiovasculares, cognitivas y psiquiátricas, e incluso cánceres e infecciones. A pesar de nuestra comprensión de cómo la diabetes progresa y aumenta el riesgo de complicaciones, la comprensión de la distribución global de las complicaciones de la diabetes es limitada. En la mayoría de los países de ingresos bajos, los instrumentos de prueba y la capacidad técnica para operar e interpretar las pruebas son demasiado costosos o escasos.

En general, la carga económica de la diabetes está aumentando y representó el 11% del gasto sanitario mundial en 2014. Es una enfermedad de naturaleza heterogénea y su fisiopatología sólo se comprende parcialmente. El control de la hiperglucemia es subóptimo en muchos pacientes, y solo alrededor del 50% alcanza los objetivos glucémicos, incluso en entornos de mayores recursos. (6)

La diabetes conduce a la pérdida de la función sensorial y motora, así como a la mala circulación de las manos y los pies, lo que aumenta los riesgos de infección, mala cicatrización de heridas y eventual amputación. La diabetes es una de las principales causas de enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), que requiere diálisis o trasplante. La retinopatía, las cataratas y el glaucoma

relacionados con la diabetes son muy comunes y provocan alteraciones visuales y ceguera. La enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca y los accidentes cerebrovasculares son de dos a cuatro veces más comunes entre las personas con diabetes que entre personas similares sin diabetes. Las personas con diabetes a menudo tienen depresión comórbida y un mayor riesgo de desarrollar demencia. La coexistencia de depresión y diabetes aumenta notablemente el riesgo de mortalidad y de pérdida de productividad en las personas que tienen un empleo remunerado; la aparición cada vez más temprana de la diabetes y la depresión es una preocupación importante en este contexto. (3)

La asociación entre diabetes y las infecciones ocurren cada vez más, esto es particularmente relevante para los países de ingresos bajos y medianos, que enfrentan una carga residual sustancial de enfermedades infecciosas. No está claro si las personas con diabetes tienen más infecciones, pero la coexistencia de diabetes y tuberculosis y estreptococos del grupo B es de importancia política debido a la carga adicional del sistema de salud cuando estos ocurren interacciones. Según se informa, la diabetes se presenta cada vez más entre las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); esta disfunción metabólica puede estar relacionada con la infección por VIH en sí, una mayor esperanza de vida con los tratamientos contra el VIH, los tratamientos en sí mismos o alguna combinación de estos factores. Las implicaciones a largo plazo de estas interacciones están evolucionando activamente. (3)

Ya sean agudas, crónicas o infecciosas, las complicaciones aumentan el uso y el costo de la atención médica, disminuyen la productividad y la calidad de vida y aumentan el riesgo de mortalidad de las personas con diabetes. Aunque la diabetes tipo 1 no es un tema central de este capítulo, es importante señalar que la enfermedad se presenta antes en la vida que la diabetes tipo 2; por lo tanto, si está mal controlada, las personas con diabetes tipo 1 tienen más años vividos con discapacidad y corren el riesgo de perder más años de vida. (1)

### **Impacto económico por diabetes mellitus**

La diabetes se asocia con costos médicos y no médicos directos altos y prolongados para los pacientes y sus cuidadores. En todo el mundo, se estima que el 12 por ciento de todos los gastos médicos directos anuales (un estimado de 673 mil millones de dólares), incluidas las consultas ambulatorias, las pruebas de diagnóstico, los medicamentos, las visitas de emergencia y los procedimientos y la atención hospitalaria, son para pacientes con diabetes. (3)

A su vez se asocia con costos indirectos sustanciales (pérdida de productividad atribuible al ausentismo, desempeño laboral subóptimo y muertes prematuras), así como con costos intangibles (relacionados con daños psicosociales). Ambos costos son difíciles de cuantificar empíricamente. (3)



## **Hemoglobina glucosilada: Parámetro de evaluación del control glucémico**

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es una de las pruebas de laboratorio más útiles y relevantes disponibles en la actualidad. No solo para monitorear el curso de la enfermedad, ajuste de tratamiento y evitar complicaciones, sino también para su diagnóstico. (7)

La hemoglobina glucosilada (HbA1c), la fracción glucosilada de la hemoglobina A, es un marcador bioquímico. La proteína se forma a través de la glicación no enzimática del residuo de valina en el N-terminal de la cadena  $\beta$  de hemoglobina con glucosa. La prueba de HbA1c se utiliza de forma rutinaria para monitorizar el control glucémico a largo plazo y evaluar el riesgo de complicaciones. (8)

La composición química de la HbA1c y la Hb no glucosilada hace que tengan propiedades químicas diferentes, en cual permite la separación de fracciones y la cuantificación de HbA1c. Este principio se aplica mediante cromatografía de intercambio iónico (IEC), electroforesis capilar (CE) y cromatografía de afinidad (AC). (9)

Respecto a las características de la muestra para HbA1c se puede recolectar y almacenar fácilmente. La sangre se puede extraer en cualquier momento sin precauciones para el paciente. Es adecuada la sangre obtenida por punción venosa o capilar. El anticoagulante debe ser EDTA. La estabilidad de la muestra es específica del método. La sangre generalmente es estable hasta por 1 semana a 2-8 °C. La sangre almacenada por debajo de -70 °C es estable durante al menos 1 año. (9)

En la directriz de 2010 de la Asociación Estadounidense de Diabetes, se recomendó la HbA1c como un criterio para la detección y el diagnóstico de diabetes utilizando un valor de corte del 6,5% (48 mmol / mol). (8)

Aunado a su poder como herramienta de diagnóstico y monitoreo, la HbA1c tiene muchas ventajas en comparación con otras pruebas involucradas en el manejo de la diabetes. La HbA1c es un indicador de los niveles de glucosa en los 3 meses anteriores, no es invasivo, se beneficia de la metodología estandarizada y la estabilidad de la muestra, no hay brecha entre la recolección de muestras en los centros de atención primaria y los análisis de laboratorio, y es muy asequible. Sin embargo, la potencia de cualquier prueba de laboratorio, independientemente de su potencial intrínseco como herramienta de diagnóstico, seguimiento o detección, se da para el uso correcto o incorrecto en cada paciente o entorno específico. (7)

La hemoglobina glucosilada refleja las concentraciones de glucosa en sangre durante 3 a 4 meses, es una métrica valiosa para comparar grupos de tratamiento en un ensayo aleatorizado, para evaluar las tendencias glucémicas en una población a lo largo del tiempo o para comparaciones transversales del control glucémico en diferentes poblaciones, y es la única métrica de control glucémico que se ha asociado fuertemente con las complicaciones vasculares crónicas de la diabetes. (8)

Aunque existe cierta variabilidad en la relación entre los niveles promedio de glucosa y HbA1C entre diferentes individuos, generalmente la asociación entre la glucosa media y HbA1C dentro de un individuo se correlaciona con el tiempo. (10)

La HbA1C no proporciona una medida de variabilidad glucémica o hipoglucemia. Para los pacientes propensos a la variabilidad glucémica, especialmente los pacientes con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 con deficiencia grave de insulina, el control glucémico se evalúa mejor mediante la combinación de resultados de SMBG o CGM y HbA1C. (10)

Es importante destacar el uso de la HbA1C como una oportunidad para cambios de tratamiento más oportunos durante los encuentros entre pacientes y médicos. Los pacientes con diabetes tipo 2 con glucemia estable dentro del objetivo pueden obtener buenos resultados con la prueba de HbA1C u otra evaluación de glucosa solo dos veces al año. (10)

En diversos estudios se ha demostrado claramente que la HbA1C es el principal predictor de complicaciones microvasculares.(10)

**Objetivos glucémicos generales  
(Población adulta y mujeres no embarazadas)**

HbA1C	<7,0% (53 mmol / mol)
Glucosa plasmática capilar preprandial	80 a 130 mg / dl (4,4 a 7,2 mmol / l)
Glucosa plasmática capilar posprandial pico	<180 mg / dL (10,0 mmol / L)

Los objetivos deben individualizarse según la duración de la diabetes, la edad, esperanza de vida, las condiciones comórbidas, las enfermedades cardiovasculares conocidas o las complicaciones microvasculares avanzadas, el desconocimiento de la hipoglucemia y las consideraciones individuales del paciente. (10)

**Anatomía y fisiología de córnea**

La córnea transparente forma la porción anterior de la cubierta externa del ojo y tiene la doble función de proteger el contenido interno del ojo y proporcionar aproximadamente dos tercios del poder de refracción del ojo. (11)

La córnea es horizontalmente ovalada, mide 11-12 mm horizontalmente y 9-11 mm verticalmente. El diámetro horizontal de la córnea utilizando el sistema ORBSCAN II ha revelado un diámetro corneal medio de 11,71 ± 0,42 mm. El diámetro corneal promedio fue de 11,77 ± 0,37 en los hombres en comparación con 11,64 ± 0,47 en las mujeres. El diámetro de la córnea osciló entre 11,04 y 12,50 en los hombres y entre 10,7 y 12,58 en las mujeres. El limbo es más ancho en la córnea superior e inferior. La córnea es convexa y esférica. La curvatura anterior es de 7,8 mm y la curvatura posterior es de aproximadamente 6,5 mm. La córnea contribuye a aproximadamente 40 a 44 D de poder refractivo y representa aproximadamente el 70% de la refracción total. El índice de refracción de la córnea es 1,376. (12)

Hay un aumento gradual de grosor desde la córnea central hacia la periferia. La alteración del grosor del tejido se debe al aumento de la cantidad de colágeno en el estroma periférico. Con diferentes métodos de evaluación, el grosor de la córnea central en ojos normales varía de 551 a 565  $\mu$  y el grosor de la córnea periférica de 612 a 640  $\mu$ m. (12)

Se encuentra documentado que el grosor de la córnea disminuye con la edad. La rigidez del estroma corneal anterior parece ser particularmente importante para mantener la curvatura corneal. La curvatura anterior resiste los cambios en la hidratación del estroma mucho más que el estroma posterior. (12)

Tradicionalmente se considera que la córnea comprende cinco capas:

- Epitelio (aproximadamente 50  $\mu$ m)
- Lámina limitante anterior [membrana de Bowman] (aproximadamente 8  $\mu$ m)
- Estroma (aproximadamente 470  $\mu$ m)
- Lámina limitante posterior [membrana de Descemet] (3-20  $\mu$ m)
- Endotelio (3-5  $\mu$ m aproximadamente)

Se debe considerar la existencia potencial de una sexta capa corneal, “capa de Dua” ubicada entre el estroma y la lámina limitante posterior.

Las dos capas corneales posteriores se presentan habitualmente como valores únicos, aunque los rangos son más precisos ya que su grosor cambia a lo largo de la vida. Con la edad, la lámina limitante posterior se vuelve más gruesa y el endotelio se adelgaza. (13)

## **Epitelio corneal**

El epitelio corneal está compuesto de forma bastante uniforme por 5-7 capas de células con tres tipos de células: células superficiales, células alares y células basales. Tiene aproximadamente 50  $\mu$ m de espesor.

- Las células superficiales son 2-3 capas formadas por células poligonales planas. Tienen un diámetro de 40-60  $\mu$  con un grosor de 2- 6  $\mu$ .
- La capa epitelial está formada por grandes células oscuras y pequeñas células claras. Los desmosomas forman la unión estrecha entre las células superficiales, tienen 2 o 3 capas y se denominan porque tienen forma de ala. Compuestas de queratina de 64 k dalton.
- Las células basales son una sola capa del epitelio que es cuboidal o columnar. Poseen abundantes orgánulos y son activos mitóticamente

Los desmosomas están presentes a lo largo de las membranas laterales de todas las células epiteliales, para mantener las células epiteliales adheridas entre sí. Las células basales están unidas a la membrana basal subyacente mediante un sistema hemidesmosómico. La fuerte unión evita que el epitelio se separe de las capas subyacentes. La anomalía de esta unión da como resultado erosiones corneales y defectos epiteliales que no cicatrizan. (12)

El epitelio es uniforme para proporcionar una superficie lisa y regular y está formado por epitelio escamoso estratificado no queratinizado, se deriva del ectodermo

de superficie entre las 5 y 6 semanas de gestación. El epitelio y la película lagrimal suprayacente tienen una relación simbiótica. La capa de mucina de la película lagrimal que está en contacto directo con el epitelio corneal es producida por las células caliciformes conjuntivales. Interactúa estrechamente con el glucocáliz de las células epiteliales de la córnea para permitir la propagación hidrófila de la película lagrimal con cada parpadeo del párpado. (12)

Existen diferencias entre el epitelio de la córnea central y periférica. En la córnea central, el epitelio tiene 5-7 capas. Las células basales son columnares. No hay melanocitos ni células de Langerhans. Hay una capa de células basales lisa con sulfato de queratán y no hay linfáticos. En la córnea periférica, el epitelio tiene 7 a 10 capas. Las células basales son cuboideas. Hay melanocitos y células de Langerhans. Hay extensiones onduladas de capa basal. No hay sulfato de queratán y no hay linfáticos. (12)

### **Membrana de Bowman**

La membrana de Bowman es la condensación de colágeno y proteoglicanos. Es una estructura de 12  $\mu$  y está formada por colágeno de tipo I y V. No tiene capacidad regenerativa. La membrana de Bowman se encuentra justo anterior al estroma y no es una verdadera membrana. Es un condensado acelular de la porción más anterior del estroma. (11)

### **Estroma corneal**

El estroma corneal forma la mayor parte del marco estructural de la córnea y comprende aproximadamente entre el 80% y el 85% de su espesor. Embriológicamente, es el resultado de la segunda ola de migración de la cresta neural que ocurre en la séptima semana de gestación, después del establecimiento del endotelio primitivo. El estroma es característicamente transparente, que es el resultado de la organización precisa de las fibras estromales y la matriz extracelular (MEC). El colágeno estructural de las fibrillas corneales es predominantemente de tipo I. Las fibras de colágeno están dispuestas en haces paralelos llamados fibrillas. Estas fibrillas están empaquetadas en capas o laminillas. El estroma del ojo humano contiene entre 200 y 250 laminillas distintas, cada capa dispuesta en ángulo recto con respecto a las fibras de las laminillas adyacentes, estas son de espesor variable, en humanos hasta 0,2 mm de ancho y 2  $\mu$ m de espesor. (12)

Las laminillas de la córnea en el estroma más profundo tienen direcciones predominantemente superior, inferior y temporal nasal. Las fibrillas de colágeno en la córnea prepupilar parecen estar más compactas que en la córnea periférica. Parece ser necesaria una alta densidad de empaquetamiento de fibrillas de colágeno que soportan tensión en la córnea prepupilar para mantener la fuerza corneal y, por lo tanto, la curvatura en una región de grosor corneal reducido.

El estroma de la córnea está formado por queratinocitos y matriz extracelular. La matriz extracelular está compuesta por colágenos (Tipo I, III, V, VI) y glucosaminoglicanos (queratán sulfato, condroitín sulfato y dermatán sulfato). (11)

### **Membrana de Descemet**

La membrana de Descemet es una estructura de 7  $\mu\text{m}$ . Está compuesta por colágeno tipo IV y laminina. Las células endoteliales secretan continuamente la membrana de Descemet, con el tiempo puede tener hasta 10  $\mu$  de espesor.(12)

### **Endotelio**

El endotelio es una estructura de una sola capa de 5  $\mu$  de espesor. Las células son hexagonales y metabólicamente activas. Hay una bomba endotelial que regula el contenido de agua. El endotelio es una monocapa que aparece como un mosaico en forma de panal cuando se ve desde el lado posterior. En la embriogénesis temprana, la superficie posterior está revestida con una monocapa derivada de la cresta neural de células cuboidales. Las células individuales continúan aplanándose con el tiempo y se estabilizan en aproximadamente 4  $\mu$  de espesor en la edad adulta. Las células adyacentes comparten interdigitaciones laterales extensas y poseen espacios y uniones estrechas a lo largo de los bordes laterales. (12)

La membrana lateral contiene una alta densidad de los sitios de bombeo de  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPasa. Los dos sistemas de transporte de iones más importantes son el  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  unido a la membrana ATPasa y la vía de la anhidrasa carbónica intracelular. La actividad en ambas vías produce el flujo neto de iones del estroma al humor acuoso. La superficie basal del endotelio contiene numerosos hemidesmosomas que promueven la adhesión a la membrana de Descemet. (12)

La densidad de las células endoteliales continúa cambiando a lo largo de la vida. La densidad celular desciende de 3000- 4000 células /  $\text{mm}^2$  a alrededor de 2600 células/  $\text{mm}^2$  y de células hexagonales desciende de aproximadamente 75% a 60%. La densidad de células endoteliales al nacer es de 3500 células /  $\text{mm}^2$ .

La densidad de las células endoteliales centrales humanas disminuye a un promedio de aproximadamente 0,6% por año en las córneas normales durante la vida adulta, en un aumento gradual del polimegatismo y el pleomorfismo y no se regeneran en los adultos. (12)

### **Dua**

Recientemente descrita es una capa fuerte, acelular y bien definida en la córnea, anterior a la capa de Descemet. Tiene entre 5 y 8 laminillas de fibras de colágeno con un grosor de 6 a 15  $\mu$ . No hay queratocitos en esta capa y es impermeable al aire. (12)

### **Inervación de la córnea**

La córnea es uno de los tejidos más sensibles y con mayor inervación del cuerpo. La sensación se deriva de la rama nasociliar de la primera división (oftálmica) del nervio trigémino. Los troncos nerviosos estromales gruesos y rectos se extienden lateral y anteriormente para dar lugar a arreglos plexiformes de fibras nerviosas progresivamente delgadas en varios niveles dentro del estroma.

Las fibras nerviosas perforan la capa de Bowman y eventualmente forman un plexo nervioso denso justo debajo de la célula epitelial basal.

La córnea humana normal es avascular. El humor acuoso es la principal fuente de nutrientes de la córnea. El riego sanguíneo se realiza a través de vasos diminutos en el borde exterior de la córnea, así como componentes suministrados por ramas terminales de las arterias facial y oftálmica a través del humor acuoso y la película lagrimal. (12)

## **1.2 Antecedentes específicos**

La diabetes mellitus conduce a complicaciones oftalmológicas, renales y trastornos cardiovasculares, en los que la hiperglucemia juega un papel importante. Las complicaciones oftalmológicas han surgido como la principal causa de ceguera en los países desarrollados, de las cuales la retinopatía es la principal manifestación que ha sido relativamente bien comprendida por los profesionales de la salud. (2)

Las manifestaciones oculares incluyen neuropatía isquémica anterior, glaucoma, cataratas, venas retinianas, oclusiones arteriales, retinopatía y maculopatía, entre otras. El desarrollo de muchas de las complicaciones diabéticas está relacionado con la duración de la enfermedad y el grado de desregulación metabólica.(14)

Las complicaciones del segmento anterior asociadas con diabetes mellitus, incluidas la córnea, la conjuntiva y las glándulas lagrimales, no se reconocen bien, aunque se informa que hasta dos tercios de los pacientes experimentan queratopatía diabética durante el curso de la enfermedad. (2)

Varios estudios han indicado cambios en la morfología de las células endoteliales de la córnea humana en pacientes con diabetes tipo II. Hipotéticamente, estos fenómenos podrían ser causados por cambios metabólicos crónicos a nivel celular que afectan principalmente a la capa única de células endoteliales. (14)

Estas células en gran parte hexagonales prácticamente no tienen actividad proliferativa. Son responsables de mantener la hidratación del estroma eliminando activamente el agua, desempeñando así un papel fundamental en el mantenimiento de la transparencia de la córnea. (14)

Dentro de los cambios observables, los pacientes con DM muestran una disminución progresiva de la densidad del nervio corneal y una reducción de la sensibilidad corneal, que posteriormente resulta en el deterioro del proceso de cicatrización de la herida del epitelio corneal y una mayor susceptibilidad a defectos epiteliales persistentes e infecciones corneales. (2)

### **Diabetes mellitus y alteraciones en superficie corneal**

La hiperglucemia crónica observada en diabetes mellitus (DM) provoca diferentes cambios morfológicos y funcionales en la córnea. Una disminución de la densidad celular epitelial basal e intermedia, así como un engrosamiento irregular de la membrana basal.(15)

Además, la densidad de células endoteliales de la córnea se ve reducida, en promedio unas 6-8 de células endoteliales, con pérdidas endoteliales más pronunciadas en los casos de mayor duración de la enfermedad y/o con niveles de HbA1c más elevados. Las células endoteliales de la córnea muestran un polimorfismo con más polimegatismo y una menor tasa de hexagonalidad en los pacientes portadores de diabetes mellitus. Se supone que la disfunción de las células epiteliales y endoteliales de la córnea podría causar una alteración en el control de la hidratación corneal, causando edema. (15)

Otro aspecto patogénico es la reducción de la densidad de fibras nerviosas corneales en la DM con una reducción consecuente de la sensibilidad corneal y una mayor incidencia de queratopatía neurotrófica.(15)

La DM puede ocasionar alteraciones en las células basales del epitelio corneal y en la membrana basal, dando lugar a epitelopatía corneal y trastornos de la adherencia. Se provocan cambios en la producción de una lámina basal anormal y una adhesión inadecuada de las células epiteliales a una membrana basal alterada. (12)

La relación entre los cambios morfológicos corneales y las concentraciones elevadas de glucosa plasmática en la diabetes mellitus (DM) se ha revisado ampliamente. Más importante aún, la presencia de estados hiperglucémicos puede causar una glicosilación no enzimática de colágeno, proteoglicanos y glicosaminoglicanos (reacción de Maillard) que resulta en un aumento de la rigidez de la córnea.(16)

Además, se documenta modificación de las propiedades biomecánicas de la córnea, que incluyen alteraciones del estroma que involucran cambios de la sustancia básica de la córnea por la glicosilación de proteínas, acumulación de productos finales de glicosilación avanzada (AGE) y de las fibrillas de colágeno de la córnea y de los proteoglicanos. Lo que condiciona que las mediciones biomecánicas estén fuertemente influenciadas por el grosor corneal central (CCT) el cual podría estar aumentado en pacientes diabéticos. (15)

Se presumen que los cambios en la distribución de los proteoglicanos pueden contribuir a los cambios de grosor inducidos por la hiperglucemia.

Las propiedades de los proteoglicanos dependen en gran medida de sus cadenas de glicosaminoglicanos, por lo que su proporción difiere en la córnea influenciada por las diferentes concentraciones de agua, dado que los proteoglicanos influyen en la hidratación de la córnea. Además, afectan la disposición de las fibrillas de colágeno y podrían actuar como espaciadores entre las mismas.(15)

Está documentado que una disminución en la solubilidad del colágeno por la pepsina, podría explicar una reducción del recambio de colágeno y un consiguiente aumento del grosor y rigidez de la córnea, otros factores como el envejecimiento, fomenta una acumulación de productos finales de glicación y entrecruzamiento de moléculas de colágeno con una rigidez creciente, destacando que la reducción en la cantidad de proteoglicanos y glicosaminoglicanos de la matriz extracelular conduce a una reducción de la viscoelasticidad corneal.(16)

El envejecimiento afecta negativamente al grosor y la elasticidad de la membrana de Descemet, así como a la densidad de las células endoteliales, aunque esta parece compensarse con el estiramiento de las células remanentes. Sin embargo, debido a que estas células no se regeneran naturalmente, su pérdida conlleva un desequilibrio del líquido estromal, lo que eventualmente conduce a edema corneal y pérdida progresiva de la visión.(17)

Diversos estudios han demostrado un retraso en la cicatrización de la herida de la córnea con una disminución en la activación del receptor del factor de crecimiento endotelial, así como una expresión disminuida de las proteínas de unión estrecha, incluidas  $\beta$ -catenina y zónula ocludens-1, lo que indica la interrupción de las uniones de célula a célula en la córnea de los pacientes diabéticos.(2)

La acumulación de glucosa en el complejo de la membrana basal del epitelio corneal promueve vías proapoptóticas y antiproliferativas, lo que resulta en daño del epitelio corneal. Otros estudios en animales mostraron efectos perjudiciales de la hiperglucemia en el complejo de la membrana basal del epitelio corneal y demostraron hallazgos que sugieren un compromiso de la función del epitelio corneal, como aumento del grosor de la córnea, ruptura de uniones estrechas y pérdida de células epiteliales basales. (2)

### **Cambios estructurales en córnea secundarios a hiperglucemia**

Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen:

- Aumento del grosor corneal
- Pérdida de sensibilidad corneal
- Erosiones recurrentes del epitelio corneal
- Reparación tardía de heridas
- Ojo seco
- Ulceración corneal neurotrófica.

La hiperglucemia persistente desencadena la expresión de varias citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión celular. La sobreexpresión de citocinas, quimiocinas, proteínas proinflamatorias y genes proapoptóticos es un factor clave para el desarrollo de las alteraciones corneales. (18)

### **Modificaciones del estroma corneal**

Estudios previos reportan que el grosor corneal central (CCT) aumenta en paralelo con la gravedad de la neuropatía periférica diabética debido a un aumento del grosor del estroma, lo que sugiere que el aumento del CCT es una implicación clínica importante. Se ha observado que la organización de la matriz del estroma anterior es diferente en la córnea diabética. En el centro de las córneas diabéticas, aunque la estructura de las laminillas de colágeno es similar a la observada en la córnea normal, la lámina epitelial basal parece más gruesa que la reportada en la córnea normal. En la córnea periférica, se observa una fibrilla de colágeno anormalmente en forma de baldosa en la lámina basal del epitelio anterior. (19)



En el estroma corneal se pueden encontrar haces de fibrillas de colágeno anormales con diferente grosor y espaciamiento variable, y también se puede observar reactividad inmune de productos finales de glicación avanzada (AGE) en el estroma corneal. La reactividad inmune de AGE se distribuye en todo el estroma, lo que puede conducir a la reticulación del colágeno y contribuir a la anomalía del estroma. Además, la densidad de células de queratocitos en el estroma posterior es mayor en pacientes jóvenes con DM tipo 1, y la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y varios factores de crecimiento que inducen la proliferación y activación de queratocitos. (20)

Se ha sugerido que la vía de la señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) contribuye al desarrollo de la remodelación del estroma corneal inducida por diabetes. Las metaloproteinasas (MMP) y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP) juegan un papel crucial en la síntesis y degradación de la matriz extracelular. La diabetes mellitus destruye el delicado equilibrio entre MMP y TIMP; por lo que la acumulación anormal de AGE, ROS, MMP y algunos factores de crecimiento puede resultar en la activación o proliferación de queratocitos.(21)

Otra teoría postula que el exceso de glucosa en las córneas de pacientes con diabetes conduce a la acumulación intracelular de sorbitol, que actúa como un agente osmótico y da como resultado la inflamación de las células endoteliales. Se ha observado un aumento en la inducción de la síntesis del TGF- $\beta$ 1, el cual estimula la producción de proteínas como fibronectina y colágeno tipo IV, y su posterior acumulación en la matriz extracelular, lo que aumenta el espesor de la membrana basal microvascular y modifica su función. (22)

Además, la función de la bomba endotelial se ve afectada por la disminución de la producción de trifosfato de adenosina del ciclo de Krebs en la córnea de los pacientes con diabetes. Se cree también que el aumento de los niveles de glucosa en el humor acuoso inhibe directamente la actividad de la ATPasa Na + / K + endotelial lo que resulta en edema corneal y transparencia reducida.(22)

En conclusión, las córneas de pacientes con DM tipo 2 mostraron un aumento de grosor, coeficiente de variación (CV), reducciones de células endoteliales corneales y hexagonalidad en comparación con los controles sanos. Estos cambios resaltan en pacientes mayores ( $\geq 60$  años) con DM tipo 2, pacientes con enfermedad de larga duración ( $\geq 10$  años) y HbA1c alta ( $\geq 7\%$ ). (20)

### **Diabetes mellitus y endotelio**

El endotelio corneal es vital para el mantenimiento de la transparencia corneal. Esto se logra por su efectividad para mantener el estroma corneal en un estado de deshidratación continua a través de dos acciones principales: bomba de fluido activa y función de barrera. Cualquier compromiso en estas actividades tiene un efecto directo sobre la claridad corneal.(23)

Las características morfológicas del endotelio corneal en pacientes diabéticos reconocidas por una serie de estudios incluyen:

- Disminución en la densidad de células endoteliales (ECD)

- Polimorfismo (disminución en el porcentaje de células hexagonales [el porcentaje normal > 50%])
- Polimegatismo (mayor coeficiente de variación (CV) del área celular (los valores de CV medidos entre 0,22 y 0,31 se consideran normales y por encima de 0,4 son anormales) (24)

Diversos estudios demuestran que el número de células endoteliales está disminuido en pacientes con diabetes, especialmente en aquellos con DT1.

Calvo-Maroto y col. estudiaron el efecto de la duración de la diabetes y el control deficiente de la glucemia en la población de células endoteliales: Encontrando que cuanto más largo es el tiempo de evolución de la diabetes, mayor es la pérdida de células endoteliales; esta podría ser la razón por la que encontramos más diferencias en los pacientes con diabetes Tipo 1, que generalmente son de menor edad al inicio de la enfermedad y suelen presentar una mayor duración de la evolución de la diabetes. A su vez los niveles más altos de hemoglobina A1C glucosilada se asociaron con una densidad de células endoteliales más bajo. (25)

Respecto a las características endoteliales, los pacientes diabéticos parecen tener mayores tasas de polimegatismo y menores porcentajes de hexagonalidad (mayor polimorfismo).

Otro indicador de disfunción de las células endoteliales, corresponde al aumento del grosor corneal central (CCT), pudiendo explicarse de la siguiente manera; La córnea sana permanece en un estado de deshidratación, ya que la ATPasa de  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  de las células endoteliales y las uniones estrechas son responsables de limitar la entrada del humor acuoso en el estroma. Cuando hay una pérdida endotelial sustancial, la disminución en el número de uniones estrechas entre las células permite que, entre más líquido al estroma, lo que favorece la rehidratación del estroma con un aumento de CCT que puede conducir a una pérdida de transparencia corneal. (25)

## 2. Justificación

De acuerdo con cifras del INEGI (2016) la diabetes mellitus es la segunda causa de muerte en México con 15.4%.

El 90% de casos de diabetes mellitus se relaciona con sobrepeso y obesidad; México tiene una prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos del 72.2% para mujeres y 69.4% en hombres.

La ENSANUT 2018 arrojó que las complicaciones en mayor proporción en los pacientes diabéticos fueron: Visión disminuida (54.5%), daño en la retina (11.2%), pérdida de la vista (9.95%), úlceras (9.1%) y amputaciones (5.5%). A su vez se obtuvo que solo el 15.2% se había realizado una hemoglobina glucosilada el último año.

Dentro de este orden de ideas destaca que la diabetes mellitus afecta profundamente el tejido ocular, y el daño a este órgano ocurre incluso en las primeras etapas de la enfermedad; Debido a que mecánicamente, los cambios en la microvasculatura dan como resultado un aumento de la permeabilidad vascular y la

isquemia, siendo los efectos más profundos de estas alteraciones observables en la córnea y la retina.

Las disfunciones corneales comunes asociadas con la diabetes dan como resultado problemas de visión o ceguera debido a una menor cicatrización de heridas, edema corneal y una membrana basal epitelial alterada. De hecho, de los 382 millones de personas diagnosticadas con DM en todo el mundo, aproximadamente el 70% padece algún tipo de complicaciones corneales.

Se ha propuesto la evaluación del grosor corneal como marcador sustituto de la disfunción de la barrera endotelial en la diabetes mellitus, debido al efecto físico directo de la hiperglucemia sobre la hidratación corneal.

Estudios previos informaron que las córneas de pacientes diabéticos tienen menor densidad celular endotelial (ECD), mayor polimegatismo y pleomorfismo, así como un mayor grosor corneal central. Resaltando en mayor proporción en pacientes mayores ( $\geq 60$  años) con diabetes mellitus tipo 2, pacientes con enfermedad de larga duración ( $\geq 10$  años) y HbA1c alta ( $\geq 7\%$ ).

No se tiene conocimiento de un estudio previo similar en México, por lo que el propósito de este, es determinar si la duración de la diabetes mellitus tipo 2 y los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) afectan el grosor corneal y las propiedades morfológicas de la córnea.

### 3. Planteamiento del problema

De acuerdo a los resultados de la encuesta nacional de salud del 2018, 10.3% de población en México mayor de 20 años cuenta con un diagnóstico médico previo de diabetes, siendo la principal complicación “Visión disminuida”. De acuerdo con las estimaciones nacionales en México, la prevalencia de diabetes entre la población de 60 años y más fue del 24% en 2012, y en el período entre 2000 y 2012, la prevalencia se duplicó entre las personas de 70 años o más de 10% al 20%, y entre los de 60 a 69 años la prevalencia se multiplicó por 1,5, pasando del 18% al 26%.

El envejecimiento de la población y la creciente prevalencia de la diabetes suscitan preocupación por el aumento de la carga sobre los sistemas social, sanitario y familiar debido a las conocidas consecuencias de esta enfermedad. Lo que implica que las personas con diabetes requieran mayores necesidades sociales, pérdida de productividad e ingresos y disminución de la calidad de vida. La valoración de la superficie ocular del paciente diabético tiene implicaciones más allá del cuidado ocular.

Por lo que la pregunta de investigación es:

**¿Cuál es la asociación entre el aumento de hemoglobina glucosilada y el grosor corneal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el hospital de especialidades del centro médico nacional siglo XXI de junio de 2022 a noviembre de 2022?**

## **4. Objetivos**

### **4.1. Objetivo general**

Identificar si existe asociación en el aumento del grosor corneal con los niveles de hemoglobina glucosilada.

### **4.2 Objetivos particulares**

- Identificar los niveles de glucosa sérica en nuestra población.
- Determinar niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes de estudio.
- Determinar el periodo de duración de diabetes mellitus tipo II en nuestra población.
- Medir paquimetría corneal.
- Análisis estadístico de los resultados obtenidos de la evaluación.

## **5. Hipótesis**

Dada la naturaleza del tipo de este estudio (descriptivo) no se plantea ninguna hipótesis.

## **6. Material y métodos**

### **6.1. Diseño del estudio**

Se realizará un estudio de investigación en sistemas de salud cuyas características son las siguientes:

- Observacional
- Descriptivo
- Prospectivo
- Transversal

### **6.2. Ubicación espacio-temporal**

Se realizará la recolección de datos a través de “la aplicación de un cuestionario, toma de muestra de laboratorio y medición del grosor corneal central mediante paquimetría” a pacientes que ingresen al servicio de oftalmología de hospital de especialidades del centro médico nacional siglo XXI durante el periodo de junio a noviembre de 2022.

Domicilio del hospital: Avenida Cuauhtémoc S/N, Doctores, Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México, ciudad de México.

### **6.3. Muestreo**

#### **6.3.1. Definición de la unidad de población**

Pacientes que ingresan al servicio de oftalmología y cumplan con criterios de inclusión y exclusión en un periodo comprendido entre junio de 2022 a noviembre de 2022.

#### **6.3.2. Selección de la muestra**

La selección de la muestra se realizará tomando en cuenta a todos los pacientes que ingresen al servicio de oftalmología y cumplan con criterios de selección y exclusión establecidos para los fines de este trabajo de investigación.

#### **6.3.3. Criterios de selección de las unidades de muestreo**

##### **6.3.3.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico establecido y tratamiento para diabetes mellitus tipo II.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que acudan al servicio de oftalmología en el periodo de junio a noviembre de 2022.
- Pacientes que acepten participar en el estudio.

##### **6.3.3.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes previamente diagnosticados con enfermedades corneales
- Pacientes previamente sometidos a cirugía intraocular o corneal previa.
- Pacientes previamente diagnosticados con enfermedad sistémica relacionada con el colágeno.
- Pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con esteroides.
- Pacientes usuarios de lentes de contacto rígidos durante el último mes previo a la exploración oftalmológica.
- Pacientes usuarios de lentes de contacto blandos durante los siete días anteriores a la exploración oftalmológica.
- Pacientes con sospecha diagnóstica de diabetes tipo II.
- Pacientes portadores de diabetes de otro tipo.
- Pacientes que no acepten participar en el estudio.

### 6.3.3.3. Criterios de eliminación

- Pacientes sin diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo II.

### 6.3.4. Diseño y tipo de muestreo

Se concluye un muestreo no probabilístico, que comprende pacientes que ingresan al servicio de oftalmología, del hospital de especialidades del centro médico nacional siglo XXI.

## 6.4. Definiciones de las variables.

### 6.4.1. Definición Conceptual.

- Género:  
Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico.
- Edad:  
Tiempo vivido por una persona expresado en años.
- Grosor corneal:  
Distancia entre la superficie anterior o epitelio y la superficie posterior o endotelio.
- Glucosa sérica:  
Medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo.
- Hemoglobina glucosilada:  
Fracción glucosilada de la hemoglobina A, refleja las concentraciones de glucosa en sangre durante 3 a 4 meses.
- Tiempo de evolución de diabetes mellitus  
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico o el comienzo del tratamiento hasta que la enfermedad empieza a empeorar o se disemina a otras partes del cuerpo.
- Presencia de retinopatía diabética:  
Complicación microvascular común y específica de la diabetes y sigue siendo la principal causa de ceguera prevenible en las personas en edad laboral.

### 6.4.2. Definición operacional

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE		DEFINICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	NIVEL DE MEDICIÓN
Género	Cualitativa	Dicotómica	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada	Mujer/Hombre	Nominal

			sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico		
Edad	Cuantitativa	Continua	Tiempo vivido por una persona expresado en años	Años	Razón
Grosor corneal	Cuantitativa	Continua	Distancia entre la superficie anterior o epitelio y la superficie posterior o endotelio.	Micras	Razón
Glucosa sérica	Cuantitativa	Continua	Medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo	Mg/dl	Razón
HbA1c	Cuantitativa	Continua	Fracción glucosilada de la hemoglobina A, refleja las concentraciones de glucosa en sangre durante 3 a 4 meses	Porcentaje	Razón
Tiempo de evolución DM	Cuantitativa	Continua	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico o el comienzo del tratamiento hasta que la enfermedad empieza a empeorar o se disemina a otras partes del cuerpo.	Años	Razón
Presencia de RD	Cualitativa	Dicotómica	Complicación microvascular común y específica de la diabetes y sigue siendo la principal causa de ceguera prevenible en las personas en edad laboral.	Sí /No	Nominal

## 7. Aspectos éticos

De acuerdo a la ley general de salud vigente y a lo establecido, en sus lineamientos y principios a los cuales se somete la investigación científica y tecnológica destinada a la salud, el trabajo de investigación presentado se clasifica según el artículo 17 como:

I.- Investigación sin riesgo: “No se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio”

Manifestando que dicho trabajo de investigación se realizó bajo fiel cumplimiento de la “Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares” y lo establecido por la “Ley general de salud”.

Respecto a lo promulgado en la Declaración de Helsinki y principios éticos para investigación médica; es mi responsabilidad y deber médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de los individuos que participan en este trabajo de investigación. Resaltando que se considera investigación sin riesgo, llevada a cabo siempre bajo la supervisión de un médico.

El presente trabajo de investigación cumple cabalmente todos los principios éticos delineados por la Declaración de Belmont; Respeto, beneficencia y justicia.

Resaltado y protegiendo la autonomía de los participantes y su capacidad de decidir con toda libertad si desean o no participar en el estudio una vez explicados todos los riesgos, beneficios y complicaciones. Con el único propósito de incrementar al máximo los potenciales beneficios para los sujetos y reducir los riesgos al mínimo.

**RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN.** De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación el riesgo es mínimo por la extracción de sangre (aprox. 3-5 mililitros) para procesar y cuantificar en laboratorio de análisis clínicos del hospital y la paquimetría no ofrece ningún riesgo para la visión.

**BENEFICIOS DEL ESTUDIO PARA LOS PARTICIPANTES Y LA SOCIEDAD.** En esta investigación no hay beneficios directos para los participantes. El beneficio de la investigación es para la sociedad al conocer la relación entre el aumento de la hemoglobina glucosilada y el grosor de la córnea.

**RIESGOS DEL ESTUDIO PARA LOS PARTICIPANTES.** El riesgo es mínimo para la extracción de sangre ya que es por aspiración directa y con una cantidad de sangre mínima además la paquimetría se realiza con anestesia tópica y toque mínimo toque de la córnea.

**BALANCE RIESGO/BENEFICIO.** A pesar de que la presente investigación es sin beneficio directo a los participantes, el riesgo es mínimo y los beneficios a la sociedad serán a través de la generación del conocimiento, por lo que el balance es favorable.



FORMA DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES. Ingresarán al estudio todos los pacientes diabéticos que decidan participar en el estudio y cumplan con los criterios de inclusión de junio de 2022 a septiembre de 2022.

FORMA EN QUE SE SOLICITARÁ CONSENTIMIENTO INFORMADO. El CI se realizará por parte de el residente que identifique pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

CONFIDENCIALIDAD. La confidencialidad de la información de los participantes se garantizará mediante el resguardo de la información de los pacientes participantes la cual será únicamente del conocimiento del investigador. Se leerá junto con el participante la carta de consentimiento informado, si existen dudas o preguntas se aclararán antes de la revisión oftalmológica y recolección de la muestra sanguínea. Una vez firmada se proporcionará una copia al participante del estudio.

Si el paciente lo desea se puede al final del protocolo compartir los resultados de la investigación.

## **8. Factibilidad**

### **8.1. Recursos humanos:**

Alumno posgrado, tutor, colaboradores.

- 1 oftalmólogo médico base con especialidad en córnea, residentes oftalmología.

### **8.2. Recursos materiales:**

- - Paquímetro corneal de no contacto.
- - Tubos de ensayo (con EDTA)
- - torundas con alcohol
- - jeringas
- - Espectrofotómetro de laboratorio para procesar hemoglobina glucosilada.
- - computadora e impresora, folders, plumas, hojas, marcadores.

El HECMNSXXI cuenta en el laboratorio con un espectrofotómetro para medición de la hemoglobina glucosilada.

### 8.3. Cronograma

ACTIVIDAD	ENERO 2022	FEBRERO 2022	MARZO 2022	ABRIL 2022	MAYO 2022	JUNIO 2022	JULIO 2022	AGOSTO 2022	SEPTIEMBRE 2022
REVISIÓN DE LITERATURA	X	X	X	X	X				
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN			X	X	X				
MARCO TEÓRICO			X	X	X				
AUTORIZACIÓN POR COMITÉ LOCAL						X			
RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN						X	X	X	X
ANÁLISIS ESTADÍSTICO									X
ANÁLISIS DE RESULTADOS									X
CONCLUSIONES									X
REALIZAR REPORTE FINAL									X

## 9. Resultados

### 9.1. Análisis estadístico

Todos los análisis se realizaron en R (ver. 3.6)

Análisis Descriptivo

La media del grosor ocular derecho de los pacientes y su desviación estándar es:

- [1] 536.9
- [1] 32.97671

Mientras que el grosor ocular izquierdo de los pacientes y su desviación estándar es:

- [1] 530.5
- [1] 30.93882

Se quiere probar la posible relación del grosor corneal con el porcentaje de HbA1c; sin embargo, primero hay que verificar estadísticamente si el grosor corneal izquierdo y derecho de los pacientes difiere o es similar. Para eso se realiza una prueba de T pareada.

Los dos supuestos estadísticos que se deben de cumplir para ejecutar exitosamente una prueba de T es que los datos sean normales y homoscedásticos. Para verificar esos supuestos se realizaron las pruebas de Shapiro-Wilks y de Bartlett, respectivamente.

Los datos del grosor corneal de los pacientes se distribuyen de manera normal y homoscedástica, la manera en que lo sabemos es observando el valor de P. Si el valor de P hubiera sido menor a 0.05 entonces se rechazaría la hipótesis nula, lo cual significa que los datos no cumplían los supuestos. Sin embargo, en este caso ambos valores fueron mayores a 0.05. Es decir, podemos realizar la prueba de T pareada cumpliendo los requisitos.

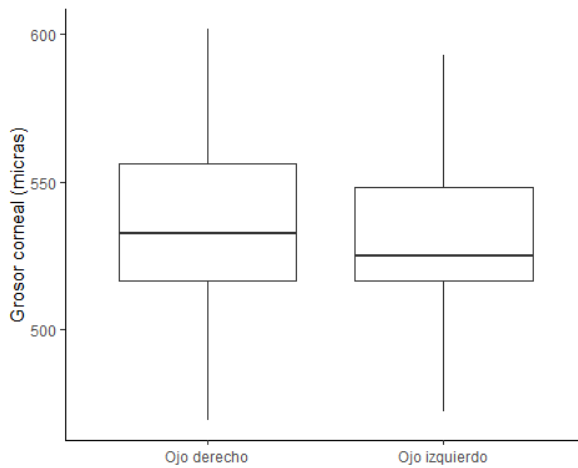
- Bartlett test of homogeneity of variances data: dat2\$values by dat2\$ind  
Bartlett's K-squared = 0.07528, df = 1, p-value = 0.7838
- Shapiro-Wilk normality test data: dat2\$values  
W = 0.97849, p-value = 0.6335

La prueba de T nos va a decir si los grosores del ojo derecho o izquierdo difieren estadísticamente. Nos volvemos a fijar en el valor de P, si este es menor a 0.05 quiere decir que son diferentes

```
t.test(dat$Grosor.corneal.ojo.der,dat$Grosor.corneal.ojo.izq,paire=T)
```

- Welch Two Sample t-test data: dat\$Grosor.corneal.ojo.der and dat\$Grosor.corneal.ojo.izq  
t = 0.63297, df = 37.846, p-value = 0.5306
- alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0  
95 percent confidence interval:  
-14.07151 26.87151  
sample estimates:  
mean of x mean of y  
536.9 530.5

Como vemos, el valor es 0.53 por lo que concluimos que los grosores de los ojos no son estadísticamente diferentes. Es decir, tenemos las herramientas estadísticas para realizar un promedio entre las dos medidas. Dicho promedio se usará para probar la relación con HbA1c.



## Regresión Lineal

Para explorar la relación que existe entre el grosor corneal (usando los promedios del ojo izq y derecho) y HbA1c, se aplicó una regresión lineal simple.

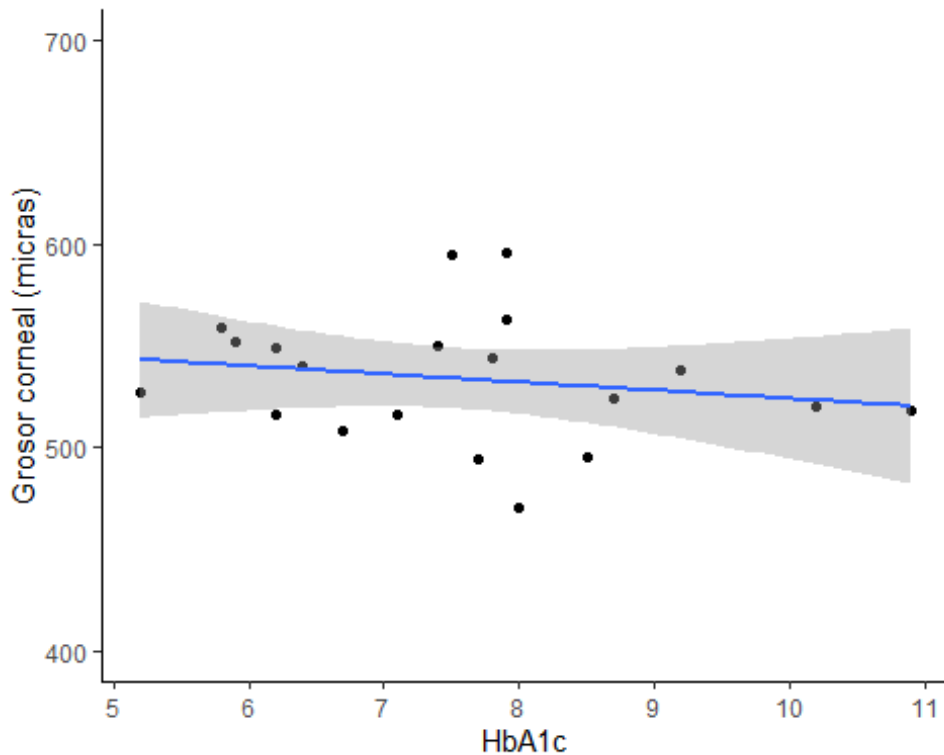
### Analysis of Variance Table

```
Response: dat$grosor.corneal
Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
dat$HbA1c 1 659.2 659.16 0.6528 0.4297
Residuals 18 18176.0 1009.78
```

Como podemos observar el valor de P es de 0.43. Este valor al ser mayor a 0.05 sugiere que no existe una relación entre las dos variables. El valor de R<sup>2</sup> fue de 0.035, este valor de r cuadrado indica que el modelo lineal en general es malo, es decir, el porcentaje de HbA1c no predice correctamente el grosor corneal de los pacientes.

Se realizó una gráfica de puntos para explorar la relación de las variables de manera visual.

```
`geom_smooth()` using formula 'y ~ x'
```



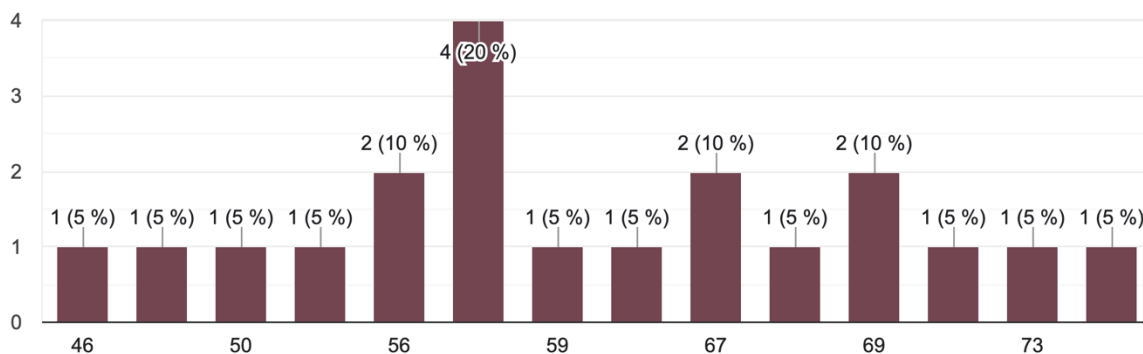
Como podemos observar, la línea de la regresión es casi horizontal, es decir, aunque aumenta el porcentaje de HbA1c no aumenta el grosor corneal de los pacientes. Cabe señalar que hay una nube de puntos en el centro que podrían estar afectando la regresión. Es por esto que realicé una regresión lineal robusta (ponderación de medias, método Yohai), de tal manera que reduzcamos el efecto de esos puntos alejados.

Sin embargo, el resultado es el mismo. No existe una relación entre el grosor corneal y el porcentaje de HbA1c.

## 9.2. Descripción de resultados

Edad del paciente

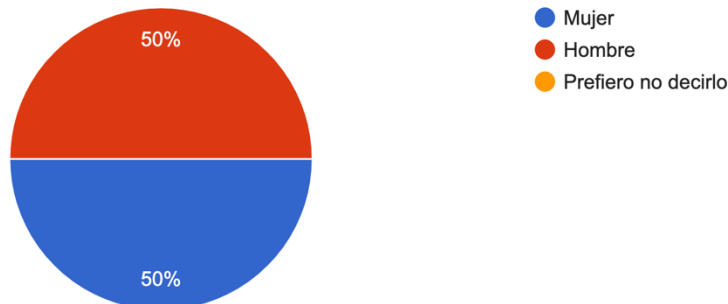
20 respuestas



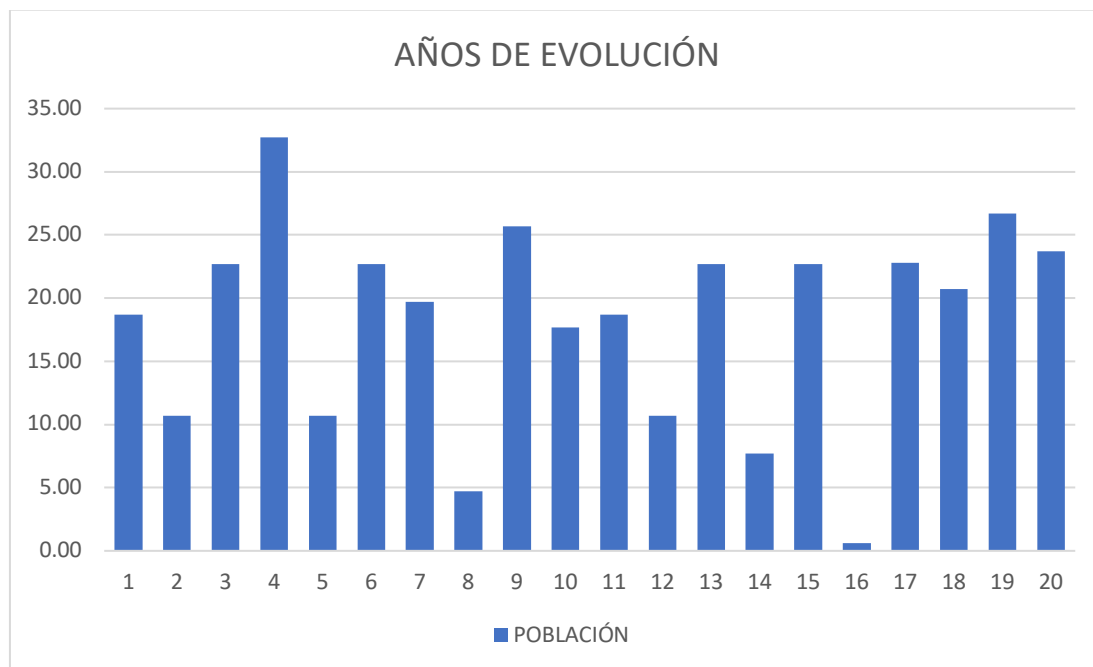
Del tamaño de edad de nuestra muestra el promedio de edad es de 61.55 años.

Considerando que en México la mayor parte de pacientes con DM tipo II tiene más de 65 años.

Género  
20 respuestas



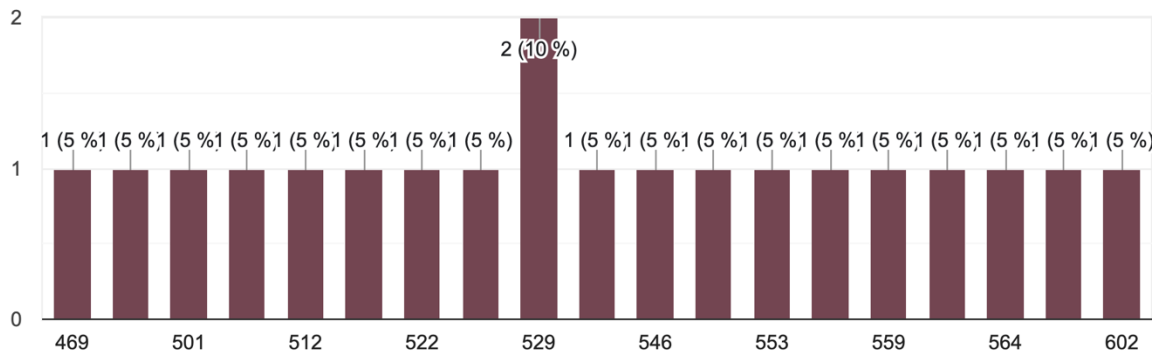
De acuerdo a las cifras del INEGI 2021 el predominio por género es ligeramente predominante el femenino con 46% de acuerdo con este grupo etario. En este estudio la cantidad de pacientes de acuerdo al género se analizaron 50% de cada uno.



El promedio de años de evolución de la población estudiada con DM tipo II fue de 18.15 años, destacando así que todos los pacientes estudiados entran dentro del rango de larga evolución (> 10 años).

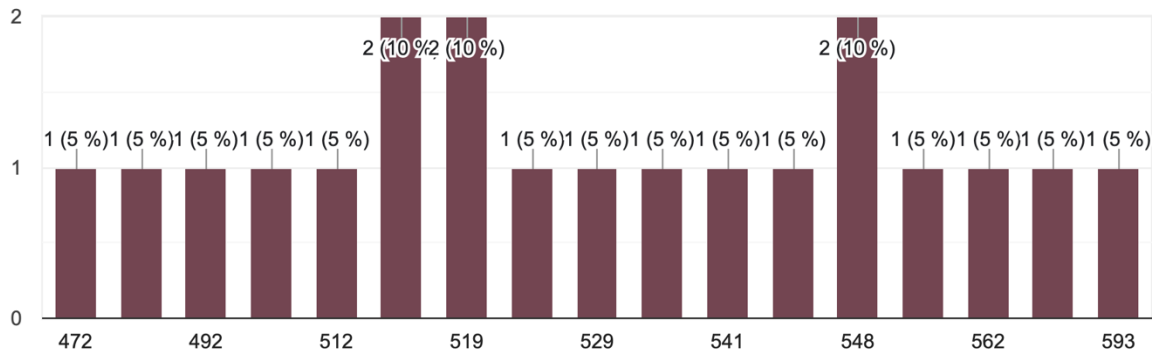
### Grosor corneal (micras) ojo derecho

20 respuestas



### Grosor corneal (micras) ojo izquierdo

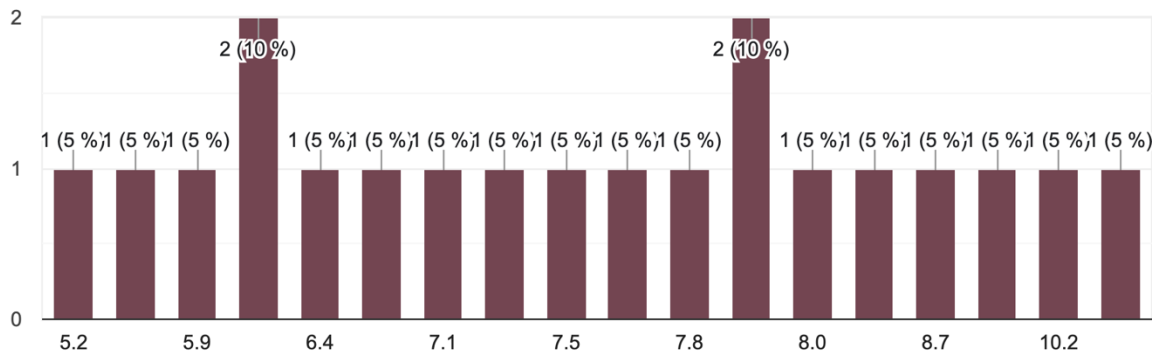
20 respuestas



Considerando que el grosor corneal central según la literatura va alrededor de las 500 micras obtuvimos en este estudio un promedio de grosor corneal central de 533.7 micras y no hubo variaciones significativas entre las muestras de un mismo paciente (ojo derecho y ojo izquierdo) como ya se mencionó dentro del análisis estadístico en este estudio.

## HbA1c (porcentaje)

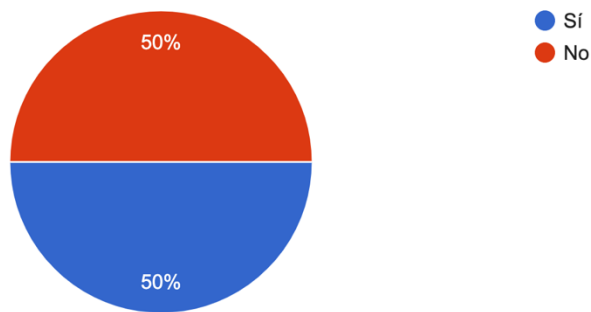
20 respuestas



Los valores de HbA1c obtenidos en nuestra población van desde 5.2% hasta 10.9% siendo los paciente con 6.2% y 7.9% (que representan el 10% respectivamente) los de mayor recuento en este estudio.

## ¿El paciente tiene retinopatía diabética?

20 respuestas



Los pacientes estudiados contaban con diagnóstico de retinopatía diabética en la mitad de los casos.

## 10. Discusión

La hiperglucemia crónica que se manifiesta en pacientes con diabetes mellitus (DM) provoca diferentes cambios morfológicos y funcionales en la córnea.

Actualmente los estudios que correlacionan grosor corneal con HbA1c se encuentran reducidos, destacan publicaciones como la realizada por Storr y cols. en 2014 donde se obtuvo una muestra de 235 pacientes resaltando que no existieron diferencias estadísticamente significativas por género, edad, presión intraocular (PIO) y agudeza visual, obteniendo un resultado significativo entre el grosor corneal central en sujetos sanos en comparación al grupo de diabéticos.



En nuestro estudio de acuerdo al análisis estadístico realizado se concluyó que los grosores de los ojos no son estadísticamente diferentes, al comparar el grosor corneal con los niveles de hemoglobina glucosilada se obtuvo un valor de asociación ligera lo que se relaciona con lo publicado en estudios previos.

Resaltando que dentro del grupo reducido de publicaciones, se ha evaluado el endotelio corneal de pacientes con diabetes tipo 2 y se concluye que al compararse con pacientes no diabéticos, la mayoría coincide en que el endotelio corneal de los pacientes con DM tipo II cambia morfológicamente.

En un estudio realizado por Jin en el 2021, con una muestra de 2821 ojos menciona que las complicaciones diabéticas corneales clínicamente más observadas incluyen erosión epitelial recurrente, reparación tardía de heridas, úlceras neurotróficas y disminución de la sensibilidad corneal. Dentro del mismo análisis se sugiere que la duración de la diabetes está mayormente asociada con el daño endotelial crónico de la córnea que con la HbA1c, lo que abre la posibilidad de que los resultados obtenidos en nuestro estudio, reflejen lo concluido por Jin y cols.

Dentro del mismo estudio se pondera que el grosor corneal mostró una diferencia significativa en pacientes mayores de 50 años con diabetes de larga evolución ( $\geq 10$  años) así como en el coeficiente de variación, densidad de células endoteliales y hexagonalidad mostraron diferencias significativas en pacientes mayores de 60 años. Se obtuvieron resultados similares en el grupo de paciente con HbA1c alta ( $\geq 7\%$ ); resaltó que el grosor corneal muestra una diferencia estadísticamente significativa en pacientes de 40 años, mientras que en pacientes mayores de 60 años el coeficiente de variación, densidad de células endoteliales y hexagonalidad son las alteraciones morfológicas, más frecuentemente observadas, lo que enmarca una posible similitud con lo obtenido en este trabajo de investigación, debido a que la edad promedio de nuestra población estudiada fue de 60 años. Lo que puede deberse a que el grosor corneal y su asociación con niveles de HbA1c elevada, es un cambio observado a una edad promedio de 40 años, no obstante el comportamiento de dicha relación en pacientes mayores de 60 años es menos significativa.

## **11. Conclusiones**

### **a) En relación con el objetivo del estudio:**

- Tomando en consideración el objetivo general de estudio, que fue identificar si existe asociación en el aumento del grosor corneal con los niveles de hemoglobina glucosilada, se concluye que dicha asociación no fue estadísticamente significativa con índice de confianza del 95% sin embargo si este valor lo disminuimos a un 85% ajustado a nuestra muestra de población, obtenemos una ligera asociación entre ambos parámetros.

- Al no existir diferencias significativas entre la HbA1c y el grosor corneal, apoya lo publicado por estudios previos, donde no se considera al aumento en los niveles de HbA1c como un parámetro de cambio temprano dentro de la morfología corneal.

- Dado que nuestro estudio tuvo una asociación ligera entre el aumento de los niveles de HbA1c con el grosor corneal al ajustar el índice de confianza al tamaño de la muestra sugerimos para estudios póstumos, aumentar el tamaño de la muestra para elevar esta potencia estadística de los resultados obtenidos y preferentemente realizar un estudio longitudinal.

- Ninguno de los expedientes clínicos evaluados, bajo ninguno de los dos modelos de evaluación del expediente clínico utilizados, cumplió con la totalidad de idoneidad esperada, y estipulada por normatividad.

## **b) Otras conclusiones del estudio.**

Dentro de las áreas de oportunidad, se sugiere:

- Se sugiere, la evaluación no solo de la retina sino también de las células endoteliales corneales de forma regular durante el seguimiento de los pacientes con DM tipo 2.
- Capacitación continua en materia de conocimiento y prevención, a todo el personal de salud involucrado en la atención de los pacientes con diabetes mellitus.
- Se sugiere tomar este trabajo de investigación como base para la realización de un trabajo de investigación mucho más amplio, que propicie datos estadísticos ajustados a nuestra población.

## **12. Bibliografía**

1. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(Suppl 1):S1–7.
2. Han SB, Yang HK, Hyon JY. Influence of diabetes mellitus on anterior segment of the eye. *Clin Interv Aging*. 2019;14:53–63.
3. Eeshwar Chandrasekar, Nikhil Tandon PAM. Diabetes: An Update on the Pandemic and Potential Solutions. In: 3°. 2017.
4. Vieira-Potter VJ, Karamichos D, Lee DJ. Ocular Complications of Diabetes and Therapeutic Approaches. *Biomed Res Int*. 2016;2016.
5. Shao-Nian Yang P-OB. The eye as a novel imaging site in diabetes research. *Pharmacol Ther*. 2019;197:103–21.
6. Jacobsen L V., Flint A, Olsen AK, Ingwersen SH. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(6):657–72.
7. Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Leiva-Salinas C, Valero VP, Gascón F, et al. Glycated hemoglobin: A powerful tool not used enough in primary care. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(3):1–5.
8. Suo M, Wen D, Wang W, Zhang D, Xu S, Wang X, et al. False measurement of glycated hemoglobin in patients without hemoglobin A. *Biosci Rep*. 2019;39(1):1–8.
9. Weykamp C. HbA1c: A review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med*.

- 2013;33(6):393–400.
10. Care D, Suppl SS. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes–2021. *Diabetes Care*. 2021;44(January):S73–84.
  11. Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res*. 2015;49:1–16.
  12. M. T. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(2):190–4.
  13. Downie LE, Bandlitz S, Bergmanson JPG, Craig JP, Dutta D, Maldonado-Codina C, et al. CLEAR - Anatomy and physiology of the anterior eye. *Contact Lens Anterior Eye*. 2021;44(2):132–56.
  14. Storr-Paulsen A, Singh A, Jeppesen H, Norregaard JC, Thulesen J. Corneal endothelial morphology and central thickness in patients with type II diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(2):158–60.
  15. Ramm L, Spoerl E, Pillunat LE, Terai N. Is the Corneal Thickness Profile Altered in Diabetes Mellitus? *Curr Eye Res*. 2020;45(10):1228–34.
  16. Beato JN, Esteves-Leandro J, Reis D, Falcão M, Rosas V, Carneiro Â, et al. Structural and Biomechanical Corneal Differences between Type 2 Diabetic and Nondiabetic Patients. *J Ophthalmol*. 2019;2019.
  17. Walckling M, Waterstradt R, Baltrusch S. Collagen remodeling plays a pivotal role in endothelial corneal dystrophies. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(14).
  18. Ljubimov A V. Diabetic complications in the cornea. *Vision Res*. 2017;139:138–52.
  19. Luo XY, Dai W, Chee ML, Tao Y, Chua J, Tan NYQ, et al. Association of Diabetes With Central Corneal Thickness Among a Multiethnic Asian Population. *JAMA Netw open*. 2019;2(1):e186647.
  20. Kim YJ, Kim TG. The effects of type 2 diabetes mellitus on the corneal endothelium and central corneal thickness. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–8.
  21. Zhao H, He Y, Ren YR, Chen BH. Corneal alteration and pathogenesis in diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(12):1939–50.
  22. Beato JN, Esteves-Leandro J, Reis D, Falcão M, Rosas V, Carneiro Â, et al. Evaluation of corneal structure and endothelial morphological characteristics in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:1993–9.
  23. Sahu P, Das G, Agrawal S, Kumar S. Comparative evaluation of corneal endothelium in patients with diabetes undergoing phacoemulsification. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2017;24(2):74.
  24. El-Agamy A, Alsubaie S. Corneal endothelium and central corneal thickness changes in type 2 diabetes mellitus. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:481–6.
  25. Del Buey MA, Casas P, Caramello C, López N, De La Rica M, Subirón AB, et al. An Update on Corneal Biomechanics and Architecture in Diabetes. *J Ophthalmol*. 2019;2019.

## 13. Anexos

### 13.1. Formato de captura de datos

1. Nombre del paciente\*

---

2. Número de contacto \*

---

3. Edad del paciente \* (años)

---

4. Género \*

*Marca solo un óvalo.*

Mujer

Hombre

Prefiero no decirlo

Otro: \_\_\_\_\_

5. ¿Desde cuándo padece diabetes tipo 2? \*

---

*Ejemplo: 7 de enero del 2019*

### MEDICIONES POR LABORATORIO

6. Grosor corneal (micras) \*

---

7. Glucosa sérica (mg/dl) \*

---

8. HbA1c (porcentaje) \*

---

9. Fecha de toma de HbA1c \*

---

*Ejemplo: 7 de enero del 2019*

10. ¿El paciente tiene retinopatía diabética? \*

*Marca solo un óvalo.*

Sí

No

## 13.2. Carta de consentimiento informado

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EDUCATIVA

	<p><b>Instituto Mexicano Del Seguro Social</b> <b>Unidad De Educación, Investigación</b> <b>Y Políticas De Salud</b> <b>Coordinación De Investigación En Salud</b></p> <p><b>Carta De Consentimiento Informado</b> <b>(Adultos)</b></p>
Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación	
Nombre del estudio:	Asociación del aumento de hemoglobina glucosilada y grosor corneal en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el servicio de oftalmología de un hospital de tercer nivel
Lugar y fecha:	Ciudad de México. A        de        2022.
Número de registro:	
Justificación del estudio:	Diabetes mellitus es la segunda causa de muerte en México con 15.4%. Más del 50% de los pacientes con diabetes presentan alteraciones visuales; las disfunciones corneales comunes asociadas con la diabetes propician disminución de la agudeza visual o ceguera. El propósito de este, es determinar si la duración de la diabetes mellitus tipo 2 y los niveles de hemoglobina glucosilada (niveles de azúcar a largo plazo en sangre) afectan el grosor de la córnea.
Procedimientos:	Se realizará una evaluación por paquimetría (medición del grosor de la córnea) mediante un método de no contacto, así como la determinación de los niveles de glucosa sérica (azúcar en sangre en ayuno) y de glucosa a largo plazo (hemoglobina glucosilada) mediante una toma de muestra de sangre de 3 a 5 ml, para determinar su asociación y correlación en las alteraciones visuales de pacientes con diabetes.
Posibles riesgos y molestias:	Este estudio de investigación se considera con riesgo mínimo ya que la toma de grosor de la córnea se hará con un método de no contacto y la toma de muestra de sangre pudiera ocasionar dolor, hinchazón y/o moretón en el sitio de la punción.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	El participante recibirá una valoración oftalmológica completa, desde toma de agudeza visual, tonometría, revisión con lámpara de hendidura de segmento anterior y fondo de ojo, además de la interpretación verbal del estudio del grosor de la córnea (paquimetría) de ambos ojos.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se han comprometido a informarme de manera actualizada los resultados que se obtengan durante el estudio; aunque esta pudiera cambiar mi decisión para la participación en el mismo.
Participación o retiro:	Entiendo que tengo el derecho de salirme del estudio en cualquier momento que tome la decisión.
Privacidad y confidencialidad:	Se me ha garantizado que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que salgan de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.
Beneficios al término del estudio:	Debido a que la decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria y no tendré que hacer gasto alguno durante el estudio, no recibiré pago de ninguna índole por mi participación, sólo el agrado de haber contribuido a la generación de nuevos conocimientos que en un futuro puedan beneficiar a otros pacientes.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	

Investigador responsable:

*Dr. Arturo Carrasco Quiroz. Jefe de servicio del área de segmento anterior de oftalmología en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI Matricula Teléfono: 55 4354 7626 . Correo electrónico. arturacarrascoquirzo@yahoo.com*

Colaboradores:

***Dr. Luis Alonso Cruz Aragón. Residente 3er año de Oftalmología en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI Teléfono: 221 319 9125. Correo electrónico: laca89@hotmail.com***

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**