



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



COORDINACION DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA Y APOYO EN
CONTINGENCIAS

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

**“PREVALENCIA DE HIPOACUSIA Y SU ASOCIACIÓN CON
EL POLIMORFISMO RS25648 DEL GEN VEGF EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA

PRESENTA

DRA. CLAUDIA DEL ROCÍO MARTÍNEZ CHACÓN

ASESORES:

DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA

DR. MIGUEL CRUZ LÓPEZ

DRA. ALMA GUADALUPE PESQUERA ROMERO

México D.F. Febrero de 2011



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.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a mi madre, gracias a su esfuerzo e incontables sacrificios fue posible dar éste paso en mi vida

A mi querido esposo por su paciencia y apoyo incondicional

A mi familia por su confianza y amor

A mis amigos por su comprensión y apoyo a pesar de la distancia

CONTENIDO

1. Datos de identificación	4
2. Resumen	5
3. Introducción	6
4. Antecedentes	10
5. Planteamiento del problema	16
6. Pregunta de investigación	18
7. Justificación	19
8. Hipótesis	20
9. Objetivos	20
10. Material y método	21
11. Plan general de actividades	32
12. Análisis estadístico	33
13. Aspectos éticos	34
14. Recursos humanos y financieros	35
15. Resultados	36
16. Discusión	42
17. Conclusiones	46
18. Bibliografía	48
19. Anexos	
19.1 Tablas	52
19.2 Gráficas	61
19.3 Consentimiento informado	65
19.4 Instrumento de recolección de datos	67

1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Instituciones Participantes

- Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Hospital General Regional No. 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro”. Instituto Mexicano del Seguro Social
- Unidad de Investigación Médica en Bioquímica. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social

Investigador Responsable

Dr. Jorge Escobedo de la Peña

Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Hospital General Regional No. 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro”. Instituto Mexicano del Seguro Social

Asesores de Tesis

Dr. Miguel Cruz López

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Alma Guadalupe Pesquera Romero

Audiología y Otorología, Hospital Regional No. 1 “Carlos MacGregor Sánchez-Navarro” Instituto Mexicano del Seguro Social

Tesista

Dra. Claudia del Rocío Martínez Chacón

Curso de Especialización en Epidemiología. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo en Contingencias. Instituto Mexicano del Seguro Social

2. RESUMEN

Martinez-Chacon CR¹, Escobedo-Peña de la J², Cruz-Lopez M³, Pesquera-Romero AG⁴, et al. **Prevalencia de hipoacusia y su asociación con el polimorfismo rs25648 del gen VEGF en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2**

1. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo en Contingencias, IMSS; 2. Unidad de investigación en Epidemiología HGR No. 1 "Carlos MacGregor Sánchez-Navarro", IMSS; 3. Unidad de Investigación en Bioquímica Hospital de Especialidades CMS XXI, IMSS; 4. HGR No. 1 "Carlos MacGregor Sánchez-Navarro", IMSS.

Objetivo: Determinar la prevalencia de hipoacusia y su asociación con el SNP rs25648 del gen VEGF así como con el descontrol metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Material y Método: Se realizó un estudio transversal en paciente con diagnóstico de DM2 procedentes de consulta externa de medicina interna del HGR No. 1, a los que se les tomó muestra hemática por punción venosa, se les realizó una audiometría tonal evaluando la pérdida auditiva por grados con posterior dicotomización a partir del umbral de audición de 41 dB en cualquier tono (hipoacusia discapacitante); posteriormente se aplicó un cuestionario. La identificación del polimorfismo se llevó a cabo mediante reacción en cadena de polimerasa (*TaqMan® SNP Genotyping Assays*), tras llevar a cabo la extracción, revisión de integridad y cuantificación de ADN de sangre periférica. Los estudios bioquímicos se realizaron en el laboratorio del HGR No.1. Para el análisis estadístico se realizaron cálculos de frecuencias simples, análisis bivariado, frecuencias alélicas y razones de momios para modelos genotípicos y otras variables, así como un análisis multivariado con intervalos de confianza al 95% (IC_{95%}).

Resultados: Se estudiaron un total de 359 sujetos con diagnóstico de DM2, de los cuales el 70.2% (252) fueron mujeres. El 19.5% presentó pérdida auditiva leve, el 26% moderada, el 23% severa y el 30% profunda. No hubo diferencia entre oídos. El descontrol metabólico tuvo una prevalencia del 88%. Ninguno de los componentes del control metabólico mostró significancia estadística. El tiempo de evolución de la DM2 mayor a 20 años presentó una RM de 3.04 (IC_{95%} de 1.05 a 8.79, p 0.03). La edad mostró gradiente con una RM de padecer hipoacusia severa de los 51 a los 70 años de 4.4 y de 20.5 de los 91 a los 90 años en comparación con los sujetos de 31 a 50 años de edad. Las frecuencias alélicas se encontraron en equilibrio de Hardy Weinberg (p 0.15). El 70.5% de los sujetos resultó homocigoto para C, el 25% para T y el 4.5% fueron heterocigotos. El modelo sobredominante obtuvo una RM de 2.66 (IC_{95%} 1.02 a 5.9, p 0.008) para hipoacusia severa. En el análisis multivariado el modelo sobredominante se ajustó por edad, obesidad/sobrepeso, tiempo de evolución de la DM2, hipertensión arterial e hipertrigliceridemia, aumentando su RM a 3.00 (IC_{95%} 1.23 a 7.31).

Conclusiones: La prevalencia de hipoacusia es muy alta, pues más del 98% de los sujetos estudiados la padece en algún grado y en el 78.6% es discapacitante. El heterocigoto al polimorfismo -73 C>T del gen VEGF mostró asociación con la hipoacusia severa en el paciente con DM2.

3. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es definida, según la Norma Oficial Mexicana 015 publicada en 1995, como una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y participación de diversos factores ambientales, que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) propone como factores de riesgo ambientales para padecer diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) el sobrepeso, la falta de actividad física, antecedentes familiares directos de diabetes mellitus (padres o hermanos), ascendencia latino americana, especialmente de México o Puerto Rico, peso al nacimiento de 4 kilogramos o mayor, antecedente de diabetes gestacional, presión arterial de más de 140/90 mm/Hg, colesterol HDL bajo (en 35 mg/dL o menos) o cifras de triglicéridos elevadas (en 150 mg/dL o más)¹. La ADA recomienda los siguientes criterios de diagnóstico en base a parámetros de laboratorio:

Criterios de Diagnóstico de la Diabetes según la ADA

- Glicemia plasmática mayor o igual a 200 mg/dL en cualquier momento del día, junto a los síntomas cardinales de diabetes.
- Glicemia plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL
- Glicemia plasmática mayor de 200mg/dL a las 2 horas de una sobrecarga de 75 gr de glucosa.

La diabetes causa múltiples complicaciones y en su mayoría están relacionadas con el estado de hiperglucemia prolongado. A largo plazo se incluyen

retinopatía con potencial daño de la visión; nefropatía destacado por falla renal; neuropatía periférica con riesgo de úlceras en pies, amputaciones; y neuropatía autonómica causando síntomas gastrointestinales, genitourinarios y cardiovasculares, además de la microangiopatía y disfunción sexual. De cómo la diabetes induce lesiones micro y macrovasculares dañando la función de órganos está lejos de ser claro. Sin embargo, se ha observado que las células del endotelio vascular en pacientes con diabetes de larga evolución presentan múltiples indicios de daño vascular². A pesar de lo anterior está plenamente reconocido que la diabetes acelera el proceso arterioesclerosis, produce alteraciones en los vasos sanguíneos dificultando su aporte sanguíneo, lo que es llamado microangiopatía diabética³. Los factores de riesgo para desarrollar microangiopatía diabética a cualquier nivel son: hipertensión, hiperlipidemia, obesidad y resistencia a la insulina. Si se encuentran conjuntados todos estos factores el riesgo es mayor⁴. Dentro de las patologías causadas por la microangiopatía diabética está la otopatía, misma que puede llegar a culminar en sordera o hipoacusia severa.

La hipoacusia se define como un umbral de audición igual o mayor a 21 decibeles (dB) para cualquier frecuencia, y a partir de éste se clasifica en grados en leve, moderada, severa y profunda, como se muestra en la tabla 1 que a continuación se muestra.

La discapacidad auditiva en adultos se define como un umbral de audición permanente sin ayuda de 41dB o mayor en las frecuencias de 0.5, 1, 2 y 4 kHz⁵. El diagnóstico se basa inicialmente en el tipo de sintomatología que refiere el paciente y en la realización de una serie de pruebas exploratorias encaminadas a valorar la localización precisa de la lesión.

Para realizar el diagnóstico de algún déficit auditivo se emplea la audiometría tonal, misma que se realiza con instrumentos electrónicos, llamados audiómetros, los cuales son en principio unos osciladores controlados muy estables, un sistema de amplificación y por último un atenuador fino. Ésta mide los umbrales para los

tonos puros presentados por el examinador, según cada frecuencia. La unidad de medida utilizada convencionalmente es el deciBel⁶.

La forma de presentación más frecuente de la hipoacusia en pacientes con diabetes es de tipo neurosensorial, bilateral, por afección en la irrigación de las estructuras del oído interno, lo que se traduce en una microangiopatía, específicamente del saco endolinfático, de la membrana basilar⁷, la estría vascular y del ligamento espiral, traduciéndose en hipoxia de la perilinfa a partir de los siguientes mecanismos fisiopatológicos: interferencia en el transporte de nutrientes a través del endotelio capilar, reducción del flujo a través de las arterias estriadas y degeneración secundaria del VIII par craneal (neuropatía) y en menor proporción también es debida a encefalopatía⁸. Las frecuencias agudas son las más deterioradas debido a los problemas anatómicos de la irrigación coclear: la espiral basal de la cóclea, esta irrigada por la arteria coclear que es una rama terminal, a diferencia de las espirales medias y apicales, receptoras de las frecuencias medias y bajas, que reciben un flujo sanguíneo por tres vasos terminales.

Por otra parte, hasta el día de hoy se han realizado estudios en diferentes genes asociados al desarrollo de microangiopatía en pacientes con diabetes mellitus, como lo son el gen que regula la eritropoyetina, factor de crecimiento similar a la insulina, receptor para el factor de crecimiento similar a la insulina, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, receptores de la angiotensina, hormona del crecimiento y factor del crecimiento endotelial vascular, entre otros, todos éstos en su mayoría relacionados con nefropatía y retinopatía diabéticas.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una proteína señalizadora implicada en la angiogénesis que además posee efectos vasodilatadores. Es secretado como resultado de la disfunción endotelial a causa de una oxigenación deficiente, que a su vez es propiciada por estados crónicos de hiperglucemia, hiperlipidemias e hipertensión arterial, con la consiguiente

tendencia a la proliferación de células musculares lisas, perturbación del equilibrio trombótico y regulación anormal del tono vascular. Ésta proteína está regulada por el gen para VEGF-A ubicado en la región cromosómica 6p12 hasta ahora únicamente asociado a complicaciones microvasculares a nivel renal y de retina a pesar de que existen informes de daños a nivel ótico en pacientes con diabetes mellitus⁵ y de que ha sido demostrada la expresión aumentada del VEGF a nivel coclear en estudios de modelos animales⁹.

4. ANTECEDENTES

Existen numerosos estudios que se han llevado a cabo alrededor del mundo para tratar de encontrar una relación entre la hipoacusia y la diabetes mellitus. Así mismo las metodologías utilizadas han sido variables, los tamaños de muestra han llegado a ser precisos, sin embargo la validez interna ha sido cuestionable.

La angiopatía es una de las principales causas de complicaciones en los pacientes con diabetes mellitus y está íntimamente relacionada con los niveles de glicemia plasmática. Hasta el día de hoy se ha hecho un exhaustivo estudio de las complicaciones relacionada tanto con la micro y la macroangiopatía, como lo son la insuficiencia renal, retinopatía, la polineuropatía, el pie diabético, etc. Para ejemplificarlo cabe mencionar los resultados de una cohorte Europea multicéntrica a 10 años de seguimiento realizada por Stratton, en la que se contó con 4,585 participantes se obtuvieron tasas de incidencia ajustadas (Tia) por diversos confusores para complicaciones macrovasculares y que se incrementaron con cada categoría mayor de concentración de hemoglobina glicosilada hasta 6 veces del menor al mayor rango (<6% a $\geq 10\%$): cualquier complicación obtuvo una tasa de incidencia ajustada de 124.9 y con <6% 35.9/1,000 años-persona; enfermedad vascular: Tia 6.2 a 57.8/1,000 años-persona; infarto agudo al miocardio: 16 a 38.6/1,000 años-persona; amputación o enfermedad vascular periférica: 1.2 a 12.2/1,000 años-persona; enfermedad vascular cerebral: 4.3 a 12/1,000 años-persona¹⁰.

Así mismo, otro factor ampliamente reconocido como de riesgo para el desarrollo de angiopatía es el descontrol de la tensión arterial (TA) un componente clínico del control metabólico. Adler publicó en el 2000 una Cohorte con 3,642 pacientes con diagnóstico reciente de DM tipo 2 de 25 a 65 años provenientes de 23 clínicas de Escocia y norte de Irlanda. La TA se midió a los 2 y 9 meses tras el diagnóstico de la DM tipo 2 y posteriormente cada 6 meses. Además se midieron

parámetros bioquímicos. La tasa de incidencia de cualquier suceso fatal se incrementó con gradiente positivo de acuerdo a cifras de TA que aumentó desde 40 por 1,000 años persona con TA de 115mmHg hasta 85 por 1,000 años persona con cifras de 170mmHg. La tasa de incidencia ajustada para enfermedad microvascular fatal o no fatal fue de 7.3 años persona con TA 120mmHg hasta 20.8 por 1,000 años persona para más de 160mmHg con gradiente, todas con intervalos precisos. Es decir, por cada 1,000 años persona ocurren casi 21 casos de eventos fatales o no relacionados por microangiopatía en personas con cifras tensionales mayores a 160mmHg¹¹.

A pesar de conocer las implicaciones y factores de riesgo de las microangiopatías, no se le ha dado la debida importancia a la pérdida de audición en los diabéticos, posiblemente debido a discrepancias en diversos estudios en gran medida dadas por los diseños y metodologías de los mismos. Sin embargo, en la literatura se encuentran diversas publicaciones que hacen referencia a éste problema. En 1995 la Organización Mundial de la Salud informó que los problemas auditivos discapacitantes en el mundo aumentaron de 42 millones en 1985 a 120 millones en ese año¹². Para el año 2001 había 250 millones de personas con deficiencias auditivas discapacitantes¹³, es decir, en 10 años se triplicó el número de personas afectadas y 6 años después dicho número se volvió a duplicar. Además, se estima que para el 2015 habrá más de 700 millones de discapacitados auditivos en el mundo y para 2025 cerca de 900 millones¹⁴.

El primer estudio que reportó asociación entre pérdida de la audición bilateral progresiva a altas frecuencias y diabetes mellitus se publicó en 1857¹⁵.

En Guadalajara, México se realizó un estudio transversal en el que se estudiaron a 393 pacientes mayores de 12 años de edad que acudieron a la consulta de Otorrinolaringología por algún problema auditivo. El objetivo que los autores persiguieron fue conocer el tipo de déficit auditivo en los distintos grupos de población, así como su topografía y co-morbilidades. Los resultados arrojaron

que la hipoacusia (89.8%, intervalos de confianza al 95% (IC95%) = 86.3-92.6) fue el síntoma más común del paciente que acude a consulta de Otorrinolaringología debido a déficit auditivo. La topografía más representativa fue la sensorial (68.5% IC_{95%} = 64.9-71.8). El 62% (IC_{95%} = 57-66.9) presentaba alguna co-morbilidad. La hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus (sin tipo especificado) fueron los estados comórbidos más frecuentes ¹⁶.

En los Estados Unidos durante los años de 1997 a 1999 se realizó la Encuesta Nacional de Salud en 99,357 adultos con el objetivo de calcular las prevalencias y razones de momios (RM) con IC al 95% de limitaciones físicas en adultos estadounidenses mayores de 18 años de edad. La diabetes se encontró en un 5.8% de la población; limitaciones físicas en el 66% de los diabéticos y 29% de no diabéticos. La pérdida de la audición en diabéticos fue del 32% y en no diabéticos del 16.1%, con una RM ajustada de 1.95 (IC 95% 1.81-2.08) para limitaciones físicas en diabéticos¹⁷.

Mitchell en el 2009 en Sydney, Australia estudió a 210 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y 4,315 controles (sujetos sanos). Se llevó a cabo un seguimiento a 5 años para buscar la relación entre la diabetes mellitus tipo 2, su prevalencia, incidencia a 5 años y la progresión de la discapacidad auditiva en adultos mayores australianos. Encontraron que la pérdida de la audición relacionada con la edad se presentó en el 50% de los diabéticos en comparación al 38.2% de los no diabéticos, RM ajustada 1.55 (IC 95% 1.11-2.17). Incidencia 18.7 en diabéticos vs 18% en no diabéticos. La progresión de la enfermedad fue mayor en paciente con diagnóstico reciente de diabetes 69.6%, RM 2.71 (IC 1.07-6.86)¹⁸.

En Estados Unidos, Bainbridge estudió a 5,140 adultos no institucionalizados con edades entre los 20 y los 69 años para determinar si el deterioro en la audición es más prevalente en adultos estadounidenses con diabetes. Se llevó a cabo cálculo de prevalencias, así como una comparación entre

diabéticos y no diabéticos. La prevalencia de sordera a tonos de baja y media frecuencia fue de 21.3% para diabéticos y de 9.4% para no diabéticos. De alta frecuencia: 54.1% para diabéticos y de 32% para no diabéticos. RM de 1.82 (IC95%, 1.27-2.60) y 2.16 (IC 95%, 1.47-3.18) respectivamente. Hay que considerar que el diagnóstico de diabetes se basó en el reporte del paciente, así como la exposición al ruido. No se hizo distinción entre DM tipo 1 y 2¹⁹.

La literatura enumera varios factores de riesgo para desarrollar algún grado de hipoacusia en el individuo con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, entre los más importantes podemos observar: hipertensión arterial, exposición al ruido, nivel de glucosa en sangre, riesgo cardiovascular, tabaquismo, niveles séricos de lípidos, incluido el colesterol, consumo de antioxidantes, sexo, raza, consumo de bebidas alcohólicas, drogas oto-tóxicos y dieta alta en lípidos, muchos de los cuales son también factores de riesgo para angiopatía.

En el estudio de Davanipour, Lichtenstein y Markides que contó con una muestra de 3,050 sujetos, se identificó al grupo mayor de 65 años con un riesgo aumentado, razón de momios (RM) de 2.7 ($p < 0.005$), así mismo, el sexo masculino obtuvo una RM de 1.9 ($p < 0.0001$), padecer hipertensión arterial con una RM de 1.4 ($p < 0.001$), artritis con una RM de 1.4 ($p < 0.002$) y consumo de alcohol con una RM de 1.4 ($p < 0.005$) asociados a pérdida auditiva²⁰.

Los autores Cruikshanks, Klein y colaboradores, en su estudio realizado a 3,753 personas observaron que los fumadores actuales presentaban un mayor riesgo de tener pérdida auditiva en comparación con el no fumador con una RM de 1.69 (IC 95% 1.31 – 2.17). A su vez los que viven con un miembro del hogar que fuma eran también más propensos a tener pérdida auditiva que los que no viven con un fumador (RM 1.94; IC95%, 1.01 – 3.74; $p = 0.047$)²¹.

En el estudio de Villares, Carbajo, Calvo y colaboradores efectuado en 180 pacientes describen que los pacientes con niveles de colesterol elevado

presentaban sordera más severa y que ésta era estadísticamente significativa ($p < 0.05^{22}$). De igual forma los autores Kensaku Sazuki, Mitsuru Kanrko y Kazuo Muray, encontraron asociación entre la pérdida auditiva y las lipoproteínas de baja densidad, en los niveles de audición a 2000 Hz $p < 0.05$ y 4000Hz $p < 0.01$ ²³.

Kazmierczak en Polonia durante el 2001 evaluó la incidencia de hiperinsulinemia, diabetes mellitus e hiperlipidemia en pacientes que sufren de vértigo, tinnitus o pérdida de la audición de origen desconocido. Su muestra fue de 48 pacientes y 31 controles. Se encontraron trastornos en el metabolismo de la glucosa en el 21.7% de los pacientes y en el 9.7% de los controles. La DM fue identificada en 4 de los pacientes únicamente. La hiperinsulinemia fue dos veces más común en estos pacientes²⁴.

Otro estudio que denota ampliamente los factores de riesgo para el desarrollo de hipoacusia es el realizado por Agrawal con datos de 1999 al 2002 de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos, que incluye población civil no institucionalizada de 20 a 69 años. En total se utilizaron datos de 3,853 encuestados. Se analizó la frecuencia específica de los efectos de los riesgos cardiovasculares como una ventana a los patrones de lesión coclear. Se obtuvieron prevalencia y RM de: tabaquismo intenso 26% 1.5 (IC_{95%}, 1.1 - 2.2); HTA 27%; DM 7% RM 2 (IC_{95%}, 1.2 - 3.2); exposición ocupacional al ruido 33% RM 1.6 (IC_{95%}, 1.1 - 2.2); exposición al ruido fuera del trabajo 25% RM 1.4 (IC_{95%} 0.9 - 2.1). Las personas con DM presentaron niveles de audición mucho más pobres a bajas y altas frecuencias; los fumadores intensos a altas con disminución de 4 a 5 dB. Las personas con hipertensión arterial presentaron disminución de la audición a bajas frecuencias²⁵.

En cuanto a los factores de riesgo genéticos asociados con el desarrollo de la diabetes mellitus, se han realizado diversos estudios relacionados con la diabetes de tipo sindrómica que se acompaña de hipoacusia.

En la población mexicana, la diabetes tipo 2 se asocia con ciertas regiones localizadas en los cromosomas 2, 6, 10, 11 y 15. Recientemente, en el cromosoma 2q37.3 se entró el gen de la calpaína, el cual se postula como el cromosoma candidato de mayor susceptibilidad en mexicoamericanos²⁶. Así mismo, en la diabetes tipo 2 también se ha demostrado la participación de herencia materna proveniente del ADN mitocondrial, de donde se han identificado deleciones, duplicaciones y mutaciones puntuales en diabéticos²⁷.

La exploración de genes asociados con los mecanismos de producción de la microangiopatía ha sido basta en campos como lo son la nefropatía y la retinopatía. Sin embargo, son pocas las publicaciones que existen hasta la fecha que tengan por objetivo buscar algún factor genético asociado con el desarrollo de hipoacusia en el diabético. Así el gen regulador del factor de crecimiento endotelial se ha asociado con microangiopatía en sujetos con diversos padecimientos que implican angiogénesis, como lo son el cáncer y la microangiopatía. Kim y colaboradores en el 2009 publicaron los resultados del estudio que llevaron a cabo en población asiática (398 sujetos con DM tipo 2 y 526 sanos) en el que investigaron la asociación del polimorfismo 936 C/T del gen del factor de crecimiento vascular endotelial vascular en el desarrollo y progresión de la microangiopatía diabética, encontrando que el genotipo TT tiene una mayor frecuencia en pacientes con retinopatía diabética proliferativa, así como los niveles en plasma del factor de crecimiento endotelial vascular²⁸.

Por su parte, Churchill encontró una asociación significativa independiente de dos polimorfismos del gen promotor del factor de crecimiento endotelial vascular (rs13207351 y rs1570360) con retinopatía diabética proliferativa, con una p 0.00017, en un estudio de casos y controles en 61 individuos con DM tipo 1 y 2 tras analizar 14 polimorfismos diferentes²⁹.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición realizada en México en el año de 2006 encontró una prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en los adultos a nivel nacional de 7%, y fue mayor en las mujeres (7.3%) que en los hombres (6.5%). En el grupo de 50 a 59 años, dicha proporción llegó a 13.5%, 14.2% en mujeres y 12.7% en hombres. En el grupo de 60 a 69 años, la prevalencia fue de 19.2%, 21.3% en mujeres y 16.8% en hombres³⁰. Tomando en cuenta las cifras anteriores, las complicaciones derivadas de esta entidad nosológica constituyen una de las principales causas de invalidez y mortalidad prematura en la mayoría de los países desarrollados, además de afectar a la calidad de vida de las personas enfermas, y conllevar a grandes gastos a los sistemas de salud. Puesto que dichas complicaciones son potencialmente prevenibles con un adecuado control metabólico, es de vital importancia no dejar de lado su estudio.

Una gran parte de los diabéticos muere por complicaciones crónicas que afectan principalmente al sistema circulatorio; a esto se le llama angiopatía diabética; presentan manifestaciones específicas según el órgano al que ataque. Las principales son: neuropatía diabética, retinopatía diabética, infarto agudo al miocardio o isquemia miocárdica silente, trombosis cerebral, neuropatía diabética y pie diabético.

La angiopatía diabética se divide en dos grandes grupos, microangiopatía (afección a pequeños vasos) y macroangiopatía (afección a grandes vasos); dentro del primer grupo se engloban tanto la nefropatía como la retinopatía y en el segundo el pie diabético y el infarto agudo al miocardio, entre otras. Dentro del grupo de las microangiopatías existe otra entidad que no es frecuentemente mencionada como complicación de la diabetes mellitus y es la otopatía que culmina en la hipoacusia profunda o discapacitante. Desde hace más de 100 años se ha encontrado una alta frecuencia de hipoacusia en pacientes diabéticos, y a

través de los años ésta asociación se ha hecho más consistente. Así mismo, se han estudiado otros factores de riesgo que agravan éste padecimiento como lo son el descontrol metabólico, que incluye la hipertensión arterial, las hiperlipidemias, por otro lado también se han estudiado algunas toxicomanías como el tabaquismo, el alcoholismo, etc.

Dentro del oído interno se encuentran las estructuras responsables del proceso fisiológico de la audición. El órgano más destacable es la membrana basilar, que se encuentra dentro del caracol, y conecta con las fibras nerviosas que llegan al cerebro. Dichas estructuras reciben su irrigación de una sola arteria, que se divide y da ramas secundarias para todas las partes implicadas en el proceso.

Dadas las condiciones anatómicas de la irrigación del oído interno, éste se vuelve un órgano blanco para el desarrollo de microangiopatía con la consiguiente falla del mismo. De igual forma se han corroborado factores agravantes que se expresan en estructuras fundamentales como lo son el factor de crecimiento endotelial vascular.

En estudios postmortem se han analizado las estructuras del oído interno. Sólo se puede llevar a cabo un estudio bajo estas condiciones dado su difícil acceso así como sus dimensiones. En dichos estudios se corroboró una microangiopatía del saco endolinfático y/o de la membrana basilar.

La diabetes mellitus tipo 2 constituye un claro ejemplo de patología poligénica o multifactorial en la cual participan varios genes de susceptibilidad o predisposición, que interactúan en forma compleja y permanente con factores de índole ambiental. Por estas razones, la identificación de los genes asociados con el desarrollo de diabetes mellitus no insulino dependiente es una tarea muy difícil debido a la complejidad de las leyes de herencia y dichas interacciones con el medio ambiente.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la prevalencia de hipoacusia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y cuál es su asociación con el control metabólico?
- ¿Existe asociación del SNP rs25648 del gen VEGF-A con hipoacusia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

7. JUSTIFICACIÓN

La hipoacusia plantea un importante impedimento para la comunicación y desarrollo emocional, lo que acarrea al paciente graves consecuencias, tanto a nivel físico como emocional. Las personas con discapacidad auditiva son discriminadas y aisladas de su propio entorno, puesto que exige una comunicación a ritmos “normales”. Existe quien ve a las personas con problemas auditivos como improductivos e incluso son rechazados para laborar.

El ayudar a esclarecer los factores de riesgo que condicionan la aparición de complicaciones de una enfermedad como lo es la diabetes mellitus tipo 2 que ha representado en los últimos años un problema de salud pública es una posibilidad de brindar mejores condiciones de vida a las personas que la padecen así como un ahorro de los incontables costos que traen consigo estas complicaciones potencialmente prevenibles.

Los estudios de genética representan hoy en día una ventana que se abre llena de posibilidades hacia un futuro prometedor en la prevención de enfermedades crónicas multifactoriales, por lo que llevar a cabo estudios tanto de asociación como de ligamiento es de suma importancia.

8. HIPÓTESIS

- Existe asociación entre la hipoacusia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y el descontrol metabólico
- Existe asociación entre la hipoacusia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y el SNP rs25648 del gen VEGF-A

9. OBJETIVOS

- Se determinó la prevalencia de hipoacusia en pacientes diabéticos tipo 2
- Se determinó la asociación de la hipoacusia en pacientes diabéticos tipo 2 con el descontrol metabólico
- Se determinar la asociación del SNP rs25648 del gen VEGF-A con la hipoacusia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

10. MATERIAL Y MÉTODO

- **Tipo de estudio:** Transversal
- **Período de estudio:** Marzo a Octubre del 2010
- **Población de estudio:**
 - Unidad de muestreo y análisis: Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que pertenezcan al área de influencia del Hospital Regional No. 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro” del Instituto Mexicano del Seguro Social que acudan al Servicio de Medicina Interna y que provengan de la Unidad de Medicina Familiar No. 28
- **Criterios de selección:**
 - **Criterios de inclusión:**
 - Paciente con diabetes mellitus tipo 2
 - Pacientes mayores de 18 años
 - Que acepten participar en el estudio
 - Que firmen el consentimiento informado
 - **Criterios de exclusión:**
 - Pacientes que refieran hipoacusia de origen congénito
 - **Criterios de eliminación:**
 - Pacientes con alteraciones anatómicas en los que no se pueda realizar una audiometría tonal convencional de forma satisfactoria
- **Diseño muestral:**
 - No probabilístico consecutivo
- **Tamaño mínimo de la muestra:**

Para calcular el tamaño mínimo de muestra se utilizó la siguiente fórmula en busca de asociación: Estimación de una razón con variables cualitativas:

$$n = \frac{2p \cdot (1-p) \cdot F}{D^2}$$

- Proporción de controles expuestos = 35%
- RM = 2.1
- Proporción de casos expuestos = 53.1%
- p = 44%
- D= 18.1%
- F = 10.5

TOTAL = 318

- **Método de recolección de datos**

Tras firmar el consentimiento informado se abrió un expediente que contenía los datos personales del sujeto de estudio, fecha de inclusión al protocolo, y datos referentes a las tomas de las muestras hemáticas y realización de audiometría tonal convencional. Las muestras se procesaron en colaboración con la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y en el laboratorio del Hospital Carlos MacGregor Sánchez-Navarro. Así mismo se aplicó un cuestionario a los sujetos de estudio mediante el cual se evaluaron los factores de riesgo asociados a la pérdida de audición en diabéticos.

- **Identificación del polimorfismo de un solo nucleótido**

La identificación del polimorfismo se llevó a cabo según muestran los puntos siguientes:

- Extracción de 5-10ml de sangre periférica
- Separación del plasma de la muestras y la capa leucocitaria
- Extracción de ADN
- Cuantificación y medición de pureza del ADN
- Preparación de geles para electroforesis de ADN

- Cuantificación del ADN
- Reacción en Cadena de polimerasa (PCR)
 - TaqMan® SNP Genotyping Assays (Appliedbiosystems)

- **Variables**
- **Variable dependiente**
 - Hipoacusia

- **Variables independientes**
 - Descontrol metabólico
 - SNP rs25648 del gen VEGF-A

- **Co-variables**
 - ***Antecedentes sociodemográficos***
 - Sexo
 - Edad
 - Estado civil
 - Nivel socioeconómico

 - ***Antecedentes personales patológicos***
 - Nefropatía diabética
 - Tiempo de evolución de la diabetes
 - Tabaquismo
 - Hipertensión arterial sistémica

 - ***Antecedentes otológicos***
 - Exposición al ruido
 - ✓ Exposición al ruido laboral
 - ✓ Exposición al ruido fuera del lugar de trabajo
 - Exposición a medicamentos ototóxicos
 - ✓ Amikacina

- ✓ Gentamicina
- ✓ Kanamicina
- ✓ Estreptomicina
- ✓ Tobramicina
- ✓ Rifampicina
- ✓ Enfermedades otológicas
- ✓ Vancomicina
- ✓ Tetraciclinas
- ✓ Ibuprofeno
- ✓ Indometacina
- ✓ Propanolol
- ✓ Furosemida
- ✓ Imipramina

- Uso de dispositivos auditivos de esparcimiento (audífonos)
- Antecedentes de cirugías óticas

▪ ***Índice de masa corporal***

▪ ***Exámenes de Laboratorio***

- ✓ Glucemia en ayunas
- ✓ Hemoglobina glicosilada
- ✓ Colesterol total
- ✓ Colesterol LDL
- ✓ Colesterol HDL
- ✓ Triglicéridos
- ✓ Creatinina
- ✓ Acido úrico

- **Operacionalización de las variables**

Variable: **Hipoacusia**

Definición: Umbral de audición permanente sin ayuda para el mejor oído de 21dB o mayor en todas las frecuencias.

Naturaleza: Cuantitativa con posterior conversión a Cualitativa.

Escala de medición: Ordinal con posterior conversión a Nominal.

Operacionalización: Para determinar la presencia o ausencia de hipoacusia así como los niveles de la misma se realizará a cada paciente una audiometría tonal convencional que es una prueba que se realiza con un audiómetro que actúa con base a principios oscilatorios estables, un sistema de amplificación y un atenuador fino.

Indicador: 1. Hipoacusia leve, 2. Hipoacusia moderada, 3. Hipoacusia severa, 4. Hipoacusia profunda.

Variable: **Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP)**

Definición: Locus genético que está presente en dos o más alelos distintos, de forma que el alelo más raro tiene una frecuencia mayor o igual a 1% (0.01) en la población general.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Determinación de la variante alélica mediante PCR (Reacción en cadena de la polimerasa con sondas TaqMan).

Indicador: 1. C/C, 2. C/T y 3. T/T

Variable: **Descontrol metabólico**

Definición: Conjunto de condiciones fisiológicas evaluadas por parámetros bioquímicos y clínicos que determinan el control de factores asociados a complicaciones angiopáticas.

Naturaleza: Cuantitativa con posterior conversión a cualitativa.

Escala de medición: De razón con posterior conversión a nominal.

Operacionalización: Se determinará de acuerdo a las cifras obtenidas por laboratorio clínico de los siguientes parámetros bioquímicos: control glucémico: hemoglobina glicosilada >7%; control de lípidos: triglicéridos >150mg/dL, colesterol total >200mg/dL, colesterol LDL >100Mg/dL. Así mismo se considerará como parámetro clínico la presión arterial >130/80mmHg.

Indicador: 1. Presente, 2. Ausente

Variable: **Tiempo de evolución de la diabetes mellitus**

Definición: Tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus hasta la fecha de la entrevista.

Naturaleza: Cuantitativa

Escala de medición: Discreta

Operacionalización: Se interrogará directamente al sujeto de estudio sobre la edad que tenía cuando se le realizó el diagnóstico de diabetes mellitus y se restará de la fecha actual.

Indicador: años.

Variable: **Sexo**

Definición: Condición fenotípica que diferencia al hombre de la mujer.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Se hará la evaluación a través de las características físicas (fenotipo) observadas en el sujeto de estudio.

Indicador: 1. Masculino, 2. Femenino

Variable: **Edad**

Definición: Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento de una persona.

Naturaleza: Cuantitativa

Escala de medición: Discreta

Operacionalización: Se interrogará directamente al sujeto de estudio.

Indicador: Años.

Variable: **Estado civil**

Definición: Conjunto de cualidades que distinguen al individuo de la sociedad y en la familia.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Se interrogará directamente al sujeto de estudio.

Indicador: 1.Soltero (a), 2.Casado (a), 2.Unión libre (a), 4.Divorciado (a), 5.Viudo (a)

Variable: **Nivel socioeconómico**

Definición: Estructura jerárquica basada en la acumulación del capital económico y social. La dimensión económica representa el patrimonio de bienes materiales y la dimensión social el acervo de conocimientos.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Ordinal.

Operacionalización: Se construirá mediante un índice tomando en cuenta bienes materiales, grado de estudios cursado, empleo y la dimensión social del sujeto de estudio.

Indicador: 1. Baja, 2. Media, 3. Alta.

Variable: **Nefropatía diabética**

Definición: Complicación crónica microvascular de la diabetes mellitus. Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Elevación de la creatinina plasmática (>1.4 mg/dL) en pacientes diabéticos sin otra evidencia de lesión renal asociada.

Indicador: 1. Presente, 2. Ausente.

Variable: **Consumo de tabaco**

Definición: Hábito de inhalar humo de tabaco (cigarro con o sin filtro, pipa o puro), sin importar la edad ni frecuencia de consumo. Adicción crónica generada por el tabaco.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Se determinará por medio de la aplicación de un cuestionario de frecuencia de consumo de tabaco. No fumador: nunca ha fumado o ha fumado < 100 cigarrillos en la vida; fumador: fuma actualmente; cigarrillos fumados por día por años de consumo / 20; ex-fumador: ha fumado más de 100 cigarrillos y actualmente no fuma.

Indicador: 1. No fumador, 2. Ex fumador, 3. Fumador actual (número de cajetillas)

Variable: **Exposición al ruido laboral**

Definición: Condición social en la que un individuo permanece de manera crónica expuesto a cantidades de ruido por arriba de lo permisible en su ambiente laboral.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Se preguntará directamente al sujeto de estudio sobre empleos con altos niveles de ruido.

Indicador: 1. Si, 2. No.

Variable: **Exposición al ruido ambiental**

Definición: Condición social en la que un individuo permanece de manera crónica expuesto a cantidades de ruido.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Se preguntará directamente al sujeto de estudio sobre condiciones de vivienda expuesta a ruido ambiental: vivir en cercanía a carreteras, vías del tren, aeropuertos.

Indicador: 1. Si, 2. No.

Variable: **Exposición a medicamentos ototóxicos**

Definición: Ingesta de aquellos medicamentos en los que se ha comprobado un efecto nocivo sobre el oído.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Se interrogará directamente al sujeto de estudio sobre el uso de medicamentos ototóxicos, amikacina, gentamicina, kanamicina, estreptomina, tobramicina, rifampicina, vancomicina, tetraciclinas, ibuprofeno, indometacina, propranolol, furosemida e ilmipramina.

Indicador: 1. Si, 2. No.

Variable: **Uso de dispositivos auditivos de esparcimiento: audífonos**

Definición: Uso de audífonos para escuchar música, radio, etc., reproducida por cualquier tipo de reproductor.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Se interrogará directamente al sujeto de estudio sobre el uso de audífonos.

Indicador: 1. Si, 2. No.

Variable: **Índice de masa corporal**

Definición: Cociente entre el peso en kilogramos y la talla al cuadrado.

Naturaleza: Cuantitativa para su posterior conversión a cualitativa.

Escala de medición: Razón para su posterior conversión a ordinal

Operacionalización: Se calculará tras pesar y medir durante la entrevista al sujeto de estudio (peso/talla²).

Indicador: 1. Peso normal, 2. Sobrepeso, 3. Obesidad.

Variable: **Nivel plasmático de glucosa de ayunas**

Definición: Concentración de glucosa en plasma sanguíneo.

Naturaleza: Cuantitativa con posterior conversión a cualitativa.

Escala de medición: De razón con posterior conversión a nominal.

Operacionalización: Medición de glucosa en ayunas en química sanguínea, considerándose punto de corte para valor normal o controlada de 126mg/dL.

Indicador: 1. Alterada, 2. Normal.

Variable: **Creatinina**

Definición: Producto de la degradación de la creatina, un componente importante del músculo.

Naturaleza: Cuantitativa con posterior conversión a cualitativa.

Escala de medición: De razón con posterior conversión a nominal.

Operacionalización: Medición de creatinina sérica por medio de una química sanguínea, considerándose como punto de corte para valores dentro del rango de normalidad 1.4mg/dL.

Indicador: 1. Alterada, 2. Normal.

Variable: **Colesterol HDL**

Definición: Lipoproteínas de alta densidad que tienen como función transportar el colesterol desde las arterias al hígado para su metabolismo.

Naturaleza: Cuantitativa con posterior conversión a cualitativa.

Escala de medición: De razón con posterior conversión a nominal.

Operacionalización: Medición de creatinina colesterol HDL mediante una química sanguínea (perfil de lípidos), considerándose como punto de corte para valores dentro del rango de normalidad 100mg/dL.

Indicador: 1. Alterada, 2. Normal.

Variable: **Ácido úrico**

Definición: Compuesto orgánico de carbono, nitrógeno, oxígeno e hidrógeno, producto de desecho del metabolismo de nitrógeno en el cuerpo humano (el producto de desecho principal es la urea), y se encuentra en la orina en pequeñas cantidades

Naturaleza: Cuantitativa con posterior conversión a cualitativa.

Escala de medición: De razón con posterior conversión a nominal.

Operacionalización: Medición de creatinina colesterol HDL mediante una química sanguínea (perfil de lípidos), considerándose como punto de corte para valores dentro del rango de normalidad 7mg/dL.

Indicador: 1. Alterada, 2. Normal.

11. PLAN GENERAL DE ACTIVIDADES

Se invitó a participar en el estudio a los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que consultaran a su médico familiar en la Unidad de Medicina Familiar No. 28 del IMSS. Una vez que el paciente decidió participar en el estudio se le programó una cita en el hospital HGR No. 1 “Carlos MacGregor Sánchez-Navarro” en donde se le tomaron las muestras hemáticas por punción venosa, y se le realizó una audiometría tonal convencional por una técnico capacitada; todas las audiometrías fueron supervisadas e interpretadas de manera directa un especialista en Audiología y Otología; por último se aplicó un cuestionario por el investigador sobre factores de riesgo asociados.

Las muestras hemáticas se dividieron en dos partes; la primera parte se usó para los estudios bioquímicos, mismos que se procesaron en el laboratorio del Hospital Regional No. 1, por lo que tras la extracción de la muestra se elaboró la solicitud de laboratorio correspondiente. La segunda parte de la muestras se centrifugó y separó en sus diferentes componentes para posteriormente trasladarlas y almacenarlas en refrigeración bajo parámetros establecidos en la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en donde se llevaron a cabo los estudios en lo referente a la serie blanca o concentrado leucocitario del que se extrajo, purificó y amplificó el material genético. Dichos procedimientos se supervisaron por un Químico Fármaco-biólogo especialista en Biología molecular e Inmunología.

Una vez procesados los estudios bioquímicos se solicitó a Laboratorio los resultados por escrito y se citó por segunda ocasión a los pacientes para la entrega de una copia de dichos documentos. Posteriormente se procedió a la captura de los cuestionarios, resultados de laboratorio y gabinete; revisión y verificación de la base de datos así como su análisis.

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo un análisis descriptivo con frecuencias simples, medidas de tendencia y dispersión según correspondiera a las pruebas de normalidad. Para la comparación de proporciones se utilizó prueba χ^2 ó prueba exacta de Fisher y para la comparación de medias y medianas, las pruebas *t*-student o *U Mann* Whitney respectivamente, según la distribución de las variables. El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Se calculó la prevalencia de hipoacusia en pacientes diabéticos en sus diferentes grados de severidad y se describieron las frecuencias alélicas de las variantes del gen del VEGF-A. Se calcularon razones de momios para encontrar asociación entre las variables independientes las co-variables y las variables dependientes, así mismo se realizó un análisis multivariado para ajustar por el resto de las co-variables incluidas en el estudio, todo lo anterior con valores de p además de intervalos de confianza al 95%.

13. ASPECTOS ÉTICOS

Con base en lo establecido en la Ley General de Salud, en su Título Quinto referente a Investigación para la Salud, artículo 100 de Investigación en seres humanos se consideraron los siguientes puntos:

- El estudio se adaptó a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud
- Se realizó por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes
- La realización de estudios genómicos poblacionales formó parte de un proyecto de investigación

Conforme al reglamento de la Ley General de Salud, el presente estudio se consideró de **RIESGO MÍNIMO** puesto que se emplearon métodos de investigación documental con la realización además de la toma de muestra hemática por punción venosa.

El desarrollo del protocolo estuvo regido por los principios especificados en la Declaración de Ginebra y la Declaración de Helsinki.

14. RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS

Se contó con la participación de las siguientes personas:

- Dra. Claudia del Rocío Martínez Chacón y Dr. Iván de Jesús Ascencio Montiel, Médicos Residentes de Epidemiología.
- Q.F.B. Magdalena Rosso Juárez, maestra en Ciencias, Centro Médico Nacional Siglo XXI
- Dra. Arlene Luz Celeste Santibañez Flores, Médico Pasante en Servicio Social en Investigación.
- Investigador principal: Dr. Jorge Escobedo de la Peña
- Asesor de tesis: Dr. Miguel Cruz López
- Dra. Alma Guadalupe Pesquera Romero
- TEMA. Rebeca Serrato Gómez

Así mismo participó el personal de Laboratorio de la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, residentes de Epidemiología y estudiantes de medicina en rotación por la Unidad de Investigación en Epidemiología del H.G.R. No. 1.

El protocolo actual se anidó en los protocolos desarrollados la Unidad Médica de Investigación en Epidemiología, por lo que los costos derivados del desarrollo de éste se cubrieron por dicha instancia.

15. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 359 sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), de los cuales el 70.2% (252) fueron del sexo femenino. La media de edad fue de 63.5 años con una desviación estándar (DE) de 10.5 años, agrupándose cerca del 65% de los casos entre los 51 a 70 años de edad. En los extremos de edad, el 10.6% entre los 33 y 50 años de edad y tan solo el 5% (18) de los 81 a 90 años.

Se analizaron las características generales de los pacientes obteniendo los resultados que se relatan a continuación.

En cuanto al estado civil, el 56% (201) de los sujetos de estudio reportaron ser casados, así como el 18.7% (67) viudos. El resto se declaró estar en unión libre, solteros y divorciados. En cuanto el grado de estudios el 24% (86) cuenta con estudios de primaria o menos, el 16.7% (60) secundaria, el 29% (104) con bachillerato, el 23.7% (85) cuenta con estudios profesionales y por último el 3.1% (11) refirió contar con estudios de posgrado. Cabe resaltar que el 3.5% de los sujetos estudiados reportaron no saber leer ni escribir, es decir, no contaban con ningún grado de estudios (Tabla 2).

Así mismo, se evaluó el estrato socioeconómico de la población (Tabla 2), de acuerdo a un índice construido a partir del nivel máximo de estudios concluido, tipo de vivienda, habitaciones en total, dormitorios de la misma, convivientes, empleo actual, artículos domésticos y vehículos, con lo que se ubicó en el estrato socioeconómico bajo al 28.6% (104) de los sujetos, en el medio al 41.2% (148) y en el alto al 29.85% (107).

El tiempo de evolución de la DM2 (Tabla 3) presentó un rango de datos desde menos de 1 año hasta los 46 años de evolución, con una media de 10.7 años y una DE de 8.7 años. El grupo de años de evolución en donde se concentró

la mayor parte de los sujetos estudiados fue de 6 a 15 años con el 42% (151) de los casos seguido por el grupo de 5 años o menos con el 33.7% (121), de 16 a 25 años con el 17.6% (63), 5.3% (19) para el grupo de 26 a 35 años y por último, solo se encontraron 5 casos con 36 años de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 o más.

Por otro lado, el 22.3% (80) reportó haber tenido algún diagnóstico de complicaciones de la DM2, de los cuales 33 fueron por neuropatía lo que corresponde al 9.2% del total de los pacientes estudiados y al 41.2% de los pacientes con complicaciones, 25 retinopatía con el 7% del total y al 31.2% de las complicaciones y por último 22 pacientes refirieron nefropatía correspondiente al 6.1% del total y al 27.5% de los sujetos con complicaciones (Tabla 3).

En cuanto a co-morbilidades, el 61% (219) reportó padecer además hipertensión arterial sistémica y el 46% (165) ser a haber sido fumadores en algún momento de su vida. Así mismo, el 43.7% (157) presentó sobrepeso de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) de 25 a 30 kg/m², así como el 34.8% (125) obesidad mórbida (IMC mayor o igual a 31 kg/m²) visible en la tabla 3.

Se interrogó a los sujetos de estudio sobre exposiciones relacionadas con la pérdida de audición, a lo que el 29.8% (107) reportó haber estado expuesto al ruido laboral, el uso de medicamentos altamente ototóxicos fue positivo para el 31.5% (113), haber sufrido infecciones de repetición en el oído medio en el 8.6% (31), haber sido sometidos a alguna intervención quirúrgica ótica en el 1.9% (7) y por último usar dispositivos auditivos como audífonos fue reportado por el 8.4% (90) de los casos (Tabla 4). Así mismo, el 25% de los casos reportó alguna sintomatología otológica, siendo la más frecuente la hipoacusia unilateral sin preferencia para algún oído, seguido por el vértigo.

Para llevar a cabo la evaluación de la pérdida auditiva ésta se dividió en grados de la siguiente manera: pérdida auditiva leve para un umbral mínimo de

audición de 21 a 40 decibeles para todos los tonos; pérdida auditiva moderada para un umbral mínimo de audición de 41 a 60 decibeles para todos los tonos; pérdida de audición severa para un umbral mínimo de audición de 61 a 80 decibeles y finalmente pérdida de audición profunda para un umbral mínimo de audición de 81 decibeles o más para todos los tonos. Todos los grados de pérdida auditiva fueron estudiados en ambos oídos encontrando que no existen diferencias, con lo que el 19.5% presentó pérdida auditiva leve con intervalos de confianza al 95 % (IC_{95%}) de 15.26 a 23.73%, el 26% moderada con IC_{95%} 21.23 a 30.57%, el 23% severa IC_{95%} 18.35 a 27.32% y el 30% profunda con IC_{95%} 24.93 a 34.67% (Gráfica 1).

El grado de pérdida auditiva también fue estudiado por frecuencias, así los sonidos de baja frecuencia fueron aquellos en el rango de 125, 250 y 500 hertz, de frecuencia media 1000 y 2000 hertz y por último de alta frecuencia de 4000 y 8000 hertz. Los sonidos de baja frecuencia tuvieron un mayor porcentaje de pérdida auditiva leve (56.82% para el oído derecho y 55.71% para el izquierdo), de igual manera para los sonidos de frecuencias medias la pérdida auditiva leve superó ligeramente el 49%, sin embargo, para los sonidos de alta frecuencia se observa una distribución de pérdida auditiva por grados más uniforme, encontrando el mayor porcentaje de pérdida auditiva agrupados en los grados profunda y severa para ambos oídos oscilando alrededor del 20%, según se observa a detalle en la tabla 6.

El descontrol metabólico tuvo una prevalencia del 88% con IC_{95%} de 84.52 a 91.52% (Gráfica 2), dicha variable se construyó a partir de los valores anormales de los siguientes parámetros bioquímicos: hemoglobina glicosilada, colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y un parámetro clínico, la tensión arterial sistémica. Se llevó a cabo un análisis por separado de cada uno de sus componentes, encontrando que un 49.9% del total de los sujetos estudiados presentó niveles normales de colesterol total, el 22% de colesterol LDL, el 34.3% de triglicéridos, el

67.4% de hemoglobina glicosilada y el 57.4% cifras normales de tensión arterial sistémica (Gráfica 3).

Para llevar a cabo el análisis bivariado se categorizó la pérdida auditiva en dos grupos (pérdida auditiva leve y pérdida auditiva severa), tomando como punto de corte 41 dB para todos los tonos, puesto que es el umbral al cual se considera a la hipoacusia como discapacidad auditiva.

Se encontró que el 88.3% de los pacientes con pérdida auditiva severa presentaban descontrol metabólico así como el 87% de los pacientes con pérdida auditiva leve, con una razón de momios (RM) de 1.12 con IC_{95%} de 0.52 a 2.4 con una p de 0.75. Ninguno de los componentes del control metabólico mostró significancia estadística ($p < 0.05$), sin embargo, los triglicéridos elevados mostraron una RM de 1.55 con IC_{95%} de 0.92 a 2.61, para pérdida auditiva severa, lo que nos habla de una magnitud del riesgo de hasta más de 2.5 veces más riesgo. El sexo masculino presentó una razón de momios de 1.38, pero con valor de p no significativa e intervalos de confianza imprecisos. El tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 mayor a 20 años presentó una RM de 3.04 con IC_{95%} de 1.05 a 8.79 con un valor de p estadísticamente significativo (0.03). También el tiempo de evolución de la hipertensión arterial sistémica fue significativo, con una RM de 2.76, IC_{95%} de 1.02 a 7.46 (p 0.04) (Tabla 7). La exposición a medicamentos conocidos como ototóxicos presentó un riesgo aumentado para padecer hipoacusia severa con (p 0.08) como una RM estimada en 1.66, con los intervalos de confianza imprecisos (0.93 a 2.98). Por su parte, la edad, presenta un gradiente con una razón de momios de padecer hipoacusia severa de los 51 a los 70 años de 4.4 y de 20.5 de los 91 a los 90 años en comparación con aquellos sujetos de entre 31 a 50 años de edad, todos con intervalos precisos y valor de p significativo.

Se analizaron los factores asociados a la pérdida de la audición específicamente para tonos de alta, media y baja frecuencia, encontrando que la

evolución mayor de 20 años de la diabetes (Tabla 8) es significativa y con intervalos de confianza precisos para la pérdida de la audición severa a los sonidos de baja frecuencia (RM 3.21, IC_{95%} 1.13 a 9.43, p 0.07). La misma situación ocurre para la exposición a medicamentos ototóxicos, con una RM de 1.81 (IC_{95%} 1.01 a 3.24) para la hipoacusia severa a sonidos de alta frecuencia, así como la evolución de la hipertensión arterial sistémica mayor a 20 años (RM 2.31), sin embargo en ésta última, los intervalos de confianza son imprecisos (Tabla 10).

El antecedente de haberse sometido a alguna intervención quirúrgica ótica resultó significativo para la hipoacusia severa a tonos de mediana (Tabla 9) y alta (Tabla 10) frecuencia con razones de momios de 4.2 (IC 95% 0.81 a 22.3) y 4.42 (IC 95% 0.84 a 23.15) según corresponde. El sexo masculino resulto de riesgo únicamente para tonos de alta frecuencia (Tabla 10) con una RM de 1.38, sin embargo, continua con intervalos imprecisos y valor de p no significativo.

Para llevar a cabo el análisis del SNP (Polimorfismo de un solo nucleótido del inglés Single Nucleotide Polymorphism) rs 25648 (5' UTR Ex1 -73 C >T) del gen VEGF-A primeramente es necesario comprobar si la población se encuentra en equilibrio de Hardy Weinberg mediante una prueba de χ^2 para el locus en cuestión, tomando en cuenta las frecuencias alélicas y los genotipos obtenidos contra las esperadas (Tabla 11), a lo que se obtuvo una p 0.15, con lo que se establece dicho equilibrio.

Posteriormente se calcularon las frecuencias por genotipo, para a continuación llevar a cabo un análisis bivariado para pérdida auditiva severa para los diferentes modelos genotípicos.

La frecuencia para el alelo C fue del 83% y para el T del 17%. Por su parte, el 70.5% de los sujetos resultó homocigoto para C, considerado como el alelo ancestral; para el alelo T fueron homocigotos el 25% y heterocigotos el 4.5% (Tabla 11).

El genotipo C/C fue encontrado en el 3.1% de los sujetos con pérdida auditiva severa y en el 9.6% de aquellos con pérdida auditiva leve. El genotipo T/T en cambio obtuvo una mayor frecuencia en los sujetos con pérdida auditiva severa con un 28.3% y contra 12.9% con una RM de 1.41, IC_{95%} de 0.85 a 2.35; no así para el genotipo TT, a pesar de que presentó una RM de 1.65 los intervalos de confianza cruzaron la unidad. Para este modelo se utilizó chi cuadrada de tendencias, misma que fue estadísticamente significativa (p 0.007) como se aprecia en la tabla 12 en cuanto al modelo codominante.

En el modelo dominante encontramos una razón de momios de 1.57 (IC_{95%} 0.81 a 3.03) para CT/TT con un valor de p no estadísticamente significativo. Por su parte el modelo sobredominante obtuvo una razón de momios 2.66 con intervalos de confianza precisos (IC_{95%} 1.02 a 5.91) para CT contra CC/TT con un valor de p de 0.008. El genotipo TT presentó una RM de 0.36 vs CC y en el modelo recesivo una RM de 0.29 (p 0.27) (Tabla 12).

Se llevó a cabo una regresión logística binaria en la que se ajustó el modelo genotípico sobredominante por edad, además de incluirse alguna otras co-variables con significancia estadística en los análisis bivariados, obteniendo los siguientes resultados.

En el modelo sobredominante el genotipo CT presentó una razón de momios ajustada (RMA) de 2.66 (IC_{95%} 1.23 a 7.31 p 0.01) para padecer hipoacusia severa contra el genotipo CC/TT (Grafica 4). La evolución de la diabetes mellitus tipo 2 obtuvo una RMA de 1.28 (IC_{95%} 0.4 a 4.14). La hipertensión arterial sistémica descontrolada presentó una RMA 1.28 (IC_{95%} 0.64 a 2.54). Por último, la hipertrigliceridemia presentó una RMA de 1.47, sin embargo sus intervalos atraviesan la unidad y su valor de p es no significativo (IC_{95%} 0.75 a 2.89, p 0.27) datos que se observan en la tabla 12.

16. DISCUSIÓN

La prevalencia de audición normal encontrada en el presente estudio fue del 2%, lo que contrasta con los resultados de los estudios realizados en los Estados Unidos de Norteamérica en los que fue del 15.8%. En estudios realizados en el mismo país se ha reportado una prevalencia de hipoacusia de cualquier grado de 32% en paciente con diabetes mellitus tipo 2¹⁷. Así mismo la hipoacusia moderada o severa presentó prevalencias de hasta el 45.6%, en población también con diabetes tipo 2 de 20 a 69 años de edad¹⁹, a diferencia de lo encontrado en nuestra investigación con prevalencias mayores al 78%. Las frecuencias más afectadas fueron las altas (sonidos agudos), aunque en menor magnitud, con prevalencias para hipoacusia profunda que oscilan alrededor del 22% en ambos oídos.

Se discriminó la pérdida auditiva relacionada con la edad, encontrando que a mayor grupo de edad mayor pérdida auditiva con gradiente, en general y para tonos de baja, mediana y alta frecuencia, además de que la también llamada presbiacusia, afecta en su mayoría a las frecuencias altas, por lo que fue indispensable controlar dicha variable en nuestro análisis.

El sexo masculino obtuvo un riesgo de 38% para padecer hipoacusia severa, dato que ya había sido reportado con anterioridad por Davanipour²⁰, aunque no fue posible encontrar la causa aparente.

En numerosas publicaciones a nivel internacional se han llegado a relacionar ciertos factores con la pérdida de audición, como lo son la hipertensión arterial, los diferentes tipos de dislipidemias, la hiperglucemia, el tabaquismo, etc. Por ejemplo, el mismo Davanipour²⁰, encontró una RM de 1.4 ($p < 0.001$) para hipertensión arterial (20); Cruikshanks encontró una asociación significativa para el tabaquismo con una RM de 1.69 (IC 95% 1.31 – 2.17) en comparación a los no fumadores²¹, los dos anteriores con muestras de población que superaron a los

3,000 sujetos, sin embargo, Villares²², con 180 pacientes describen que los niveles de colesterol elevado presentaban sordera de mayor severidad ($p < 0.05^{22}$).

En nuestro caso evaluamos dichos factores en relación a la pérdida auditiva severa o discapacitante para la gama de sonidos, conjuntándolos en descontrol metabólico, encontrándolo con una alta prevalencia del 88% y con una RM de 1.38 (IC_{95%} de 0.77 a 2.46); así como en cada uno de sus componentes por separado, con prevalencia de 88.9% para el colesterol HDL menor a 50mg/dL, 78% para colesterol LDL mayor a 100 mg/dL, de 65.7% para hipertrigliceridemia, 50.1% para hipercolesterolemia y del 32.6% para hemoglobina glicosilada mayor al 7%, sin embargo, aunque la razón de momios en todos los casos excede la unidad, no hubo significancia estadística y los intervalos de confianza al 95% resultaron imprecisos. El control metabólico también incluye un parámetro clínico que la tensión arterial; para nosotros ésta variable tampoco tuvo una asociación significativa con la hipoacusia severa. A pesar de lo anterior, aquellos pacientes que refirieron un historial de hipertensión arterial sistémica mayor a 20 años de evolución presentaron una RM de 2.76 ($p 0.02$), misma que siguió siendo significativa únicamente para los sonidos de alta frecuencia.

Otras variables que también fueron estudiadas para intentar controlar su efecto en el caso de que resultara necesario son las siguientes: la exposición a medicamentos ototóxicos, el uso de audífonos, la exposición a ruido laboral, así como los antecedentes de eventos quirúrgicos óticos. Únicamente resultó significativo la exposición a medicamentos ototóxicos para la hipoacusia severa específicamente a sonidos de alta frecuencia con una RM de 1.81 (IC_{95%} 1.01 a 3.24, $p 0.02$). Otros autores, sin embargo reportan significancia estadística para la exposición al ruido laboral con una RM 1.6²⁵.

El análisis del polimorfismo de un solo nucleótido del rs 25648 del gen del factor de crecimiento endotelial vascular, presentó frecuencias alélicas similares a las reportadas en población hispana y de Los Ángeles California, Estados Unidos

con ascendencia mexicana. Llama la atención la frecuencia encontrada del homocigoto al alelo T (alelo de riesgo o variante) del 25%, mientras que se ha reportado menor al 0.01% en población general de origen hispano, según el Centro Nacional de Información en Biotecnología (de su siglas en inglés NCBI), sin embargo para la población de Los Ángeles con ancestría mexicana se reportó del 34% en el HapMap (Gráfica 5).

El SNP rs 25648 del VEGF ha sido estudiado únicamente en su relación con la proliferación de vasos sanguíneos en padecimientos como lo son el cáncer y la enfermedad de Kawasaki. En el primero, García Closas³² exploró 1,433 SNP en 386 genes candidatos en 1,086 casos con cáncer de vejiga y 1,033 controles españoles encontrando la mayor asociación para padecer cáncer de vejiga en dicho polimorfismo (genotipo T/T). El factor de crecimiento endotelial vascular no solo favorece la neovascularización como sucede en el presente ejemplo, además facilita la proliferación de células musculares lisas, con la consiguiente perturbación del equilibrio trombótico y regulación anormal del tono vascular, lo que culmina en una oxigenación deficiente de órganos y tejidos volviéndose un círculo vicioso.

Por su parte Breunis³¹ estudió 5 variantes comunes del VEGF en 170 sujetos con enfermedad de Kawasaki y 300 controles sanos, buscando asociación para el desarrollo de lesiones en las arterias coronarias; así mismo midieron los niveles plasmáticos del factor de crecimiento endotelial vascular. Obtuvieron una RM de 1.7 con intervalos precisos para el heterocigoto (C/T); en cuanto a los niveles séricos del factor, encontraron cifras significativamente menores en los controles, sin embargo, éstos niveles no se relacionaron con el rs 25648. Llevar a cabo la cuantificación sérica del VEGF no sería de utilidad en nuestro trabajo, la medición ideal correspondería a las estructuras del oído interno, sin embargo dado su localización y dimensiones sería imposible llevarlo a cabo en sujetos de estudio en vida.

A pesar de lo anterior, Yamamori³³ evaluó el efecto del genotipo del gen VEGF en la expresión del RNA mensajero del VEGF encontrando que el polimorfismo de un solo nucleótido rs25648 se asoció a una expresión aumentada del RNA mensajero en el adenocarcinoma colorectal, considerándolo como un factor de riesgo para el desarrollo de metástasis hepática y de progresión de la enfermedad.

Nosotros encontramos un riesgo de 2.66 con intervalos de confianza precisos y valor de p significativo en el modelo sobredominante (genotipo C/T) mismo que aumentó al ajustarlo por edad y otras variables que resultaron significativas en los modelos bivariados hasta una RM de 3.

Es importante mencionar que aunque el rs25648 se encuentre en una región de no transcripción (5' UTR) del exón 1 del gen VEGF-A se ha descrito que ésta variación interactúa elevando los niveles de ARN mensajero, que debido a la fisiopatología de las lesiones a nivel coclear resulta protector (RM para TT vs CC/CT de 0.22), probablemente debido a que favorece la neovascularización, (mejorando el transporte de oxígeno y nutrientes) misma que es resultado de la hipoxia y daño tisular provocados por la microangiopatía.

17. CONCLUSIONES

- La prevalencia de audición normal encontrada en el presente estudio fue del 2%
- La prevalencia de hipoacusia severa o discapacitante (umbral de audición \geq 41dB) fue del 30%
- Las frecuencias más afectadas fueron las altas (sonidos agudos), con prevalencias que oscilan alrededor del 22% en ambos oídos
- No se encontraron diferencias entre oídos
- La evolución de la DM2 y la HAS mayor a 20 años, así como la hipertrigliceridemia y el uso de medicamentos ototóxicos presentaron una asociación significativa para padecer hipoacusia severa
- El análisis del polimorfismo de un solo nucleótido del rs 25648 (C>T) del gen del factor de crecimiento endotelial vascular, presentó frecuencias alélicas similares a las reportadas en población hispana y de ascendencia mexicana por la NCB y por el proyecto del HapMap en población mexicana según corresponde
- La frecuencia del homocigoto al alelo T (alelo de riesgo o variante) presentó una proporción del 25% en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, lo que contrasta con la publicado en NCBI que es menor al 0.01% en población general de origen hispano y por el proyecto HapMap en población mexicana que es del 4%

- En el modelo recesivo el homocigoto TT resultó protector para padecer hipoacusia severa (umbral de audición mayor a 41dB)
- Dados los resultados del presente estudio, inferimos en base a informes reportados a nivel internacional, que el aumento del RNAm resultado del SNP estudiado favorece la neovascularización, resultando protector en la presencia y gravedad de la hipoacusia en el paciente con diabetes tipo 2
- Se encontró un riesgo de 2.6 veces mayor para hipoacusia severa con intervalos de confianza precisos y valor de p significativo en el modelo sobredominante (genotipo C/T) mismo que aumentó hasta 3 veces al ajustarlo por edad y otras variables que resultaron significativas en los modelos bivariados
 - Es necesario incrementar el tamaño mínimo de muestra para mejorar la precisión del estudio y encontrar asociaciones significativas en los parámetros bioquímicos que componen el control metabólico y que son conocidos como factores de riesgo para la pérdida auditiva.

18. BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Todo sobre la prediabetes. 2005 Enero-Marzo (citada en 2006 Junio 5): 1(1): 157-145. Disponible en <http://www.diabetes.org>.
2. Friedman E. Advanced Glycosylated End Products and Hyperglycemia in the Pathogenesis of Diabetic Complications. *Diabetes Care* 1999; 22 (Suppl. 2):B65–B71.
3. Albernaz P. Docencas metabólicas de orelha interna. *RBM-Otorrinolaringologia*. 1995; 1: 18-22.
4. Krentz AJ, Clough G, Byrne CD. Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab*. 2007; 9(6): 781-91.
5. Report of the informal working group on prevention of deafness and hearing impairment programme planning who, Geneva, 1991. With adaptations from report of the first informal consultation on future programme developments for the prevention of deafness and hearing impairment, world health organization, Geneva, 23-24 January 1997, who/pdh/97.3.
6. American Speech-Language-hearing-Association: Guidelines for Manual Pure-Tone Threshold Audiometry. *ASHA* 20: 297-301.
7. Wackym P, Linthicum F. Diabetes mellitus and hearing loss, clinical and histopathological relationship. *Am J Otolarygol*. 1981; 6: 335-345.
8. Cullen R, Cinnamond J. Hearing loss in diabetes. *J Laryngol Otol* 1993; 107: 179-182.
9. Liu F, Xia M, Xu A. Expression of VEGF, iNOS, and eNOS is increased in cochlea of diabetic rat. *Acta Otolaryngol*. 2008; 128(11): 1178-86.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA Hadden D, et.al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 12; 321(7258): 405-412.
11. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12; 321: 412-9.

12. Prevention of Hearing Impairment, Resolution of the 48th World Health Assembly, (12 May 1995), World Health Organization, Geneva.
13. WHO 2001, WHO Calls on Private Sector to Provide Affordable Hearing Aids in Developing World WHO/34, 11 July 2001.
14. World Health Organization. Report of the informal working group on prevention of deafness and hearing impairment programme planning. Geneva: WHO; 1991.
15. Nageris B, Hadar T, Feinmesser M, Elidan J. Cochlear histopathologic analysis in diabetics rats. *Am J Otol*; 19(1): 63-5.
16. Chavez-Delgado MA, Alvarez-Raygoza Y, Celis de la-Rosa A, Virgen-Enciso M, Castro-Castañeda S. Déficit auditivo en pacientes atendidos en Otorrinolaringología del IMSS en Guadalajara. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008; 46 (3): 315-322.
17. Ryerson B, Tierney EF, Thompson TJ, Engelgau MM, Wang J, Gregg EW, Geiss LS. Excess physical limitations among adults with diabetes in U.S. population, 1997-1999. *Diabetes Care*. 2003; 26(1): 206-10.
18. Mitchell P, Gopinath B, McMahon CM, Rochtchina E, Wang JJ, Boyages SC, et al. Relationship of Type 2 diabetes to the prevalence, incidence and progression of age-related hearing loss. *Diabetic Medicine*, 2009; 26(5): 483-488.
19. Bainbridge KE, Hoffman HJ, Cowie CC. Diabetes and Hearing Impairment in the United States: Audiometric Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Ann Intern Med*. 2008 Jul 1; 149(1):1-10.
20. Davanipour Z, Lu NM, Lichtenstein M y Markides KS. Hearing problems in Mexican American elderly. *Am J Otol*. 2000; 21 (2): 168-172.
21. Cruikshanks k, Klein R y cols. Cigarette Smoking and Hearing Loss. *JAMA*. 1998; 279 (21): 1715-1719.
22. Villares C, Carbajo R, Domínguez J, Fernández E, Pomar P y Tapia M. Perfil lipídico de la sordera ligada al envejecimiento. *Nutr. Hosp*. 2005; 20(1): 52 – 57.
23. Kensaku S, Mitsuru K, Kazuo M. Influence of serum lipids on auditory function. *The Laryngoscope*. 2000; 110 (10): 1736 – 1738.

24. Kaźmierczak H, Doroszevska G. Metabolic disorders in vertigo, tinnitus, and hearing loss. *Int Tinnitus J.* 2001; 7(1): 54-8.
25. Agrawal Y, Platz EA, Niparko JK. Risk Factors for Hearing Loss in US Adults: Data From the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2002. *Otol Neurotol.* 2009 Feb; 30(2): 139-45.
26. Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, Li X, Ortho-melander M, Hara M, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *At Genet* 2000; 26(2): 163-175.
27. Cruz M, et al. Polimorfismos de genes relacionados con diabetes tipo 2. *Rev Med IMSS* 2002; 40(2): 113-125.
28. Kim HW, Ko GJ, Kang YS, Lee MH, Song HK, Kim HK, Cha DR. Role of the VEGF 936 C/T polymorphism in diabetic microvascular complications in type 2 diabetic patients. *Nephrology.* 2009; 14(7): 681-8.
29. Churchill AJ, Carter JG, Ramsden C, Turner SJ, Yeung A, Brenchley PE, Ray DW. VEGF polymorphisms are associated with severity of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(8): 3611-6.
30. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Ávila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
31. Breunis WB, Biezeveld MH, Geissler J, Ottenkamp J, Kuipers IM, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Gene Haplotypes in Kawasaki. *Arthritis Rheum.* 2006 May; 54(5): 1588-94.
32. García-Closas M, Malats N, Real FX, Yeager M, Welch R, Silverman D, et al. Large-scale evaluation of candidate genes identifies associations between VEGF polymorphisms and bladder cancer risk. *PLoS Genet.* 2007 Feb 23; 3(2): e29. Epub 2007 Jan 4.
33. Yamamori M, Sakaeda T, Nakamura T, Okamura N, Tamura T, et al. (2004) Association of VEGF genotype with mRNA level in colorectal adenocarcinomas. *Biochem Biophys Res Commun* 325: 144–150.

19. ANEXOS

19.1 TABLAS

Grado de deterioro	Valor audiométrico correspondiente	Referencia
Sin deterioro	20 db o mejor	Hablar en cuchicheo
Hipoacusia leve	21-40 db	Hablar suave
Hipoacusia moderada	41-60 db	Conversación normal
Hipoacusia severa	61-80 db	Tráfico ruidoso
Hipoacusia profunda (sordera)	81 db o más	Perforadora

Tabla 1. Grados de hipoacusia

Variables	Porcentaje (n)
Sexo	
Masculino	29.8 (107)
Femenino	70.2 (252)
Edad	
31 a 40 años	2.5 (9)
41 a 50 años	8.1 (29)
51 a 60 años	25.6 (92)
61 a 70 años	39.3 (141)
71 a 80 años	19.5 (70)
81 a 90 años	5 (18)
Estado civil	
Soltero	15.3 (55)
Casado	56 (201)
Unión libre	1.7 (6)
Divorciado	8.4 (30)
Viudo	18.7 (67)
Analfabetismo	
Analfabetas	3.6 (13)
Primaria o menos	24 (86)
Secundaria	16.7 (60)
Bachillerato	29 (104)
Licenciatura	23.7 (85)
Posgrado	3.1 (11)
Índice de nivel socioeconómico	
Bajo	28.6 (104)
Medio	41.2 (148)
Alto	29.8 (107)

Tabla 2. Características generales de la población.

Variable	Porcentaje (n)
Años de evolución de la DM 2	
5 años o menos	33.7 (121)
6 a 15 años	42 (151)
16 a 25 años	17.6 (63)
26 a 35 años	5.3 (19)
36 años o más	1.4 (5)
Complicaciones	
Neuropatía	9.2 (33)
Retinopatía	7 (25)
Nefropatía	6.1 (22)
Comorbilidades	
Tabaquismo actual o pasado	46 (165)
Hipertensión arterial sistémica	61 (219)
Sobrepeso	43.7 (157)
Obesidad	34.8 (125)

Tabla 3. Características de la población en relación a sus padecimientos.

Variable	Porcentaje (n)
Antecedentes otológicos	
Infecciones de repetición en OM	8.6 (31)
Intervenciones quirúrgicas en oídos	1.9 (7)
Uso de medicamentos ototóxicos	31.5 (113)
Exposición laboral al ruido	29.8 (107)
Uso de dispositivos auditivos	8.4 (30)
Sintomatología otológica	25.1 (90)

Tabla 4. Características de la población en relación a la agudeza auditiva.

Grado de hipoacusia	Prevalencia	IC 95%	
Leve	19.50	15.26	23.73
Moderada	25.91	21.23	30.57
Severa	22.84	18.35	27.32
Profunda	29.81	24.93	34.67

Tabla 5. Prevalencia de hipoacusia por grado de severidad. IC95%: intervalos de confianza al 95%.

Grado de hipoacusia	OD			OI		
	F. Baja	F. Media	F. Alta	F. Baja	F. Media	F. Alta
Sin pérdida auditiva	15.60	20.61	6.13	15.88	22.84	4.74
Leve	56.82	49.86	25.91	55.71	49.58	27.86
Moderada	16.99	17.55	24.51	19.50	16.99	25.35
Severa	6.69	6.96	21.45	5.01	6.13	19.50
Profunda	3.90	5.01	22.01	3.90	4.46	22.56

Tabla 6. Grado de hipoacusia para las diferentes frecuencias de sonido. Todos los valores se presentan en porcentaje. OD: oído derecho; OI: oído izquierdo; F: frecuencia

Variables	Pérdida auditiva severa N = 282	Pérdida auditiva leve N = 77	RM	IC 95%		p
Sexo masculino	31.2	24.7	1.38	0.77	2.46	0.267
Descontrol metabólico	88.3	87	1.12	0.52	2.4	0.758
Sobrepeso u obesidad	77.3	83.1	0.69	0.35	1.33	0.271
Tabaquismo actual o pasado	45	49.4	0.84	0.5	1.39	0.501
HAS anormal	41	31.6	1.5	0.87	2.59	0.138
HAS > 20 años de evolución	23.9	10.2	2.76	1.02	7.46	0.044*
DM > 20 años de evolución	14.6	5.3	3.04	1.05	8.79	0.032*
Grupos de edad						
31 a 50 años	6	27.3	1	--	--	
51 a 70 años	64.5	66.2	4.4	2.16	8.97	< 0.001**
71 a 90 años	29.4	6.5	20.5	6.78	61.98	
Parámetros bioquímicos						
Creatinina sérica alterada	4.1	6.7	0.59	0.19	1.76	0.341
Ácido úrico alterado	12	14.3	0.81	0.37	1.76	0.601
Triglicéridos alterados	66.4	56	1.55	0.92	2.61	0.096
Colesterol total alterado	46.8	51.4	0.83	0.49	1.39	0.491
Colesterol HDL alterado	87.3	91.9	0.6	0.24	1.5	0.278
Colesterol LDL alterado	77	78.7	0.9	0.48	1.68	0.761
Hemoglobina glicosilada alterado	28.7	32	0.85	0.49	1.48	0.538
Antecedentes otológicos						
Exposición a medicamentos ototóxicos	33.7	23.4	1.66	0.93	2.98	0.084
Antecedentes de eventos quirúrgicos óticos	2.5	0	1.28	1.21	1.35	0.354
Exposición a ruido laboral	28.4	35.1	0.73	0.43	1.25	0.255
Uso de dispositivos auditivos	7.1	13	0.51	0.22	1.14	0.098
Exposición a ruido ambiental	17.4	15.6	1.13	0.57	2.26	0.711

Tabla 7. Análisis bivariado para pérdida auditiva severa. Calculo de razones de momios con intervalos de confianza al 95% (IC95%). Los valores se presentan en porcentaje. RM: razones de momios; ** Chi cuadrada de tendencias; *prueba exacta de Fisher

Variables	Pérdida auditiva severa	Pérdida auditiva leve	RM	IC 95%		p
Sexo masculino	25.9	32.1	0.73	0.45	1.19	0.212
Descontrol metabólico	86.7	88.8	0.81	0.42	1.56	0.539
Sobrepeso u obesidad	76.3	79.9	0.8	0.48	1.35	0.419
Tabaquismo actual o pasado	43.7	47.3	0.86	0.56	1.32	0.505
HAS anormal	36.2	40.5	0.83	0.53	1.31	0.437
HAS > 20 años de evolución	24.4	18.7	1.4	0.71	2.75	0.324
DM > 20 años de evolución	13.5	12.2	1.13	0.59	2.14	0.707
Grupos de edad						
31 a 50 años	5.2	13.8	1	---	---	
51 a 70 años	57.8	69.2	1.81	0.09	3.63	< 0.001
71 a 90 años	37	17	3.08	1.54	6.17	
Parámetros bioquímicos						
Creatinina sérica alterada	3.1	5.5	0.56	0.17	1.77	0.429*
Ácido úrico alterado	11	13.3	0.8	0.39	1.63	0.55
Triglicéridos alterados	67.7	62	1.2	0.8	2.03	0.29
Colesterol total alterado	44.1	50	0.78	0.5	1.22	0.29
Colesterol HDL alterado	85	90.2	0.61	0.31	1.19	0.149
Colesterol LDL alterado	73.3	79.8	0.69	0.41	1.15	0.158
Hemoglobina glicosilada alterado	29.6	29.4	1.01	0.62	1.63	0.962
Antecedentes otológicos						
Exposición a medicamentos ototóxicos	30.4	32.1	0.92	0.58	1.46	0.726
Antecedentes de eventos quirúrgicos óticos	3.7	0.9	4.2	0.81	22.3	0.108*
Exposición a ruido laboral	31.9	28.6	1.16	0.73	1.85	0.51
Uso de dispositivos auditivos	5.9	9.8	0.57	0.25	1.33	0.196
Exposición a ruido ambiental	17	38	1	0.56	1.77	0.986

Tabla 8. Análisis bivariado para pérdida auditiva severa a sonidos de baja frecuencia. Cálculo de razones de momios con intervalos de confianza al 95% (IC95%). Los valores se presentan en porcentaje. RM: razones de momios; ** Chi cuadrada de tendencias; *prueba exacta de Fisher.

Variables	Pérdida auditiva severa	Pérdida auditiva leve	RM	IC 95%		p
Sexo masculino	28.8	30.4	0.92	0.57	1.48	0.748
Descontrol metabólico	85.6	89.4	0.7	0.36	1.33	0.282
Sobrepeso u obesidad	73.5	81.5	0.62	0.37	1.04	0.075
Tabaquismo actual o pasado	47.7	44.9	1.11	0.72	1.72	0.609
HAS anormal	35.8	40.7	0.81	0.51	1.28	0.376
HAS > 20 años de evolución	25	18.2	1.5	0.76	2.93	0.235
DM > 20 años de evolución	16.8	10.3	1.76	0.94	3.3	0.075
Grupos de edad						
31 a 50 años	4.5	14.1	1			
51 a 70 años	53	71.8	1.9	0.88	4.06	< 0.001
71 a 90 años	42.4	14.1	4.03	1.9	8.54	
Parámetros bioquímicos						
Creatinina sérica alterada	3.2	5.4	0.58	0.18	1.84	0.432*
Ácido úrico alterado	10.2	13.8	0.7	0.34	1.45	0.343
Triglicéridos alterados	62.9	64.8	0.91	0.58	1.45	0.719
Colesterol total alterado	47.6	47.9	0.98	0.63	1.53	0.948
Colesterol HDL alterado	84.7	90.4	0.58	0.3	1.14	0.115
Colesterol LDL alterado	72.1	80.5	0.62	0.37	1.04	0.085
Hemoglobina glicosilada alterado	30.3	29	1.06	0.65	1.73	0.79
Antecedentes otológicos						
Exposición a medicamentos ototóxicos	31.8	31.3	1.02	0.64	1.62	0.915
Antecedentes de eventos quirúrgicos óticos	3.8	0.9	4.42	0.84	23.15	0.105*
Exposición a ruido laboral	31.1	29.1	1.09	0.68	1.75	0.692
Uso de dispositivos auditivos	6.8	9.3	0.71	0.31	1.61	0.422
Exposición a ruido ambiental	19.7	15.4	1.34	0.76	2.35	0.298

Tabla 9. Análisis bivariado para pérdida auditiva severa a sonidos de frecuencia media. Cálculo de razones de momios con intervalos de confianza al 95% (IC95%). Los valores se presentan en porcentaje. RM: razones de momios; ** Chi cuadrada de tendencias; *prueba exacta de Fisher.

Variables	Pérdida auditiva severa	Pérdida auditiva leve	RM	IC 95%		p
Sexo masculino	31.3	24.7	1.38	0.79	2.44	0.253
Descontrol metabólico	88.1	87.7	1.04	0.49	2.22	0.908
Sobrepeso u obesidad	77	84	0.63	0.33	1.23	0.179
Tabaquismo actual o pasado	45	49.4	0.83	0.51	1.37	0.483
HAS anormal	40.9	32.5	1.43	0.84	2.43	0.181
HAS > 20 años de evolución	23.6	11.8	2.31	0.91	5.85	0.069
DM > 20 años de evolución	14.9	5.1	3.27	1.13	9.43	0.021*
Grupos de edad						
31 a 50 años	5.8	27.2	1			
51 a 70 años	64.4	66.7	1.82	1.24	2.66	< 0.001**
71 a 90 años	29.9	6.2	2.24	1.53	3.26	
Parámetros bioquímicos						
Creatinina sérica alterada	4.1	6.3	0.63	0.21	1.88	0.411
Ácido úrico alterado	11.7	15.1	0.74	0.35	1.57	0.443
Triglicéridos alterados	65.9	58.2	1.38	0.82	2.32	0.212
Colesterol total alterado	47.2	50	0.89	0.53	1.48	0.66
Colesterol HDL alterado	87.1	92.3	0.56	0.22	1.39	0.21
Colesterol LDL alterado	77.4	77.2	1.01	0.55	1.83	0.971
Hemoglobina glicosilada alterado	28.8	31.6	0.87	0.5	1.5	0.635
Antecedentes otológicos						
Exposición a medicamentos ototóxicos	34.2	22.2	1.81	1.01	3.24	0.042
Antecedentes de eventos quirúrgicos óticos	2.5	0	1.29	1.22	1.37	0.357*
Exposición a ruido laboral	28.4	34.6	0.75	0.44	1.27	0.287
Uso de dispositivos auditivos	6.8	13.6	0.46	0.21	1.02	0.054
Exposición a ruido ambiental	17.6	14.8	1.23	0.61	2.44	0.553

Tabla 10. Análisis bivariado para pérdida auditiva severa a sonidos de frecuencia alta. Cálculo de razones de momios con intervalos de confianza al 95% (IC95%). Los valores se presentan en porcentaje. RM: razones de momios; ** Chi cuadrada de tendencias; *prueba exacta de Fisher.

Alelos	Porcentaje	
C	83	
T	17	
Genotipos	Observado	Esperado
C/C	70.50	68.89
C/T	4.50	28.22
T/T	25.00	2.89

Tabla 11. Porcentaje de los alelos y genotipos obtenidos.

Modelos		Pérdida auditiva severa	Pérdida auditiva leve	RM	IC _{95%}		p
Codominante	CC	68.58	77.42	1			0.007*
	CT	28.32	12.9	2.47	1.1	5.53	
	TT	3.1	9.68	0.36	0.11	1.12	
Dominante	CC	68.58	77.42	1			0.177
	CT / TT	31.42	22.58	1.57	0.81	3.03	
Recesivo	CC / CT	96.9	90.32	1			0.027
	TT	3.1	9.68	0.29	0.09	0.92	
Sobredominante	CC / TT	71.68	87.1	1			0.013
	CT	28.32	12.9	2.66	1.02	5.91	

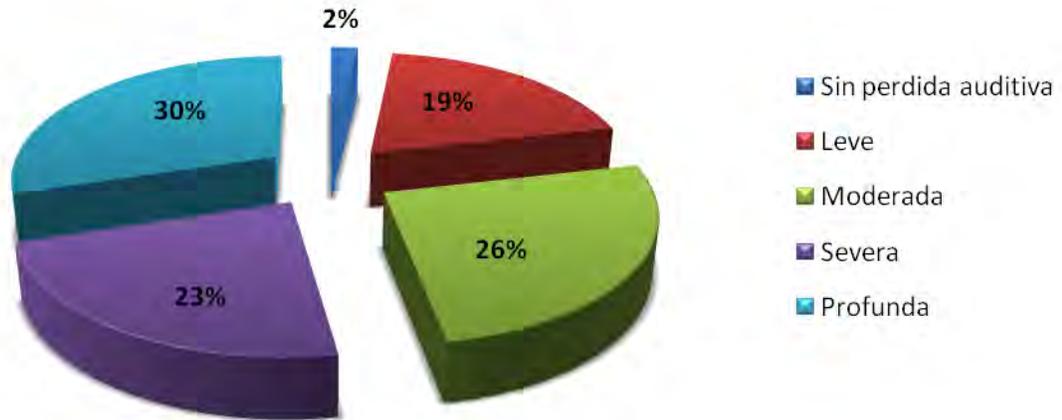
Tabla 12. Análisis bivariado de los genotipos para pérdida auditiva severa. Los valores se presentan en porcentajes. RM: razones de momios; IC 95%: intervalos de confianza al 95%; p: prueba de chi cuadrada; * chi cuadrada de tendencias

Variables	RMA	IC 95%		p
Modelo Sobredominante	3.00	1.23	7.31	0.02
Evol DM > 20 años	1.28	0.40	4.14	0.68
Sobrepeso/Obesidad	1.06	0.48	2.30	0.89
HAS descontrolada	1.28	0.64	2.54	0.48
Triglicéridos elevados	1.47	0.75	2.89	0.27

Tabla 13. Análisis multivariado para el modelo sobredominante ajustado por edad. RMA: razones de momios ajustadas; IC95%: intervalos de confianza al 95%.

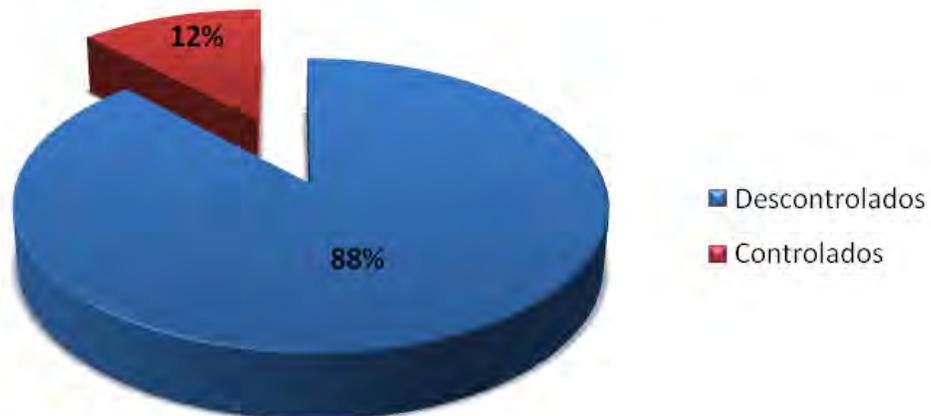
19.2 GRÁFICAS

Grado de pérdida auditiva para ambos oídos



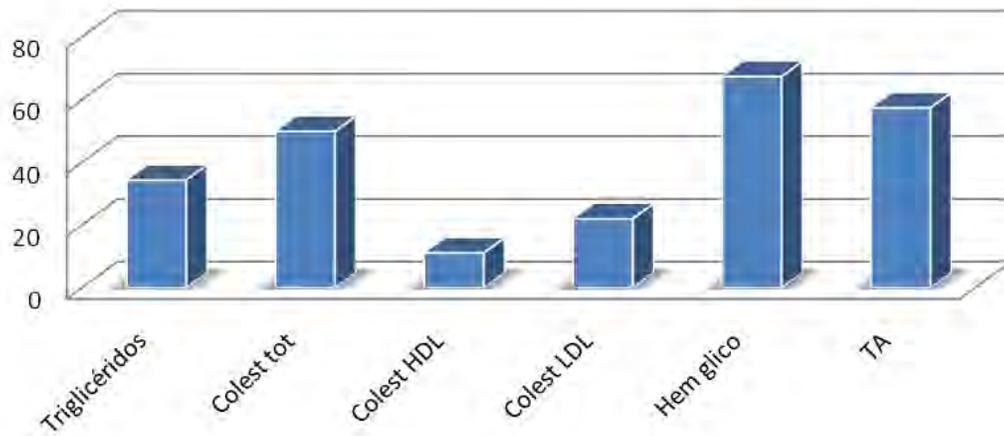
Gráfica 1. Grado de hipoacusia por severidad.

Descontrol metabólico



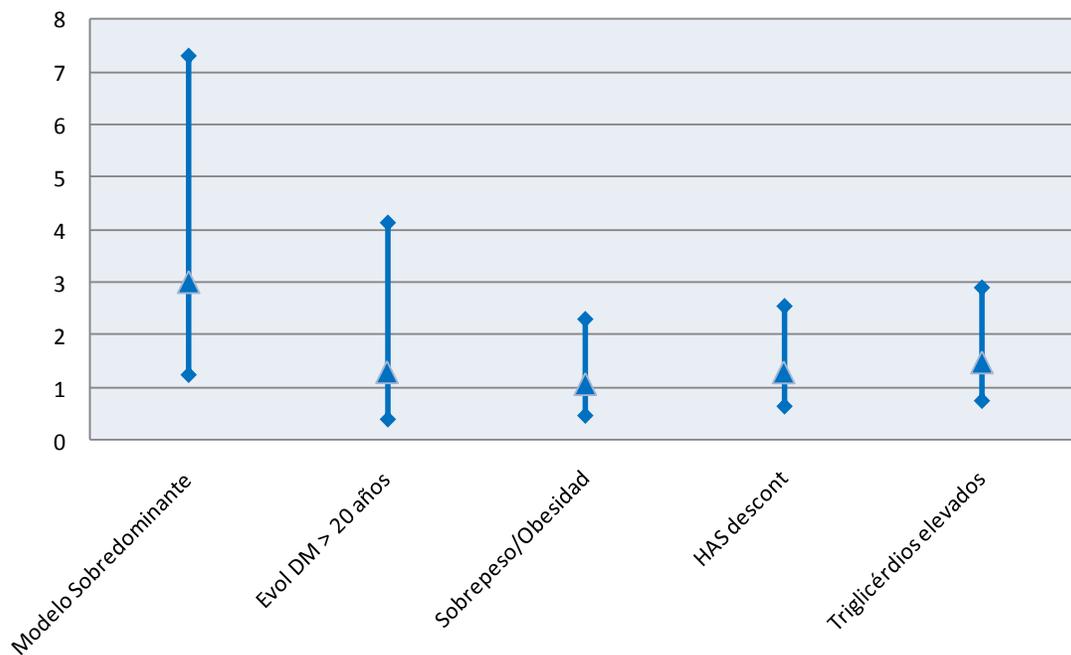
Gráfica 2. Prevalencia de descontrol metabólico.

Parámetros bioquímicos y clínicos normales



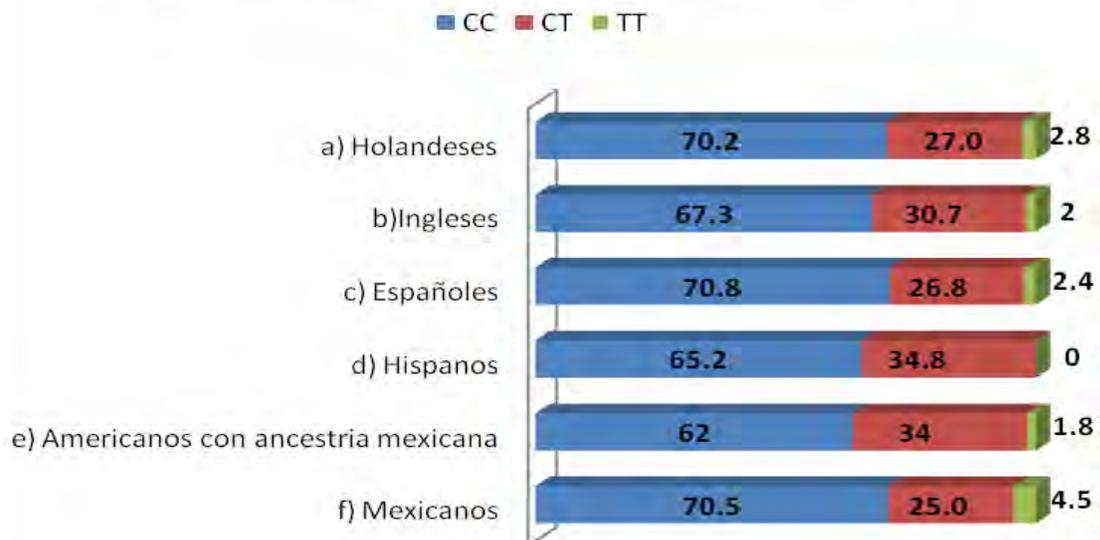
Grafica 3. Porcentaje de la población con parámetros bioquímicos en límites normales. Colest tot: colesterol total; Colest HDL: Colesterol de alta densidad; Colest LDL: colesterol de baja densidad; Hem glico: hemoglobina glicosilada; TA: tensión arterial.

Razones de momios ajustadas



Grafica 4. Análisis multivariado para el modelo sobredominante ajustado por edad. RMA: razones de momios ajustadas; IC95%: intervalos de confianza al 95%.

Comparación de frecuencias genotípicas



Grafica 5. Frecuencias genotípicas en diferentes poblaciones. Los valores se presentan en porcentajes. Fuente: a) Breunis, b) Lokesh, c) García-Closas, d) NCBI, e) HapMap, f) Martínez-Chacón.

19.3 CONSENTIMIENTO INFORMADO

A usted Sra. (Sr.) _____ se le está invitando a que participe en el estudio de investigación médica Epidemiológica sobre la **Prevalencia de hipoacusia y su asociación con el polimorfismo rs25648 del gen VEGF en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.**

Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados.

Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme éste formato de consentimiento.

El propósito de este formato de consentimiento informado es darle información de forma tal que pueda usted decidir si desea participar en el estudio.

Este estudio se llevará a cabo en personas con diabetes mellitus tipo 2 que acudan al HGR no. 1 “Carlos Mac Gregor Sánchez-Navarro”.

Objetivos del estudio:

- El presente estudio tiene como objetivo principal conocer el número (prevalencia) de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que sufren de pérdida de la audición (hipoacusia).
- Buscar causas genéticas de la hipoacusia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Conocer los factores de riesgo asociados a la pérdida de audición en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Para llevar a cabo el presente estudio será necesario lo siguiente:

- Acudir a una cita asignada previamente en el Hospital Regional No.1 “Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” en donde se le realizarán una entrevista sobre datos de la evolución de su enfermedad así como factores de riesgo para perder la audición.
- En esa misma cita el personal del estudio tomará de su brazo una muestra de sangre para determinar niveles de lípidos, creatinina, urea, ácido úrico y glucosa; así mismo se realizaran análisis genéticos, por lo que deberá de acudir en ayunas.
- También se le realizará una prueba llamada Audiometría convencional, para conocer los niveles de su audición: se le colocarán unos audífonos para presentarle sonidos.
- La sangre destinada a análisis genéticos se juntará y guardará para investigación en el futuro sobre enfermedades del corazón o diabetes. Estas muestras se guardarán indefinidamente o hasta que el material genético (DNA) ya no sea útil.

Beneficios:

Si usted decide participar en el estudio se evaluará el control de su diabetes y se podrán detectar problemas en la audición y de ser necesario se le derivará con el especialista necesario para su atención. Además con su participación pueda contribuir al conocimiento de las causas de la enfermedad que padece o bien puede ayudar para desarrollar métodos para diagnóstico temprano o nuevos tratamientos.

Riesgos o molestias:

La toma de sangre puede causar molestias temporales como dolor o moretones en el sitio de punción.

Recuerde que:

- La información obtenida durante ésta investigación es **totalmente confidencial**.
- Su participación en el estudio es completamente voluntaria.
- En el momento que usted lo desee puede retirarse del estudio informando las razones de su decisión al investigador.
- Es importante saber que no recibirá ningún pago por su participación.

Preguntas: Si tiene alguna pregunta sobre el estudio puede realizarlas al Dr. Jorge Escobedo de la Peña, teléfono 5639-4688 ó 5597-8857.

Fecha

Firma del participante

Fecha

Firma del testigo

Dirección

Parentesco

Confirmando que le he explicado a este paciente la naturaleza y propósito, así como los beneficios y riesgos de los procedimientos del estudio.

Fecha

Firma del investigador

III. ANTECEDENTES FAMILIARES

3.1 ¿Alguien en su familia presentó ECV?

3.1.1 Madre >65 años 1. Si 2. No

3.1.3 Hermana >65 años 1. Si 2. No

3.1.2 Padre < 55 años 1. Si 2. No

3.1.4 Hermano < 55 años 1. Si 2. No

3.2 ¿Tiene familia con diabetes mellitus tipo 2?

3.2.1 Madre 1. Si 2. No

3.2.3 Hermana 1. Si 2. No

3.2.2 Padre 1. Si 2. No

3.2.4 Hermano 1. Si 2. No

3.3 ¿Alguno de sus familiares padece o padeció enfermedad o insuficiencia renal?

3.3.1 Padre 1. Si, no especificada 2. Si, debida a diabetes mellitus 3. No

3.3.2 Madre 1. Si, no especificada 2. Si, debida a diabetes mellitus 3. No

3.3.3 Hermanos 1. Si, no especificada 2. Si, debida a diabetes mellitus 3. No

3.3.4 Abuelo paterno 1. Si, no especificada 2. Si, debida a diabetes mellitus 3. No

3.3.5 Abuela paterna 1. Si, no especificada 2. Si, debida a diabetes mellitus 3. No

3.3.6 Abuelo materno 1. Si, no especificada 2. Si, debida a diabetes mellitus 3. No

3.3.7 Abuela materna 1. Si, no especificada 2. Si, debida a diabetes mellitus 3. No

3.4 ¿Alguno de sus familiares padece o padeció (en caso de haber fallecido) problemas de audición?

3.4.1 Padre 1. Hipoacusia 2. Sordera 3. Ninguno

3.4.2 Madre 1. Hipoacusia 2. Sordera 3. Ninguno

3.4.3 Hermanos 1. Hipoacusia 2. Sordera 3. Ninguno

IV. LABORATORIO

4.1 Glucosa mg/dl

4.2 Hemoglobina 1AC %

4.3 Colesterol total mg/dl

4.4 Colesterol LDL mg/dl

4.5 Colesterol HDL mg/dl

4.6 Colesterol VLDL mg/dl

4.7 Triglicéridos mg/dl

4.9 Creatinina sérica mg/dl

4.10 Acido úrico mg/dl

V. ANTECEDENTES OTOLÓGICOS

5.1 ¿Padece alguna enfermedad del oído? 1. Si 2. No ¿Cuál? _____

5.2 ¿A sufrido de infecciones de repetición del oído? 1. Si 2. No

5.3 ¿Lo han operado del oído? 1. Si 2. No ¿Por qué? _____

5.4 ¿A estado en tratamiento con quimioterapia para algún cáncer? 1. Si 2. No

5.4.1 ¿Qué tipo de cáncer? _____

5.4.2 ¿Cuántas sesiones tomó? _____

5.5 ¿A estado en tratamiento para tuberculosis? 1. Si 2. No

6.5.1 ¿Por cuánto tiempo? _____

5.6 ¿A estado en tratamiento para brucelosis? 1. Si 2. No

6.6.1 ¿Por cuánto tiempo? _____

5.7 ¿A estado en tratamiento para la malaria? 1. Si 2. No (Pase a la pregunta 5.9)

6.7.1 ¿Por cuánto tiempo? _____

5.8 ¿Qué medicamento tomó? _____

6.8.1 Cloroquina 1. Si 2. No 6.8.2 Quinina 1. Si 2. No

5.9 ¿En algún momento de su vida trabajó en lugares donde hubiera ruido? 1. Si 2. No (Pase a pregunta 5.10)

5.9.1 ¿Donde?

Maquiladora Embotelladora Fundidora Construcción

Refinería Minas Acerraderos

Otra _____

5.9.2 ¿Cuál era su cargo? _____

5.9.3 ¿Cuánto tiempo permaneció en ese trabajo? _____ años

5.9.4 ¿Cuántas horas al día trabajaba? _____ horas

5.9.5 ¿Cuántos días a la semana? _____ días

5.10 ¿Vivió cerca de una carretera? 1. Si 2. No (Pase a la pregunta 5.11)

5.10.1 ¿Cuánto tiempo permaneció ahí? _____ meses

5.11 ¿Vivió cerca de las vías del tren? 1. Si 2. No (Pase a la pregunta 5.12)

5.11.1 ¿Cuánto tiempo permaneció ahí? _____ meses

5.12 ¿Acostumbra usar dispositivos como audífonos para escuchar música? 1. Si 2. No

5.12.1 ¿Cuántas horas al día los usa aproximadamente? _____ horas

5.12.2 ¿A qué volumen acostumbra usarlos? 1. Bajo 2. Medio 3. Máximo

5.12.3 ¿Actualmente los utiliza? 1. Si 2. No

5.13 A continuación se encuentra una lista de medicamentos, marqué si utilizó alguno de ellos.

Amikacina	<input type="checkbox"/> 1. Si	<input type="checkbox"/> 2. No	Vancomicina	<input type="checkbox"/> 1. Si	<input type="checkbox"/> 2. No
Gentamicina	<input type="checkbox"/> 1. Si	<input type="checkbox"/> 2. No	Tetraciclinas	<input type="checkbox"/> 1. Si	<input type="checkbox"/> 2. No
Kanamicina	<input type="checkbox"/> 1. Si	<input type="checkbox"/> 2. No	Ibuprofeno	<input type="checkbox"/> 1. Si	<input type="checkbox"/> 2. No
Estreptomina	<input type="checkbox"/> 1. Si	<input type="checkbox"/> 2. No	Indometacina	<input type="checkbox"/> 1. Si	<input type="checkbox"/> 2. No
Tobramicina	<input type="checkbox"/> 1. Si	<input type="checkbox"/> 2. No	Propranolol	<input type="checkbox"/> 1. Si	<input type="checkbox"/> 2. No
Rifampicina	<input type="checkbox"/> 1. Si	<input type="checkbox"/> 2. No	Furosemida	<input type="checkbox"/> 1. Si	<input type="checkbox"/> 2. No
			Imipramina	<input type="checkbox"/> 1. Si	<input type="checkbox"/> 2. No

VI. AUDIOMETRIA TONAL

6.1 Oído derecho

Hertz

	125	250	500	1000	2000	4000	8000
D e c i b e l e s	0	<input type="checkbox"/>					
	20	<input type="checkbox"/>					
	40	<input type="checkbox"/>					
	60	<input type="checkbox"/>					
	80	<input type="checkbox"/>					
	100	<input type="checkbox"/>					
	110	<input type="checkbox"/>					
	120	<input type="checkbox"/>					

6.3 Síntomas

	Si	No
6.3.1 Mareo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.3.2 Vértigo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.3.3 Acúfenos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.3.4 Hipoacusia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6.2 Oído izquierdo

Hertz

	125	250	500	1000	2000	4000	8000
D e c i b e l e s	0	<input type="checkbox"/>					
	20	<input type="checkbox"/>					
	40	<input type="checkbox"/>					
	60	<input type="checkbox"/>					
	80	<input type="checkbox"/>					
	100	<input type="checkbox"/>					
	110	<input type="checkbox"/>					
	120	<input type="checkbox"/>					

6.4 Interpretación

6.5 Diagnóstico

VII. TIMPANOMETRÍA

7.1 Oído derecho

- 7.1.1 Impedancia Normal
- 7.1.2 Impedancia Disminuida
- 7.1.3 Impedancia Aumentada

7.2 Oído izquierdo

- 7.2.1 Impedancia Normal
- 7.2.2 Impedancia Disminuida
- 7.2.3 Impedancia Aumentada

VIII. EVOLUCIÓN DE LA DIABETES

8.1 ¿A qué edad se le diagnosticó la diabetes mellitus tipo 2? años

8.1.1 ¿A qué edad comenzó con los síntomas? años

8.2 ¿Que tratamiento toma?:

8.2.1 Glibenclamida Si No mg/día (duración en meses)

8.2.2 Metformina Si No mg/día (duración en meses)

8.2.3 Pioglitazona Si No mg/día (duración en meses)

8.2.4 Rosiglitazona Si No mg/día (duración en meses)

8.2.5 Insulina Si No UI/día (duración en meses)

8.2.5.1 Tipo:

8.2.6 Acarbosa Si No mg/día (duración en meses)

8.2.7 Otro:

8.3 ¿Le han diagnosticado hipertrigliceridemia? 1.Si 2.No (Pase a la pregunta 8.4)

8.3.1 ¿Toma tratamiento? 1.Si 2.No

8.3.2 Especifique: Benzafibrato Otro

8.4 ¿Le han diagnosticado hipercolesterolemia? 1.Si 2.No (Pase a la pregunta 8.5)

8.4.1 ¿Toma tratamiento? 1.Si 2.No

8.4.2 Especifique: Pravastatina Otro

8.5 ¿Su doctor le ha dicho que tenga alguna complicación de la DM tipo 2? 1.Si 2.No

8.5.1 ¿Cuál de los siguientes? (marque las complicaciones)

Neuropatía diabética Tiempo de evolución mm aa

Tratamiento:

Retinopatía diabética Tiempo de evolución mm aa

Tratamiento: Fotocoagulación Otro

Nefropatía diabética

IX. ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES

9.3 ¿Alguna vez le han dicho que tiene la presión alta? 1. Si 2. No (Pase a la pregunta 9.8)

9.4 ¿A qué edad se le diagnosticó la presión alta? años

9.5 ¿A qué edad inició con los síntomas de la presión alta? años

9.6 Actualmente ¿toma medicina para la presión? 1. Si 2. No

IX. ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES

9.7 Especifique ¿qué medicamento(s) toma para la presión?

9.7.1 Captopril 1. Si 2. No mg/día (duración en meses)

9.7.2 Enalapril 1. Si 2. No mg/día (duración en meses)

9.7.3 Metoprolol 1. Si 2. No mg/día (duración en meses)

9.7.4 Propanolol 1. Si 2. No mg/día (duración en meses)

9.7.5 Nifedipino 1. Si 2. No mg/día (duración en meses)

9.7.6 Clortalidona 1. Si 2. No mg/día (duración en meses)

9.7.7 Hidroclorotiazida 1. Si 2. No mg/día (duración en meses)

9.7.8 Otro mg/día (duración en meses)

X. TABAQUISMO

10.1 ¿Ha fumado alguna vez en su vida? 1. Si 2. No (pase al módulo siguiente)

10.2 ¿Ha fumado más de 100 cigarrillos en su vida? 1. Si 2. No (pase al módulo siguiente)

10.3 ¿Fuma actualmente? 1. Si 2. No

10.4 ¿A qué edad comenzó a fumar? años

10.5 ¿Cuántos tiempo lleva fumando? años

10.6 ¿Qué tipo de producto fuma usted? 1. Cigarro 2. Puro 3. Pipa

10.7 Si el tabaco que usted fuma es cigarro ¿es con filtro? 1. Si 2. No 3. No sabe

10.8 ¿Cuántos cigarrillos consume al día?

10.9 ¿Se fuma completamente el cigarro? 1. Si 2. No

10.10 ¿Le da el golpe al cigarro? 1. Si 2. No

Para fumadores de más de 100 cigarrillos en su vida

Época	Veces al mes				Veces a la semana							Cantidad	Tiempo
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7		
<20años	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>										
21-30años	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>										
31-40años	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>										
41-50años	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>										
51-60años	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>										
61-70años	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>										
>70años	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>										

Para ex-fumador

10.11. ¿A qué edad dejó de fumar? años

Tabaquismo pasivo

10.12. En su lugar de trabajo ¿fuma usted? 1. Si 2. No

10.13. ¿Convive con personas fumadoras? 1. Si 2. No

XI. SOMATOMETRÍA

11.1 Peso	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg	11.4 Cintura	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/mm
11.2 Talla	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> m	11.5 Cadera	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/mm
11.3 Tensión Arterial	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg		

XII. POLIMORFISMO

12.1 C/C	<input type="checkbox"/>	12.2 T/T	<input type="checkbox"/>	12.3 C/T	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	----------	--------------------------	----------	--------------------------