



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Centro Médico Nacional U.M.A.E. "Gaudencio González Garza"

Características químicas del humor vítreo en pacientes portadores de retinopatía diabética proliferativa

Tesis
para obtener el título de
especialidad en Oftalmología

Investigador principal:
Dr. Omar Rubiera García
Médico Residente de Oftalmología

Director e investigador responsable:
Dr. Noé Rogelio Méndez Martínez
Oftalmólogo Retinólogo adscrito al servicio de Oftalmología
Centro Médico Nacional U.M.A.E. "Gaudencio González Garza"



México, D.F. Agosto 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.

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

DR. ROBERTO ORTIZ LERMA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. NOÉ ROGELIO MENDEZ MARTINEZ
DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS

DR. OMAR RUBIERA GARCIA
MEDICO RESIDENTE DE OFTALMOLOGÍA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3502

HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, 2 NORESTE DEL
D.F.

FECHA **18/03/2011**

DR. NOE ROGELIO MENDEZ MARTINEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Características químicas del humor vítreo en pacientes portadores de retinopatía diabética proliferativa

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2011-3502-20

ATENTAMENTE


DR.(A). JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Agradezco:

A La Conciencia que me permite estar en este único instante que es la Vida.

A mis madres Elvira y Esperanza, que han procurado por todos estos años con su cariño formar un hombre de bien. *Son “raíces y alas” para no olvidar de donde vengo y a donde iré...*

A mi familia, en especial a Jorge y Marce por su apoyo y paciencia. *Un techo, una cama y un plato más en su mesa es obra de generosidad y afecto...*

A Noé Méndez, por todas las enseñanzas dentro y fuera del hospital, esto es obra suya también. Doctor amigo: *“Prefiero vivir de pie y no morir de rodillas”, junto a un bandoneón, como tú...*

A tí Brissa, compañera de esta causa que caminas a mi lado, por tu lealtad y amor incomparable. Chata: *Las almas gemelas pueden ser tan diferentes a lo que alguna vez pensamos...*

∩

RESUMEN:

Título: CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DEL HUMOR VÍTREO EN PACIENTES PORTADORES DE RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA

Introducción: La retinopatía diabética es un padecimiento muy frecuente y que condiciona ceguera paulatina, progresiva e irreversible. Aún no se ha establecido si las modificaciones en el pH del vítreo y otras sustancias químicas pueden ser un factor condicionante para la progresión de la enfermedad.

Objetivo: Determinar los niveles de pH y de concentración de sustancias químicas orgánicas e inorgánicas en el vítreo de pacientes con retinopatía diabética proliferativa.

Diseño de estudio: Estudio descriptivo, prospectivo, observacional, transversal.

Metodología: Pacientes atendidos en el Servicio de Oftalmología del Centro Médico Nacional U.M.A.E. “Gaudencio González Garza” con el diagnóstico de la enfermedad en el periodo del 15 de Abril al 18 de Julio del 2011 que cumplieron los criterios de inclusión. Se definen las variables correspondientes. Se obtuvo la muestra durante la vitrectomía vía pars plana y se midieron los compuestos químicos con un gasómetro automatizado reportando los primeros 43 casos como avance de estudio.

Resultado: El valor del pH del vítreo es de 7.34 con una DE ± 0.078 . Así mismo, otros compuestos químicos orgánicos e inorgánicos se encuentran con niveles alterados.

Conclusiones: Los daños causados por la retinopatía diabética originan cambios significativos en la composición química del vítreo, en especial la alcalinización del pH. Aplicar estos hallazgos en los tratamientos y mejorar el control metabólico en los pacientes contribuiría a la calidad de la atención de los derechohabientes de la institución.

ÍNDICE

1. Antecedentes	1
2. Planteamiento del problema	5
3. Justificación	6
4. Hipótesis	7
5. Objetivo	
5.1.Principal	8
5.2.Secundario	8
6. Materiales y método	
6.1. Diseño de estudio	9
6.2. Universo de estudio	9
6.3. Tamaño de estudio	9
6.4. Criterios de selección	
6.4.1. Inclusión	9
6.4.2. Exclusión	9
6.4.3. Eliminación	10
6.5. Variables	10
6.6. Descripción del procedimiento	15
7. Análisis de la información	16
8. Consideraciones éticas	17
9. Cronograma	18
10. Anexos: Hoja de recolección de resultados	19
Consentimiento informado	20
11. Resultados	21
12. Discusión	23
13. Conclusiones	24
14. Gráficas	25
15. Bibliografía	32

1. ANTECEDENTES

La retinopatía diabética es la segunda causa de ceguera legal en Estados Unidos en personas de 25 a 74 años de edad, donde existen unos 4 millones de diabéticos, pero sólo la mitad de ellos lo sabe. Cada año existe se registra una incidencia de 10 casos nuevos de DM tipo 2 por cada 100 mil habitantes. En occidente la prevalencia de la DM oscila entre el 2% y el 6% de la población y se estima que un 50% de los casos permanecen sin diagnosticar. La DM tipo 1 afecta al 0.2% de la población (5 a 10% de las personas con diabetes) y la DM tipo 2 afecta a un 6% de la población (90 a 95% de las personas con diabetes). La prevalencia aumenta de forma significativa con la edad, pues afecta de un 10 a un 15% de los mayores de 65 años y a un 20% de los mayores de 80 años.¹

Se ha descrito que en la diabetes mellitus como consecuencia de la hiperglucemia crónica, se producen alteraciones de los vasos sanguíneos por procesos de glucosilación, al comienzo en los capilares y más tarde en los vasos más grandes de todo el organismo. En las complicaciones tardías y en especial en la retinopatía diabética, el sorbitol intracelular se metaboliza lentamente, su concentración aumenta y conlleva un daño celular osmótico con la formación aumentada de productos finales de la glucosilación avanzada. Estas sustancias ya no pueden ser metabolizadas químicamente por lo que se depositan en las paredes vasculares y se unen a moléculas proteicas. De esta manera se produce la microangiopatía diabética.²

Los cambios específicos de los capilares retinianos incluyen pérdida selectiva de pericitos y engrosamiento de la membrana basal que favorecen la oclusión capilar y la ausencia de perfusión retiniana produciendo isquemia, así como descompensación de la función de la barrera endotelial, que permite la fuga de suero y edema retiniano. Se han correlacionado un gran número de alteraciones hematológicas y bioquímicas con la prevalencia de la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, no está bien definida la importancia precisa de estas alteraciones, de forma individual o combinada en la patogenia de la retinopatía diabética.³

La causa principal de una visión baja moderada o grave dependerá del grado de la retinopatía diabética y de la afectación macular agregada. Aunque la progresión de la misma puede reducirse por control estricto de glucemia y de la presión sanguínea, casi toda

la población con diabetes mellitus tipo 1 y más del 60% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 desarrollan esta condición.²

Bioquímica del vítreo. El cuerpo vítreo contiene más de un 99% de agua y el resto es sólido. Actúa como gel (malla interconectada) que rodea y estabiliza una gran cantidad de agua y una muy pequeña de sólidos. La estructura se debe a la disposición de las fibrillas de colágeno largas y no ramificadas suspendidas en una trama de ácido hialurónico, lo que estabiliza la estructura de gel y la conformación de las fibrillas de colágeno. La mayor parte de los glucosaminoglucanos corresponde a ácido hialurónico. La molécula forma grandes espirales abiertas en las que las zonas aniónicas se mantienen separadas.

Esta disposición de las fibras de diámetro pequeño, que aparecen separadas por cadenas de glucosaminoglucanos con un alto grado de hidratación, permite la transmisión de la luz con una dispersión mínima. Las fibrillas de colágeno del vítreo son finas y están constituidas por tres cadenas α idénticas que conforman una triple hélice que se mantiene estabilizada por puentes de hidrógeno formados entre los residuos enfrentados de las diferentes cadenas. También existe colágeno tipo IX, que puede actuar como puente uniendo entre sí las fibrillas de colágeno tipo II. Se observa una integración del colágeno V/XI y II. Parece ser que las fibrillas de colágeno están conectadas con el ácido hialurónico, sobre todo mediante glucoproteínas de unión. Las propiedades viscoelásticas del gel vítreo no se deben ni al ácido hialurónico ni al colágeno sino a la combinación de ambas moléculas.

En la literatura disponible es prácticamente inexistente la referencia a los niveles de concentración de pH en vítreo de ojos humanos. Sólo un estudio practicado en 1991 utilizando un modelo animal, refiere la concentración de algunos compuestos químicos específicos, a pesar de que no describe el procedimiento por el cual obtuvo sus resultados:⁴

Concentración de distintas sustancias en los líquidos intraoculares en ojos de conejo (valores medios en mmol/kg H ₂ O)							
<i>Sustancias inorgánicas</i>							
	Sodio	Potasio	Calcio	Magnesio	Cloruro	Fosfato	pH
Vítreo	134	9.5	5.4	2.3	105	2	7.29
Plasma	143	5.6	9.9	2.2	97	0.4	7.41
<i>Sustancias orgánicas</i>							
	Ascorbato		Glucosa		Lactato		
Vítreo	0.46		3.0		12.0		
Plasma	0.04		5.7		10.3		

No obstante, estudios recientes muestran que los cambios vítreos pueden exacerbar la retinopatía diabética proliferativa, principalmente a nivel del colágeno. Se ha encontrado por ejemplo, que los diabéticos tienen niveles significativamente altos de dihidroxilisinorleucina, productos tempranos y finales de la glicación hasta 20 veces mayores. Todos estos cambios modifican las funciones de ciertos mecanismos del vítreo⁵. Otro estudio en donde el vítreo fue extraído de cerdos sanos y se expuso a diferentes sustancias por inmersión, mostró que su estructura permaneció estable a un pH neutro sin mencionar cuál fue el valor normal y cómo se vio alterado como consecuencia de los cambios extremos del mismo (<6 y >10), causando una desestabilización con colapso completo de su estructura, principalmente con pH alto. Específicamente, la dilución en urea con pH modificado alto indujo cambios en los enlaces proteína – proteína, sin ruptura de los enlaces covalentes.⁶

Se ha determinado también que los niveles de potencial antioxidante y peróxido de lisina (lipídica) y del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en el vítreo son más altos en la RDP en comparación con los niveles de formación de agujero macular, jugando un papel determinante en su patogénesis.⁷

La determinación del proteoma del vítreo en pacientes con retinopatía diabética puede adentrarnos en los mecanismos de los factores responsables para poder entender mejor el edema neurovascular. La anhidrasa carbónica I (AC-I) juega un papel fundamental en la regulación del pH extracelular y la retina contiene mecanismos de transporte iónico. Se ha encontrado que el efecto de ésta enzima en el pH vítreo medido con un electrodo transescleral con fluorescencia sensible al pH, induce a una alcalinización del vítreo, con un incremento de la actividad de la calicreína y la generación de factor XIIa, neutralizando el anticuerpo para la precalicreína y del receptor antagónico de la bradicinina. Básicamente se

ha demostrado que la permeabilidad vascular aumenta como consecuencia de un efecto alcalino.⁸

En conclusión, estas observaciones demuestran que el vítreo en sí muestra cambios estructurales como consecuencia de las patologías y por ende en las modificaciones del pH, en especial a aquellas con niveles altos. Sin embargo, no se conoce exactamente qué es lo que sucede con el pH de los pacientes con retinopatía diabética proliferativa, suponiendo que existe la probabilidad de que se encuentre elevado debido a los cambios en la permeabilidad vascular y a la pérdida de las uniones estrechas que permiten el incremento en la difusión de proteínas y lípidos séricos en el espacio retiniano, determinando de manera importante el curso y el pronóstico de los pacientes con este padecimiento.

Por otro lado, la falta de información en referencia a la normalidad del pH vítreo fortalece enormemente la pertinencia y la necesidad de realizar el presente estudio, ya que no se cuenta con mediciones recientes que muestren cual pudiera ser su parámetro normal. Suponiendo que éste sea muy cercano al del valor detectado en los conejos, que es de 7.29, el cual es discretamente menor al del rango arterial de 7.35 a 7.45 y venoso de 7.31 a 7.41,⁹ existen motivos importantes para pensar que la estabilidad del vítreo es mayor, al ser ligeramente ácido y con mayores cambios estructurales hacia la alcalinización del mismo.

Con base en esta hipótesis, el estudio a realizar propone obtener una estimación de las concentraciones de los compuestos químicos del vítreo en pacientes humanos, específicamente del pH y valorar los cambios secundarios a la retinopatía diabética proliferativa, con el fin de conocer mejor la fisiopatología de este padecimiento y proponer el estudio y aplicación de nuevas modalidades terapéuticas.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con la revisión bibliográfica exhaustiva sobre el tema en los últimos veinte años, son pocos los estudios que describen la composición química total del vítreo, y los que existen solamente hacen referencia a las características de este tejido en animales.

El conocimiento de la composición química del vítreo en humanos, particularmente el nivel de pH, constituye una base para entender la fisiología de este tejido en sujetos sanos, así como la fisiopatología en pacientes afectados por trastornos oculares tales como la retinopatía diabética, los eventos isquémicos, la endoftalmitis y los procesos inflamatorios como la pars planitis o la uveítis posterior.

Dado que la retinopatía diabética es uno de los principales trastornos que son atendidos en el Servicio de Oftalmología de nuestro hospital, y que su prevalencia a nivel nacional es una de las principales causas de ceguera y discapacidad, un mayor conocimiento de las características y de los cambios que la retinopatía puede causar en el vítreo, por ejemplo, su acidificación o alcalinización, pueden ser útiles en el diseño de mejores estrategias preventivas y terapéuticas para el manejo de esta enfermedad.

En este sentido, la pregunta que plantea el presente estudio es: ¿Cuál es el nivel de pH y la concentración de sustancias químicas orgánicas e inorgánicas, en el vítreo de pacientes con retinopatía diabética proliferativa avanzada?

3. JUSTIFICACION

La retinopatía diabética proliferativa es un padecimiento muy frecuente en la población que no solo se atiende en nuestra unidad médica sino en muchas instituciones de alta especialidad. Su importancia radica en que condiciona ceguera progresiva e irreversible, así como una elevada afectación de las actividades propias y de la economía del paciente por una menor calidad de vida.

El presente estudio se realiza con la finalidad de conocer la composición química del vítreo, en especial los niveles de pH de pacientes diabéticos, ya que a pesar de que el tema ha sido ampliamente estudiado, aún no se ha establecido si las modificaciones de éste y de otras sustancias químicas pueden ser un factor condicionante para la progresión de la retinopatía diabética proliferativa.

Considerando que en nuestra unidad médica se cuenta con un amplio volumen de vitrectomías en este tipo de pacientes y de que contamos con un equipo automatizado útil para las realizar las mediciones, existieron condiciones óptimas para realizar el estudio, para que de acuerdo con la información obtenida se propongan futuras líneas de investigación que permitan mejorar las estrategias terapéuticas de los pacientes con dicha enfermedad.

4. HIPÓTESIS

La concentración de pH del vítreo en pacientes con retinopatía diabética proliferativa en humanos es mayor a la referida en los estudios realizados en animales sanos, es decir: 7.29.

5. OBJETIVO

5.1. Principal:

Determinar el nivel de pH en el vítreo de pacientes con retinopatía diabética proliferativa.

5.2. Secundario:

Determinar los niveles de concentración de sustancias químicas orgánicas e inorgánicas en el vítreo de los pacientes con retinopatía diabética proliferativa.

6. MATERIALES Y METODO

6.1. Diseño: Estudio descriptivo, prospectivo, observacional, transversal

6.2. Universo de Estudio: Pacientes del Servicio de Oftalmología del Departamento de Retina del Hospital General del Centro Médico Nacional, Unidad Médica de Alta Especialidad “Gaudencio González Garza”, con diagnóstico de retinopatía diabética proliferativa sometidos a vitrectomía en el período comprendido del 15 de Abril al 18 de Julio del 2011 que cumplieron los criterios de inclusión.

6.3. Tamaño de estudio: De acuerdo con Méndez-Ramírez, et al., para conocer límites de normalidad se requiere un muestreo por cuota mínimo de 100 pacientes, considerando que el promedio muestral está muy cercano al promedio poblacional. Previendo un porcentaje de 10% de pérdida experimental, se requerirá un total de 110 pacientes.¹⁰ Se reportan los avances del estudio realizando el corte con las muestras obtenidas en los primeros 4 meses.

6.4. Criterios de selección:

6.4.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con retinopatía diabética proliferativa que se someterán a vitrectomía.
- Toma de glucemia capilar preoperatoria
- Ambos sexos
- Mayores de 18 años (adultos)
- Sin vitrectomía previa

6.4.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 1
- Hipertensión descontrolada (TA sistólica >160, TA diastólica >90)
- Hipertermia (>37.0°)
- Glaucoma neovascular

- Ptisis bulbi
- Trauma ocular
- Ojo único funcional

6.4.3. Criterios de eliminación:

Pacientes que presenten complicaciones como:

- Hipotonía ocular severa
- Retinotomía iatrogénica
- Desprendimiento de retina iatrogénico
- Catarata iatrogénica
- Lensectomía
- Luxación del núcleo a cámara vítrea
- Pacientes con expediente incompleto o con muestra insuficiente

6.5. Variables:

Tiempo de evolución

Definición conceptual: Magnitud física que permite medir la duración o separación de las cosas sujetas a cambio o de los seres que tienen una existencia finita.

Definición operacional: Son los meses referidos por el paciente desde que inicia la sintomatología del empeoramiento del padecimiento (disminución de la agudeza visual) hasta la realización de la cirugía.

Variable: Cuantitativa nominal discontinua

Categoría:

< 3 meses

De 3 a 6 meses

> 6 meses

Grado de hemorragia vítrea

Definición conceptual: Complicación avanzada de la retinopatía diabética proliferativa que puede presentarse de forma subhialoidea o en el vítreo mismo. Se cuantifica por el grado de obstrucción a la visibilidad de la región central del fondo de ojo. Grado I: Se aprecian escasos restos flotantes, todas las estructuras intraoculares son visibles. Grado II: Ligera turbidez de medios que permiten valorar las características de la papila. Grado III: permite valorar papila en “faro de niebla”. Grado IV: no se valoran las estructuras por turbidez total de los medios.

Definición operacional: Bajo dilatación pupilar farmacológica y oftalmoscopia indirecta se valoran los pacientes y los resultados se agrupan según la clasificación mencionada.

Variable: nominal ordinal.

Categoría:

Grado I

Grado II

Grado III

Grado IV

Nivel de concentración de pH del vítreo

Definición conceptual: pH, término que indica la concentración de iones hidrógeno en una disolución. Se trata de una medida de la acidez de la disolución y que se define como el logaritmo de la concentración de iones hidrógeno.

Definición operacional: Bajo anestesia local retrobulbar y en el transoperatorio de la vitrectomía vía pars plana se tomará una muestra de vítreo, cuantificando el valor de pH con un gasómetro y se registrará su resultado otorgado por el equipo.

Variable: cuantitativa ordinal continua.

Categoría:

< 7.23

7.24-7.28 (ácido)

7.29 (normal)

7.30-7.34 (alcalino)

>7.35

Sodio (ion)

Definición conceptual: Cation principal en líquido extracelular. Regula el volumen plasmático, equilibrio ácido básico, función nerviosa y muscular y la bomba Na-K-ATPasa.

Definición operacional: Bajo anestesia local retrobulbar y en el transoperatorio de la vitrectomía vía pars plana se tomará una muestra de vítreo, cuantificando el valor del ion sodio con un gasómetro y se registrarán su resultado otorgado por el equipo.

Variable: cuantitativa ordinal continua.

Categoría:

<133 (mmol/kg H₂O)

134 mmol/kg H₂O

>135 mmol/kg H₂O

Potasio (ion)

Definición conceptual: Cation principal en líquido extracelular. Mas del 95% es intracelular. Regula el volumen plasmático, la función nerviosa y muscular y la bomba Na-K-ATPasa.

Definición operacional: Bajo anestesia local retrobulbar y en el transoperatorio de la vitrectomía vía pars plana se tomará una muestra de vítreo, cuantificando el valor del ion potasio con un gasómetro y se registrarán su resultado otorgado por el equipo.

Variable: cuantitativa ordinal continua.

Categoría:

<9.4 mmol/kg H₂O

9.5 mmol/kg H₂O

>9.6 mmol/kg H₂O

Calcio (ion)

Definición conceptual: Cation con actividad fisiológica necesario para la regulación nerviosa y contracción muscular.

Definición operacional: Bajo anestesia local retrobulbar y en el transoperatorio de la vitrectomía vía pars plana se tomará una muestra de vítreo, cuantificando el valor del ion calcio con un gasómetro y se registrarán su resultado otorgado por el equipo.

Variable: cuantitativa ordinal continua.

Categoría:

< 5.3 mmol/kg H₂O

5.4 mmol/kg H₂O

>5.5 mmol/kg H₂O

Glucosa

Definición conceptual: Principal molécula energética necesaria para el metabolismo sistémico. Existen diferentes rutas (aerobia, anaerobia, pentosas) para su degradación y consumo.

Definición operacional: Bajo anestesia local retrobulbar y en el transoperatorio de la vitrectomía vía pars plana se tomará una muestra de vítreo, cuantificando el valor de la glucosa con un gasómetro y se registrarán su resultado otorgado por el equipo.

Variable: cuantitativa ordinal continua.

Categoría:

<2.9 mmol/kg H₂O

3.0 mmol/kg H₂O

>3.1 mmol/kg H₂O

Lactato

Definición conceptual: Producto del piruvato de la glucólisis anaerobia. La mayor parte se produce en los tejidos con glucólisis intensa. En condiciones normales, los niveles se mantienen bajos.

Definición operacional: Bajo anestesia local retrobulbar y en el transoperatorio de la vitrectomía vía pars plana se tomará una muestra de vítreo, cuantificando el valor del lactato con un gasómetro y se registrarán su resultado otorgado por el equipo.

Variable: cuantitativa ordinal continua.

Categoría:

<11.9 mmol/kg H₂O

12.0 mmol/kg H₂O

>12.1 mmol/kg H₂O

6.6. Descripción del procedimiento:

Se obtuvieron muestras en el periodo comprendido entre 15 de Abril al 18 de Julio del 2011 que cumplieron los criterios de inclusión. En el preoperatorio se preparó al paciente de manera convencional con previa toma de signos vitales y de glucemia capilar así como con canalización de la vía venosa con solución fisiológica. A su paso a la sala en la mesa quirúrgica se le colocaron puntas nasales con oxígeno a 2L/min, se realizó asepsia y antisepsia con iodopovidona y se le cubrió con campos estériles. Durante el transoperatorio, a los dos minutos de iniciar la vitrectomía posterior vía pars plana, se obtuvo 1ml de muestra de vítreo mediante las vías de aspiración en una jeringa de 3 ml con la infusión intraocular previamente cerrada, no fue necesario realizar maniobras de rescate en estas muestras por no haber hipotonía intraocular. Una vez obtenida se realizó la medición de los compuestos químicos con un gasómetro GEM Premier 3000 modelo 5700 de Instrumentation Laboratory™, para obtener el pH, electrolitos (sodio, potasio y cloro) y sustancias orgánicas (glucosa y lactato) mediante un proceso estandarizado. Su operación consiste en medir a través de sensores integrados de membranas que reaccionan químicamente al intercambio de gases de fluidos y que poseen un control de calidad automatizado de tres niveles y de autocalibración, que hacen confiables estas mediciones.¹¹ Se indicó en el equipo al ser solicitado la FiO₂ al 45% por el uso de puntas nasales en tanto que la temperatura se ingresó a 36.5° (eutérmicos) para homogenizar la línea base en el gasómetro. El procedimiento quirúrgico continuó de manera convencional. Se llevó a cabo un registro de los valores de pH y de las sustancias químicas encontrados en cada una de las muestras de vítreo obtenidas en los ojos de estos pacientes y se recabó las mediciones impresas por el mismo equipo para su posterior vaciamiento a las tablas de resultados.

7. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de las variables por separado para determinar: distribución de frecuencias en clases, frecuencias acumuladas, promedios, desviación estándar, error estándar, percentiles y rangos.

8. CONSIDERACIONES ETICAS

La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos, la cual incluye la investigación del material humano o de información identificables. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades, incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos ya establecidos.¹²

En base a estos lineamientos el presente estudio al basarse en muestras de vítreo obtenidas por vitrectomía de pacientes sometidos a dicho procedimiento quirúrgico que a pesar de estar ampliamente difundido y ser una técnica estandarizada, existe un riesgo mayor al mínimo por lo que se requiere obtener un consentimiento informado en cada uno de los casos.

9. CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES						
ACTIVIDAD/MES	FEBRERO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO
Revisión bibliográfica	X					
Elaboración protocolo	X					
Recolección datos		X	X	X	X	
Análisis datos					X	
Reporte resultados						X

10. ANEXOS:

A. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CMN UMAE GAUDENCIO GONZALEZ GARZA "LA RAZA"
SERVICIO DE OFTALMOLOGIA

Estudio: Características químicas del vítreo en pacientes con Retinopatía diabética

Fecha: _____

Nombre del paciente: _____ No. de caso: _____

Afiliación: _____ Sexo: _____ Edad: _____

D.M. 2 (Tiempo de evolución): _____ años _____ meses TA: _____

Glucemia capilar preoperatoria (Dextrotix II™ Bayer): 70 110 140 180 250 mg/dL

Condiciones oculares previas: _____

Hemorragia vítrea (Grado): _____

Tiempo de evolución: < 3m 3-6 meses > 6 meses

Glucosis: SI NO NV: SI NO

Sustancias químicas medidas	
pH	
Sodio	
Potasio	
Calcio	
Glucosa	
Lactato	

B. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INGRESO A PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN HOSPITAL GENERAL C.M.N. U.M.A.E. "LA RAZA"

Esta forma de consentimiento está diseñada para proveer una confirmación escrita de la información otorgada. Se pretende así informarlo mejor para que usted otorgue o rehúse su consentimiento para ingresarlo al protocolo de investigación. El objetivo es determinar las características químicas del humor vítreo (contenido líquido intraocular) en la retinopatía diabética proliferativa, el cual será realizado en la unidad médica de alta especialidad "Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional La Raza, la información que se obtenga se espera tenga en el futuro un beneficio para comprender mejor la enfermedad. Investigador responsable: Dr. Omar Rubiera García, el cual se puede ser localizado en el teléfono: 23430234, Extensión 24043 de esta unidad médica hospitalaria.

Usted es candidato para ingreso a este protocolo de investigación ya que cuenta con el diagnóstico de Retinopatía diabética proliferativa y requiere manejo quirúrgico. Dentro de este tratamiento se realiza la extracción del humor vítreo, el cual normalmente se desecha. Se solicita su autorización para utilizar el mismo y enviarlo a analizar por medio de gasometría.

El riesgo por participar en este estudio es mayor al mínimo, los cuales podrían ser: hipotonía ocular transitoria, hemorragia coroidea o toque de cristalino, en cuyo caso, se aplicarán de inmediato las medidas de rescate que incluyen la apertura de la línea de infusión intravítrea y la suspensión de la toma de muestra. Si el paciente no aceptara participar en el estudio esta decisión no repercutirá en su tratamiento, el cual de todas formas se realizará en beneficio suyo. Su participación en el estudio no tiene ningún costo, y toda la información obtenida será manejada en forma confidencial y será usada sólo para efectos de la investigación.

Una vez que haya leído esta carta y que se hayan aclarado todas sus dudas al respecto, su firma confirma que voluntariamente y bajo su propio juicio da autorización y consentimiento para que se realice el procedimiento descrito.

Nombre y firma del paciente (o persona que autoriza) _____

Nombre y firma del investigador _____

Nombre y firma del testigo _____

Fecha y hora _____

11. RESULTADOS

Hasta este momento se han procesado 43 muestras iniciales, obtenidas en mismo número de procedimientos de vitrectomía, de los cuales 5 fueron descartadas por presentar otras patologías de fondo excluyéndolas del análisis. Del grupo de 37 pacientes diabéticos, el promedio de edad fue de 55.9 años, por sexo 67.56% correspondieron al sexo masculino y el 32.43% al femenino. El promedio de edad para el grupo de mujeres fue de 55.41 años y de 56.2 años en hombres (Rango: 38-74). En uno de los casos hubo contacto con el cristalino durante el procedimiento y se encontró un desprendimiento de retina traccional total. (gráfica 1).

Se revisaron los resultados atendiendo los criterios de inclusión y exclusión encontrándose que existen alteraciones en todas las sustancias medidas. Con respecto a nuestro valor principal, la media en el pH fue de 7.36 con una desviación estándar (DE) de ± 0.078 ; el sodio de 139 mEq/L y $DE = \pm 4.34$, el potasio de 4.47 mEq/L con $DE = \pm 0.79$, la glucosa de 90.8 mg/dL con $DE = \pm 47.20$, y el lactato de 5.8 mmol/L con $DE = \pm 1.79$. (gráficas 2-5). Para comparar los valores de la glucosa fue necesario realizar la equivalencia de la unidad de medida de dilución, ya que la bibliografía consultada difiere en este punto con los resultados reportados por el equipo. El siguiente cuadro resume todos los resultados de forma comparativa con los valores normales conocidos:

Cuadro 1. Concentración de sustancias y del pH del vítreo de ojos sanos y de ojos con retinopatía diabética proliferativa							
<i>Sustancias inorgánicas</i>							
	Sodio	Potasio	Calcio	Magnesio	Cloruro	Fosfato	Ph
nl (mmol/kg H2O)	134	9.5	5.4	2.3	105	2	7.29
Retinopatía	139mEq/L	4.47mEq/L	1.46mmol/L	--	--	--	7.36
<i>Sustancias orgánicas</i>							
	Ascorbato		Glucosa		Lactato		
Normal (mmol/kgH2O)	0.46		54.0 mg/dL*		12.0		
Retinopatía	--		90 mg/dL		5.8 mmol/L		

*Equivalencia

Cuadro 2. Equivalencia de las unidades de medida		
mmol/KgH₂O	mEq/L	mg/dL
1	1	18

Como hallazgos importantes, se reporta una media de evolución de la diabetes de 16.6 años y que a excepción de un solo paciente, todos presentaron más de 10 años de con la enfermedad. Ninguno de los pacientes presentó hipoglucemia previo al procedimiento y aquellos con hiperglucemia se encontraron estables. En algunas muestras la hemorragia vítrea se presentó solo como opacidad sin características sanguíneas cuantificándose como grado IV. El tiempo de evolución de la hemorragia vítrea fue mayor a 6 meses a excepción de un solo paciente que fue de 4 meses. Una de las muestras que fue excluída por presentar una oclusión de rama venosa de la retina mostró una elevación significativa del pH con un valor de 7.77, y aunque otra muestra que presentó vasos fantasma con áreas de isquemia retiniana mostró un valor de 7.35. Otra muestra con tensión arterial preoperatoria de 100/60 mostró alteraciones de todos los electrolitos y del lactato vítreo.

12. DISCUSIÓN:

Los resultados preliminares sugieren que el humor vítreo es alcalino en los casos de retinopatía diabética proliferativa en comparación con los hallazgos reportados en vítreo de ojos de animales sanos. Estos resultados apoyan la hipótesis propuesta al inicio del estudio sobre la alcalinización vítrea, tomando en cuenta que los valores considerados como normales tienen alrededor de veinte años en el último estudio citado en la literatura.

Otro hallazgo importante es que las condiciones del fondo de ojo reportadas en cada uno de los casos sugieren la presencia de cambios vasculares bajo condiciones de isquemia, lo que implicaría que el pH obtenido debería corresponder a niveles ácidos. Dado que nuestros resultados muestran lo contrario, sugerimos que todos estos formen parte de una probable respuesta compensatoria propia del órgano ante las mismas condiciones de isquemia de los tejidos que se presenta en la retinopatía diabética proliferativa.

Así mismo, existen cambios en todos los electrolitos y de las sustancias orgánicas del vítreo, con un incremento en los niveles de sodio y glucosa y un decremento en el potasio, calcio y lactato, lo que pudiera deberse a una alteración de la filtración extravascular retiniana o de igual manera a un mecanismo compensatorio del ojo enfermo para evitar mayor daño. En aquellos pacientes que mostraron cierta elevación de glucemia capilar preoperatoria medida con tira reactiva parecieron mostrar un mayor incremento en la glucosa vítrea. Ameritaría descartar si los procesos de nefropatía diabética o de uremia estuvieran relacionados con este hecho ya que este no fue un criterio que se tomara en cuenta para realizar el estudio.

El tiempo de evolución de la hemorragia vítrea que es mayor a 6 meses en casi la totalidad de los casos se debe al probable tiempo de espera para realizar el procedimiento quirúrgico en nuestros pacientes, situación más bien administrativa que de índole médico.

La alternativa de utilizar el gasómetro automatizado como herramienta para las mediciones se decidió a que el equipo cuenta con un sistema seguro, confiable y rápido para el procesamiento de las muestras, ya que los reactivos químicos en tira cuentan con mayor margen de error que dicho equipo. Esto mismo aplica para la medición de la glucosa capilar preoperatoria en donde pudiera ser de mejor utilidad un glucómetro electrónico por su exactitud en los resultados y su posterior corroboración con los niveles oculares.

13. CONCLUSIONES

Los daños causados por la retinopatía diabética proliferativa originan cambios significativos en la composición química del vítreo y principalmente la alcalinización del pH. Así mismo, los compuestos orgánicos e inorgánicos se encuentran igualmente alterados por un probable mecanismo compensatorio o por un daño *per se* de la enfermedad.

Utilizar estos hallazgos en la evaluación de los cambios de características químicas del vítreo con las diferentes alternativas de tratamiento para reducir el daño pueden ayudar a tener una idea más clara acerca de cuáles son los mecanismos de acción de estas terapias novedales, lo cual abriría la posibilidad de evaluar el beneficio de éstas y poder aplicarlas en la población portadora de la enfermedad.

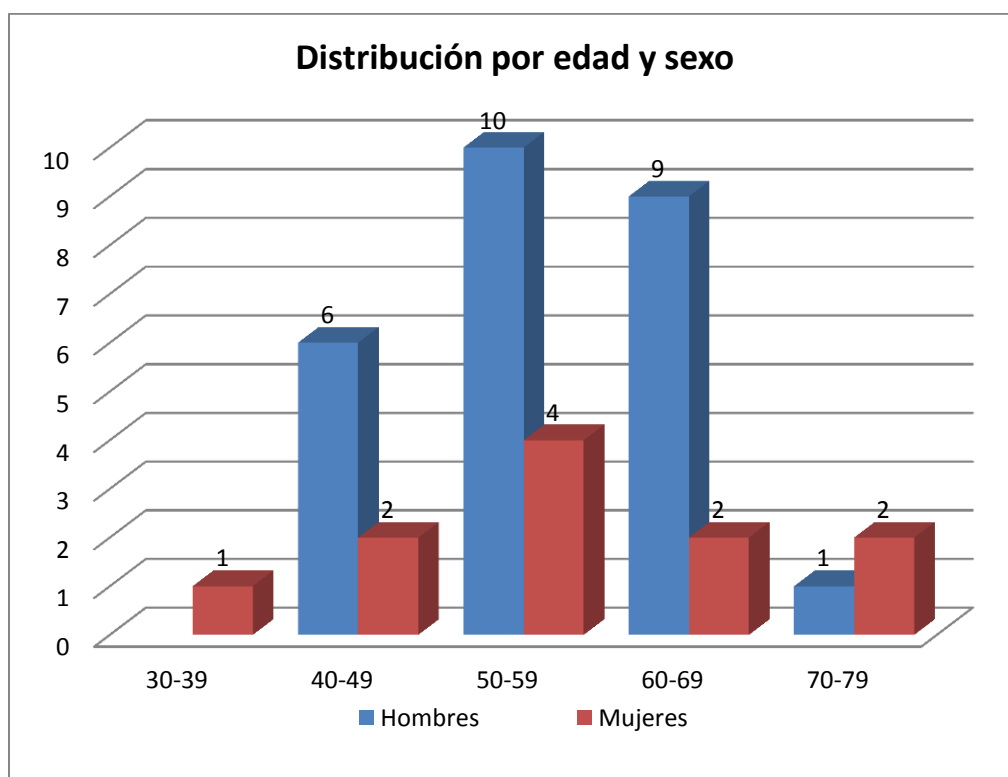
Los equipos electrónicos y en específico el gasómetro GEM 3000 modelo 5700 de Instrumentation Laboratory™ es de gran utilidad para poder realizar estas la medición de compuestos oculares en la investigación de nuestra especialidad médica.

Continuar el estudio con un mayor número de muestras añadidas y realizar grupos de comparación con otras patologías oculares y otras condiciones propias de cada paciente, por ejemplo, la nefropatía diabética, resultaría de gran importancia para una mayor validez de nuestro estudio.

Mejorar el control metabólico en los pacientes con este padecimiento desde las unidades de medicina familiar con una mejor terapéutica serían de gran beneficio para evitar complicaciones visuales y también para agilizar el tiempo de espera en el área de oftalmología, logrando una mayor calidad en la atención de la institución y de nuestra unidad médica de alta especialidad.

15. GRÁFICAS

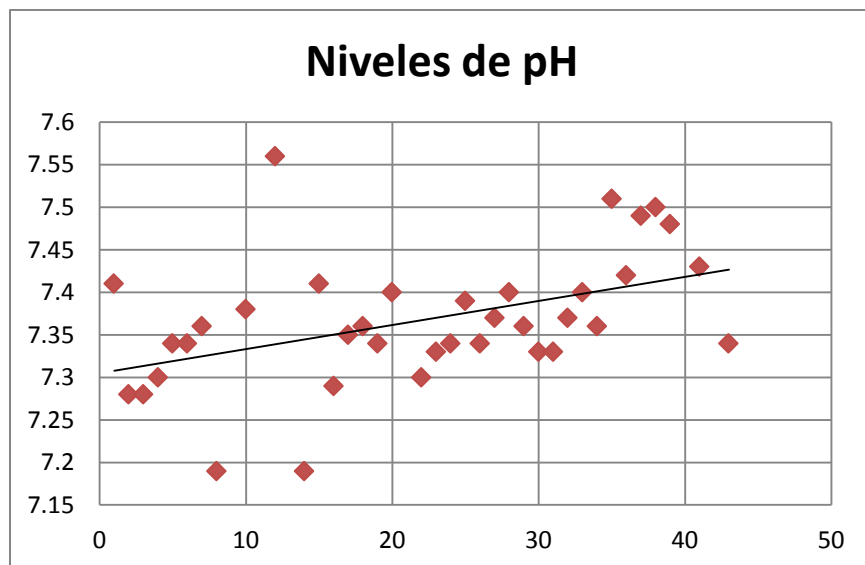
Gráfica 1.



Cuadro 3.

DISTRIBUCIÓN DEL NIVEL DE PH	
Valores	No. de Pacientes
7.15 - 7.19	2
7.20 - 7.24	0
7.25 - 7.29	3
7.30 - 7.34	11
7.35 - 7.39	9
7.40 - 7.44	7
7.45 - 7.49	2
7.50 - 7.54	2
7.55 - 7.64	1
Total	37

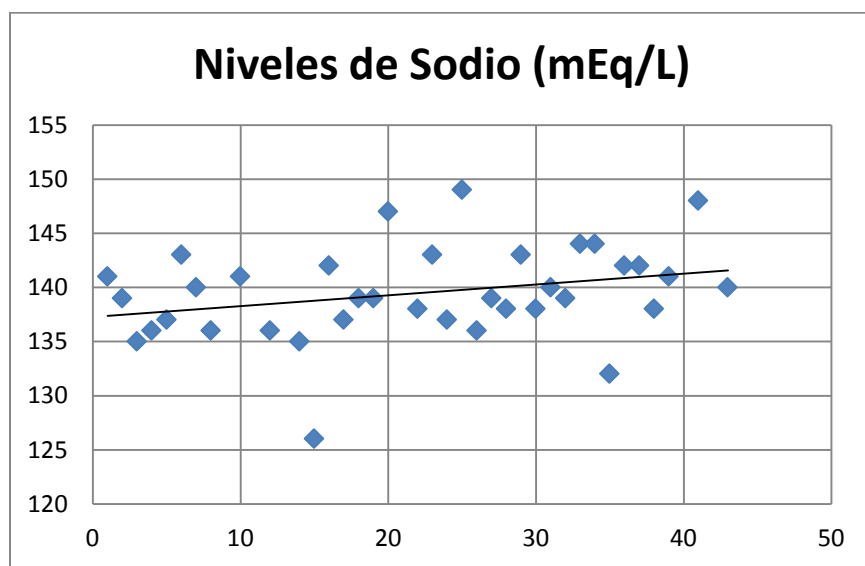
Gráfica 2.



Cuadro 4.

DISTRIBUCIÓN DEL NIVEL DE SODIO	
Rangos	No. de pacientes
120 - 124 mEq/L	0
125 - 129	1
130 - 134	1
135 - 139	17
140 - 144	15
145 - 149	3
120 - 124	0
Total	37

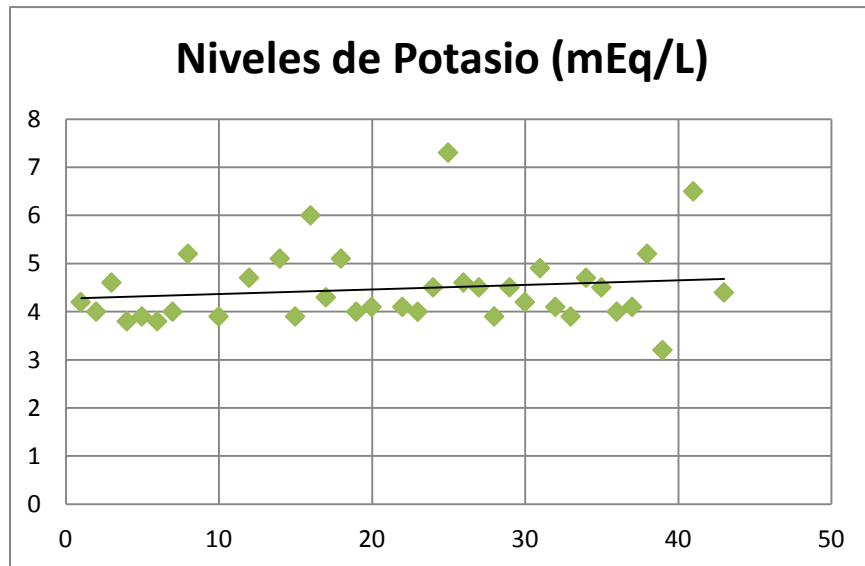
Gráfica 3.



Cuadro 5.

DISTRIBUCIÓN DEL NIVEL DE POTASIO	
Rangos	No. de pacientes
0 - 2.9 mEq/L	0
3.0 - 4.9	30
5.0 - 6.9	6
7.0 - 8.9	1
Total	37

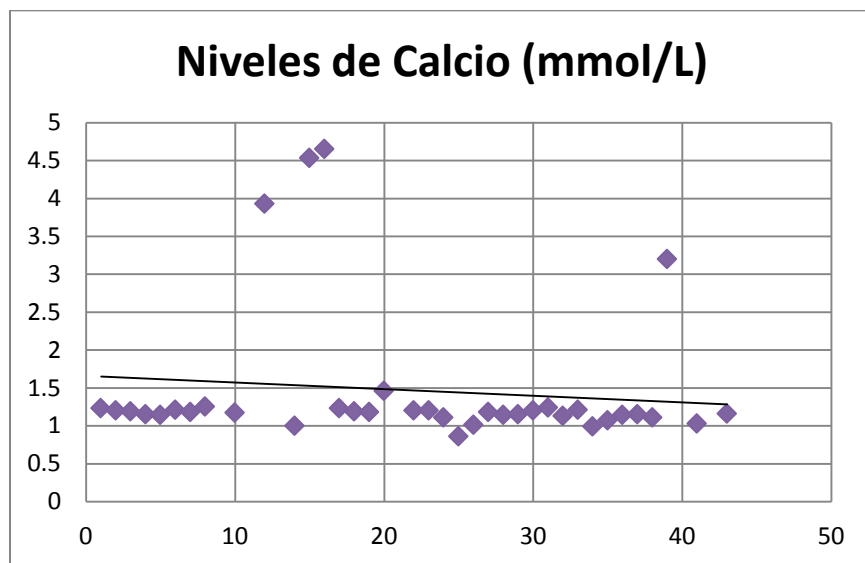
Gráfica 4.



Cuadro 6.

DISTRIBUCIÓN DEL NIVEL DE CALCIO	
Rangos	No. de pacientes
0 - 1.9 mmol/L	35
2.0 - 2.9	0
3.0 - 3.9	2
4.0 - 4.9	2
Total	37

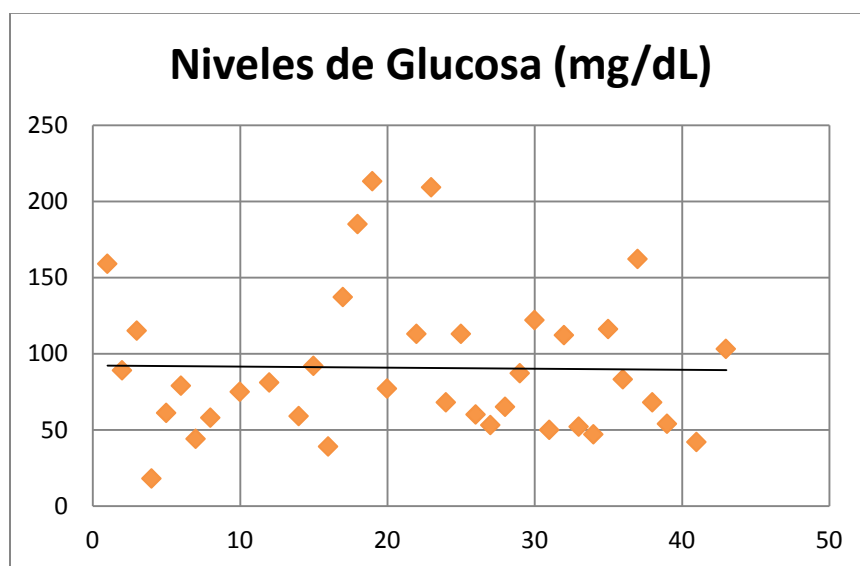
Gráfica 5.



Cuadro 7.

DISTRIBUCIÓN DEL NIVEL DE GLUCOSA	
Rangos	No. de pacientes
0 - 49 mg/dL	5
50 - 99	19
100 - 149	8
150 - 199	3
200 - 249	2
Total	37

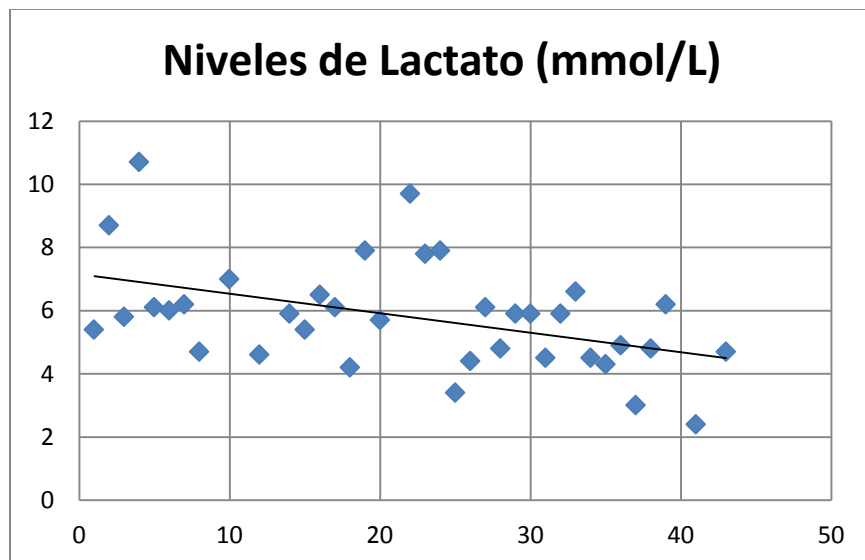
Gráfica 6.



Cuadro 8.

DISTRIBUCIÓN DEL NIVEL DE LACTATO	
Rangos	No. de pacientes
0 - 2.9 mmol/L	1
3.0 - 5.9	20
6.0 - 8.9	14
9.0 - 11.9	2
Total	37

Gráfica 7.



15. BIBLIOGRAFIA

1. Bonafonte S, García C. *Retinopatía diabética*. Elsevier, 2a ed, Madrid, 2006. Pag 61.
2. Reim M, Kirchof B, Wolf S. *Examen del fondo de ojo*. Editorial Medica Panamericana, España, 2005. Pag 149-153.
3. American Academy of Ophthalmology. *Curso de ciencias básicas y clínicas*. Sección 12. Retina y vítreo, 2008-2009. Elsevier, España. Pag 112.
4. Kaufman PL, Alm A. Adler. *Fisiología del ojo*. Aplicación clínica. 10ª ed, Elsevier. España, 2004. Pag 295-296, 299.
5. Sebag J, Buckingham B, Arthur Charles M. Biochemical abnormalities in vitreous of humans with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. Oct 1992; 110 (10): 1472-6.
6. Nickerson CS. *Engineering the mechanical properties of ocular tissues*. Dissertation (Ph.D.). California institute of technology. Chapter 4: Engineering the vitreous humor. Pasadena, California. 2006. Disponible en: http://thesis.library.caltech.edu/974/4/CSN_CH4.pdf
7. Izuta H, Matunaga N, Shimanawa M, et al. Proliferative diabetic retinopathy and relations among antioxidant activity, oxidative stress and VEGF-1 in the vitreous body. *Molecular vision*. 2010 16: 130-6.
8. Gao B, Clermont A, Rook S, et al. Extracelular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Nature Medicine*. 2007 13 2: 181-188.
9. McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM. *Diagnóstico clínico y tratamiento*. Ed Mc Graw Hill, 46ª ed. México, 2007. Pag 1775.
10. Méndez-Ramírez I, Namihira-Guerrero D, Moreno-Altamirano L, Sosa de Martínez C. *El Protocolo de Investigación. Lineamientos para su Elaboración y Análisis*. México. Trillas, 2ª. Ed. 1990. Pag 123.
11. Operator's guide. GEM Premier 3000. Part. 0024001450. Rev 0.0. Chapter 18. Operating principles. Instrumentation Laboratory. Pag 40-1.
12. Asamblea Médica Mundial. Declaración Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicos en seres humanos, 2008. Disponible en: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf