



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA FUNDACION CONDE DE VALENCIANA

Título:

ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DEL POLIMORFISMO Y402H EN EL GEN DEL FACTOR H DEL COMPLEMENTO Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON LUCENTIS EN PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA EDAD EXUDATIVA.

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el diplomado de especialidad en:

OFTALMOLOGÍA

PRESENTA A:

Lorena Ramírez Patiño

ASESOR DE TESIS:

Dr. Federico Graue Wiechers.

Dr. Antonio López Bolaños.

Dr. Juan Carlos Zenteno Ruíz

Dra. Beatriz Buentello Volante.

Medicos Adscritos del Instituto de oftalmología Fundación Conde de Valenciana.

México, DF a 11 de agosto de 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco al Dr. Antonio López Bolaños por haberme ayudado a iniciar este protocolo, por darme la idea y por ayudarme a revisar a los pacientes.

Agradezco al Dr. Federico Graue Wiechers por apoyarme con la elaboración del estudio, revisado a los pacientes y ayudado a conseguir el medicamento Lucentis.

Agradezco al Dr. Juan Carlos Zenteno Ruíz por haberme permitido realizar el estudio genético y explicarme la parte genética de la enfermedad.

Agradezco a la Dra. Beatriz Buentello Volante por ayudarme en todo momento a la realización de la secuenciación genética y por explicarme y tenerme mucha paciencia para poder lograr el análisis genético.

Agradezco al Dr. Salvador López Rubio por ayudarme a revisar y a aplicar en medicamento a los pacientes, ya que es una pieza clave para la realización del protocolo.

Agradezco a mis padres por ayúdame siempre para lograr mis metas y en especial a mi esposo Ismael Camacho por ser mi inspiración y estar conmigo en todo momento.

ÍNDICE

Agradecimientos	-----	1
Introducción	-----	4
Pregunta de investigación	-----	6
Justificación	-----	7
Hipótesis	-----	7
Objetivo general	-----	7
Objetivo secundario	-----	8
Diseño	-----	8
Criterios de inclusión	-----	8
Criterios de exclusión	-----	8
Criterios de eliminación	-----	8
Metodología	-----	8
Análisis genético	-----	10
Tamaño de la muestra	-----	12
Variables del estudio	-----	12
Análisis estadístico	-----	13
Financiamiento de la investigación	-----	13
Declaración de conflicto de intereses de los investigadores	-----	14
Resultados	-----	15
Discusión	-----	26
Conclusiones	-----	28
Referencias	-----	29
Anexo carta de consentimiento informado	-----	31

INTRODUCCIÓN

La degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) es la causa más común de ceguera irreversible, en personas mayores a 50 años, y se estima que existen cerca de 50 millones de personas afectadas alrededor del mundo.(1)(11) El factor de riesgo más importante es la edad, seguido del tabaquismo, exposición a la luz solar, cirugía de catarata, hipertensión arterial y metabolismo de los lípidos. (Friedman., 1999) La prevalencia de la degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) según el estudio de evaluación y salud ocular de Salisbury, fue de 0.38% en el grupo de 70 a 79 años y de 1.15% en los de 80-84 años. (12) Mientras que el estudio de Beaver Dam Eye Study reportó que el 30% de los mayores de 75 años tienen alguna forma de DMRE, y el 7% presenta forma avanzada de la enfermedad. (21)

El tratamiento con los anti-VEGF (vascular endotelial growth factor) como el ranibizumab o bevacizumab, han revolucionado el tratamiento en los pacientes con degeneración macular relacionada a la edad. (13) Los resultados del MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) y el ANCHOR (Anti- Vascular Endothelial Growth Factor Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration), estudios pivote para la DMRE, mostraron que el 30-40% de los pacientes ganaron > 15 letras de ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), 5-10% perdieron > 15 letras, y el resto mantuvieron la misma agudeza visual con las inyecciones intravítreas de ranibizumab. (14) En el MARINA se observó que el ranibizumab previene la pérdida visual central y mejora la agudeza visual a 2 años del tratamiento mensual en ojos con neovascularización secundaria a DMRE. (13)

El ranibizumab es un fragmento de 48 kDa de murina humanizada de anticuerpo anti-VEGF que actúa contra todos los isómeros del VEGF y su tamaño es una tercera parte del tamaño del bevacizumab, lo cual le permite penetrar con mayor facilidad a todas las capas retinianas. (22) Los efectos de ambos medicamentos han probado una eficacia similar, sin embargo el ranibizumab es el único antiangiogénico aprobado por la FDA para el uso intravítreo en la DMRE exudativa. (22)

En el Reino Unido el ranibizumab fue aprobado en Agosto de 2008, y es administrado de forma universal con 3 inyecciones mensuales seguidas de un tratamiento PRN (pro re nata). (15)

Es bien conocido que la DMRE es una enfermedad originada por la acción e interacción de múltiples genes y factores ambientales., y que en años recientes se han podido identificar. (16) Hasta el 60% de las personas con DMRE, poseen un familiar afectado (Voo et.al, Gorin 1998). Recientemente se han realizado descubrimientos que muestran que los genes relacionados con la vía del complemento se relacionado con la patogénesis de la degeneración macular relacionada a la edad. (2) En marzo de 2005, tres grupos de investigación identificaron el polimorfismo en el gen del factor H del complemento (FHC), localizado en el cromosoma 1q31, el cual eleva el riesgo de manera significativa de desarrollar esta enfermedad. (17)(18)(9) El polimorfismo es conocido como Tir 402 His en donde existe un cambio de tirosina a histidina en la posición 1277 del nucleótido en el exón 9. (1) (19)

El sistema del complemento es parte de la inmunidad innata, y esta puede ser activada de 3 diferentes formas: la vía clásica, la alterna y la vía de las manosas. (3) Todas las vías dan lugar a la ruptura del C3, llevando a la formación de un complejo de ataque de membrana por C5b-C9. El factor H y otras proteínas inhibitorias previenen la activación continua del sistema del complemento. (4) Los drusen contienen componentes del complemento C3 y C5, que constituyen el complejo de ataque de membrana. (5)

El gen que codifica al factor H del complemento, es clave en la glicoproteína regulatoria del sistema inmune mediado por el complemento en los seres humanos, y se localiza en el cromosoma 1q32, el cual consiste en 100 kilobases aproximadamente que codifican un polipéptido de 1213 aminoácidos. (6) La cadena del polipéptido del factor H se encuentra dividida en 20 subunidades similares llamadas SCR (repeticiones cortas) parecido a un collar de perlas. (7) Cada subunidad esta codificado por un exón excepto el exón 7 que también contiene al Y402H SNP. El amino terminal esta involucrado en la regulación de actividades, facilitando el deterioro del C2 convertasa. (8)

Los resultados indican que más de la mitad de todos los casos con atrofia geográfica y neovascularización coroidea pueden ser atribuibles al FHC. (Haddad 2006). Los individuos

con una copia de la variante (heterocigotos) tienen un riesgo de 2.1 a 4.6 veces de desarrollar la enfermedad., y los que tienen dos copias (homocigotos) tienen entre 3.3 y 7.4 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad. (17) (19) (18) (20)

En el estudio de Brantley de 2007, observaron que los pacientes con el genotipo homocigoto TT presentaron las lesiones neovasculares coroidales más grandes y la visión mejoró significativamente con el tratamiento antiangiogénico con bevacizumab, con un resultado visual similar a los pacientes con el genotipo heterocigoto TC, pero los homocigotos para CC tuvieron un empeoramiento de la visión después del tratamiento y solo el 10.5% de los pacientes obtuvo mejoría con el tratamiento antiangiogénico bevacizumab. No se observó una diferencia significativa en la respuesta al tratamiento con bevacizumab con el genotipo LOC387715. (1)

Posteriormente se demostró la asociación de la DMRE con otros dos genes, el factor B y el componente 2 del complemento (C2), localizados en el brazo corto del cromosoma 6, dentro de la región del HLA III (complejo mayor de histocompatibilidad clase III. (19) El locus 10q26 denominado PLEKHA1/LOC387715 o ARMS2, se ha identificado como el segundo locus de mayor riesgo para desarrollar la DMRE, con un 3.2 y 7.9 veces. (19)

El polimorfismo LOC387715/ARMS2, origina el cambio de alanina a serina en la posición 69, y finalmente se han identificado variantes del gen C3 con el polimorfismo rs2230199, el cual origina el cambio de arginina a glicina en el aminoácido 102 elevando el riesgo a 1.7 y 2.6 veces de desarrollar la enfermedad (10)

Las variantes genéticas en el factor H del complemento, ARMS2 y C3; proporcionan alrededor del 76% del riesgo atribuible de desarrollar DMRE en algún momento de su vida. (19)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre la presencia del polimorfismo Y402H del factor H del complemento con la respuesta al tratamiento con ranibizumab intravitreo en degeneración macular relacionada a la edad de tipo exudativa?

JUSTIFICACIÓN

Existen estudios recientes que han encontrado una fuerte asociación entre la degeneración macular relacionada a la edad y el polimorfismo Y402H del factor H del complemento. Sin embargo, hay pocos estudios que relacionan la presencia del polimorfismo Y402H del FHC con la respuesta al tratamiento antiangiogénico, en la degeneración macular relacionada a la edad de tipo exudativa.

Existen reportes del uso de bevacizumab intravítreo en estudios retrospectivos, sin embargo no se cuenta con estudios similares con ranibizumab y el análisis del factor H del complemento. Ambos medicamentos actúan contra todos los isómeros del VEGF, el tamaño del ranibizumab es una tercera parte del tamaño del bevacizumab, lo cual le permite penetrar con mayor facilidad a todas las capas retinianas. Los efectos de ambos medicamentos han probado una eficacia similar, pero en este estudio se propone realizarlo prospectivo y usando ranibizumab como tratamiento; puesto que no conocemos sus resultados en población mexicana, su asociación con la respuesta al tratamiento y el polimorfismo Y402H, y finalmente es el único medicamento aprobado por la FDA para su uso intravítreo.

HIPÓTESIS

Existe una fuerte asociación entre el polimorfismo Y402H en el gen del factor H del complemento, con la degeneración macular relacionada a la edad de tipo exudativa; y al realizar tratamiento con ranibizumab intravítreo se evidenciaran las diferentes respuestas al tratamiento según el genotipo de cada paciente, observando que los heterocigotos (TC) tendrán una mejor respuesta.

OBJETIVO GENERAL

Investigar la asociación entre el polimorfismo Y402H del factor H del complemento, con la respuesta al tratamiento con ranibizumab intravítreo en la degeneración macular relacionada a la edad variedad exudativa.

OBJETIVO SECUNDARIO

Correlacionar los diferentes genotipos del polimorfismo Y402H con la respuesta al tratamiento de 3 dosis de ranibizumab intravítreo.

DISEÑO

Estudio clínico, experimental, prospectivo de una serie de cohorte.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los pacientes deberán contar con el diagnóstico clínico, fluorangiográfico y tomográfico de degeneración macular relacionada a la edad, variedad húmeda.

Pacientes que acudan de primera vez al departamento de retina, sin un tratamiento previo (láser o antiangiogénico).

Pacientes mayores de 50 años.

Pacientes que cuenten con una visión mejor o igual a 20/400.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que cuenten con antecedente de tratamiento previo (terapia antiangiogénica o láser).

Pacientes con las siguientes patologías retiniana asociadas: alta miopía, retinopatía diabética proliferativa o presencia de edema macular de cualquier origen.

Pacientes con visión peor a 20/400.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que abandonen el estudio o que se reporte efecto adverso al medicamento.

METODOLOGÍA

A todos los pacientes que presenten datos clínicos de neovascularización coroidea se les realizará una revisión clínica completa al llegar a la consulta externa, observando datos de

neovascularización coroidea, y se les evaluará la visión sin corrección, visión con estenopeico, presión intraocular, biomicroscopia, gonioscopia y fundoscopia.

Todos los pacientes deberán tener un diagnóstico clínico, tomográfico y fluorangiográfico de degeneración macular relacionada a la edad de tipo exudativa para poder ser incluidos al protocolo, y a su llegada al departamento de retina se les realizará una segunda revisión clínica por oftalmólogos entrenados en la subespecialidad de retina. Se incluirán en el estudio únicamente pacientes sin tratamiento previo, ya sea antiangiogénico o láser.

A todos los pacientes se les realizará un análisis por secuenciación directa del polimorfismo Y402H del factor H del complemento previo al tratamiento. Se analizarán a los pacientes que presenten el polimorfismo y el genotipo que presentan.

Posteriormente serán tratados con 3 dosis de ranibizumab intravitreo con 1 mes de intervalo entre cada aplicación. Se les realizará control clínico con agudeza visual y con tomografía por coherencia óptica posterior a la tercera aplicación de ranibizumab y de la misma manera, se revisarán mensualmente hasta los 6 meses después de la última aplicación de ranibizumab.

La eficacia se valoró con los pacientes que ganaron > 1 línea de agudeza visual mejor corregida a la basal a la semana 12.

De la semana 13 a la 24 todos los pacientes se evaluaron mensualmente y recibieron el tratamiento PRN (por razón necesaria) cuando se observaba un aumento >50 micras en el grosor macular central, cambios quísticos nuevos o persistentes, edema difuso >250 micras o pérdida de más de 5 letras o ganancia de > 5 letras (no había alcanzado su máxima respuesta).

Los pacientes serán divididos en dos grupos al final del estudio, los que han respondido al tratamiento (disminución del grosor macular central previo al tratamiento y mejorando líneas de visión) y los que no han respondido al tratamiento (misma o peor agudeza visual y grosor macular central al previo al tratamiento). Ambos grupos se les realizará un análisis estadístico, comparando su genotipo con su mejoría clínica al final del tratamiento.

ANÁLISIS GENÉTICO

Obtención de la muestra sanguínea. Previa firma de la Hoja de Información y Consentimiento Informado (anexo 3), se extraerán 9 mL de sangre por punción venosa en cada sujeto. Se colocaran 4 mL en un tubo BD Vacutainer Morado (EDTA) para obtención de ADN y vacutainer amarillo sin anticoagulante para obtención de suero.

Extracción del ADN (Acido Desoxirribonucleico) genómico a partir de sangre periférica. Se colocarán 500 μ L de sangre total en un microtubo de 2 mL con 1 mL de reactivo DNAzol BD (Invitrogen) y se agregarán 400 μ L de alcohol isopropílico agitando vigorosamente durante 1 minuto. La muestra se dejará reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos para después centrifugarla a 6000 rpm (revoluciones por minuto) durante 6 minutos, se añadirán 500 μ L de DNAzol BD al botón residual y se agitará hasta disolver el botón. De nuevo, la muestra se centrifugará a 6000 rpm, esta vez por 5 minutos, se decantará el sobrenadante, se agregará al botón 1 mL de etanol al 75% y se agitará hasta disolver el botón. La muestra se centrifugará a 600 rpm durante 5 minutos, se decantará el sobrenadante y se retirará el exceso de alcohol con una micropipeta. Finalmente, se agregará al botón 200 μ L de hidróxido de sodio (NaOH) 8 mM o de agua bidestilada estéril y se almacenará la muestra a una temperatura de -20°C hasta su utilización.

Determinación de la concentración y de la pureza del ADN obtenido. Se determinará la concentración y la pureza del ADN extraído por medio de un análisis de absorbancia de la muestra a 260/280 nm de longitud de onda en un espectrofotómetro. La relación 260/280 permitirá evaluar la pureza de la muestra, considerando que la lectura a 280 nm corresponde a la fracción proteica. Se consideran adecuadas para análisis las relaciones entre 1.6 y 2. Además, se realizarán electroforesis en geles de agarosa de cada muestra de ADN obtenida para verificar que no exista degradación de este ácido nucleíco. La concentración de ADN obtenida se determinará por la lectura a 260 nm considerando obtener concentraciones promedio de 50 ng/ μ L.

Amplificación parcial por PCR del gen del Factor H del complemento. Se realizará análisis molecular (amplificación por PCR y secuenciación nucleotídica de un fragmento del gen mencionado que incluye el codón polimórfico 402 a estudiar. Se efectuará la amplificación

por PCR a partir del ADN de los sujetos afectados y de los controles utilizando pares de oligonucleótidos derivados de la secuencia normal del gen. La reacción de amplificación de PCR se realizará en un volumen total de 20 µl que contendrá buffer para PCR 1X, de 100-200 ngs de DNA genómico, 0.3 mM de cada uno de los cuatro dNTP's, 10 µL de kit HotStart, 1mM del oligonucleótido correspondiente (sentido y antisentido), MgCl₂ a una concentración de 2.5 mM y agua bidestilada c.b.p. 20 µl. Se utilizará un programa de temperaturas que incluye 1 ciclo de 15 min a 95°C para la desnaturalización inicial y activación de la DNA polimerasa, 38 ciclos con 1 min de desnaturalización a 95°C, 1 min de alineamiento a y 1 min a 72°C para la extensión. Por último, se realizará 1 ciclo a 72°C por 10 min para la extensión final. Los productos obtenidos de la amplificación se someterán a electroforesis en geles de agarosa al 1.5% con tinción de bromuro de etidio para identificar las bandas específicas con el producto amplificado, utilizando como referencia un marcador estándar de peso molecular de 100 pb.

SECUENCIACIÓN AUTOMATIZADA DE LOS PRODUCTOS DE PCR

La identificación del polimorfismo Y402H en el factor H del complemento se realizará por secuenciación nucleotídica directa. Se recortarán del gel de agarosa las bandas de interés con el DNA y se purificará el producto de DNA amplificado utilizando el método de purificación por columna (QIAGEN). La concentración del DNA amplificado obtenido de la purificación se determinará por medio de la comparación de la intensidad de las bandas obtenidas con respecto a un marcador de masa estándar (Low DNA Mass Ladder, Invitrogen) en un gel de agarosa al 1.5% teñido con bromuro de etidio.

Se realizarán nuevas reacciones de PCR para la secuenciación nucleotídica del gen del factor H del complemento y cada reacción de 10 µl contendrá 0.5 µl de BigDye Terminator Cycle Sequencing kit (Applied Biosystems) que contiene los cuatro dideoxinucleótidos trifosfatados (ddNTPs) marcados por fluorescencia, deoxionucleótidos trifosfatados (dNTPs) no marcados, Tris-HCl (Ph 9.0), MgCl₂ y la enzima ampliTaQ polimerasa; se agregará además 0.5 µl del oligonucleótido correspondiente (sentido o antisentido), 10-20 ngs del DNA de cada producto de PCR como templado y agua bidestilada para un volumen final de 10 µl. Para esta PCR se utilizará un programa de 25 ciclos que incluyen 30 segundos a 95°C para la desnaturalización, 15 segundos a 50°C para el alineamiento y 4 minutos a 60°C para la extensión. Los productos de esta segunda PCR se purificarán por medio de columnas

Centri-Sep (Applied, Biosystems) para eliminar el exceso de ddNTPs fluorescentes y de dNTPs no marcados. Cada muestra se resuspenderá en 20 µl de formamida desionizada y posteriormente se desnaturizará a 95°C por 5 min. Los productos se analizarán en un secuenciador automático 3130 Genetic analyzer y las secuencias de DNA obtenidas en sujetos sanos y enfermos se compararán con las secuencias silvestres del gen del factor H del complemento publicadas en la base de datos Ensembl (www.ensembl.com) para identificar los genotipos en cada muestra.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

n: tamaño muestral

n: tamaño de la población

z: valor correspondiente a la distribución de gauss, $z_{\alpha=0.05} = 1.96$ y $z_{\alpha=0.01} = 2.58$

p: prevalencia esperada del parámetro a evaluar ($p = 0.5$)

i: error que se prevé cometer si es del 10 %, $i = 0.1$

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}{i^2}$$

$$Z_{\alpha=0.05} = 1.96^2 = 3.84$$

$$p = 0.7 \text{ y } q = 1-p = 1 - 0.7 = 0.3$$

$$i = 10 \% = 0.1^2 = 0.01$$

$$n = 80.6 = 81$$

La muestra será de 81 pacientes, siendo significativa para el análisis de los resultados obtenidos.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Agudeza visual: se tomará con cartilla de Snellen con y sin estenopeico. Se reportará en escala logMAR antes de iniciar el tratamiento y mensualmente después de la tercera aplicación de ranibizumab intravítreo.

Grosor macular central: será medido por tomografía por coherencia óptica antes y después de la tercera aplicación de antiangiogénico y mensualmente hasta los seis meses posteriores a la primera aplicación de ranibizumab. será reportado en micras.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis estadístico descriptivo para las variables demográficas.

Se analizarán las variable categórica del sexo con la prueba de **CHI-CUADRADA**.

Se realizará la comparación de la visión el grosor macular central por medio de **T-STUDENT**.

El análisis de asociación se realizará entre los diferentes genotipos del polimorfismo Y402H del factor H del complemento por comparación múltiple usando la **PRUEBA DE BONFERRONI**.

FINANCIAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

Los antiangiogénicos de ranibizumab de la marca LUCENTIS* han sido donados al departamento de retina del Instituto de oftalmología Conde de Valenciana por el laboratorio Novartis, con fines de investigación clínica.

Los pacientes deberán financiar los estudios complementarios que se necesiten para llevar a cabo el diagnóstico de su patología, de la manera convencional en el protocolo del resto de los pacientes con degeneración macular exudativa.

Se solicitará ayuda financiera al departamento de electrofisiología del Instituto de oftalmología Conde de Valenciana, para realizar una tomografía por cohorencia óptica previa a la inyección de antiangiogénico con ranibizumab intravítreo.

Se solicitará ayuda financiera al departamento de genética del Instituto de oftalmología Conde de Valenciana, para realizar el análisis por secuenciación directa del polimorfismo Y402H del factor H del complemento antes y después del tratamiento.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS INVESTIGADORES

No existe ningún conflicto de interés por parte de ninguno de los investigadores, para la realización de este estudio clínico, experimental.

Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de NO viajes, alojamiento...)

Honorarios como ponente (conferencias, cursos...) NO

Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de NO instalaciones...)

Financiación por participar en una investigación NO

Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías NO

Accionista o con intereses comerciales en una compañía (pa- tentes...) NO

Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (como NO propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría de la guía

Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en NO relación a la autoría en la guía

Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio NO

Dotación significativa de material a la unidad o servicio NO

Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio NO

Ayuda económica para la financiación de una investigación NO

Financiación de programas educativos o cursos para la unidad NO

RESULTADOS

De los 10 pacientes que cumplían los criterios elegibles para el protocolo, el 60% (n=6) fueron del sexo femenino y el 40% del sexo masculino (n=4). **Gráfico 1.**

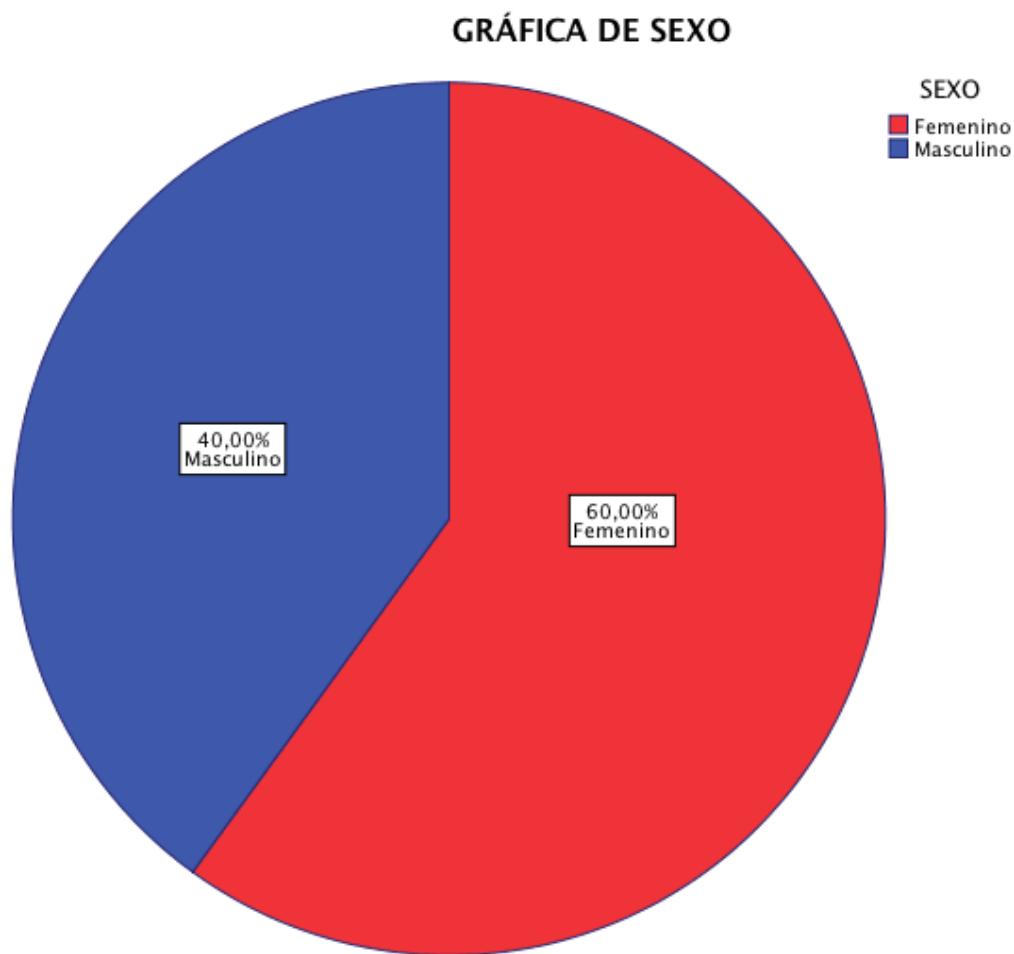


Gráfico 1. Sexo

El promedio de edad fue de 78.80 años, con una desviación estándar de 5.13. La media de edad para el sexo femenino fue de 78.67 años para el sexo femenino con una desviación estándar de 5.0, mientras que el promedio de edad para el sexo masculino es de 79 años con una desviación estándar de 6. Del total de pacientes; el 50% presentaban antecedente de tabaquismo y el resto no lo presentaban. **Tabla 1.**

PRUEBA T DE MUESTRAS RELACIONADAS

	Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
	Media	Desviación típ.	Error tít. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior				Superior
EDAD - SEXO	77,400	5,147	1,628	73,718	81,082	47,556	9	,001

Tabla 2. Análisis estadístico de variables sexo / edad con prueba T asumiendo variables dependientes.

TABLA DE SEXO / EDAD

EDAD

SEXO	Media	N	Desv. tít.
FEMENINO	78,67	6	5,086
MASCULINO	79,00	4	6,000
Total	78,80	10	5,138

Tabla 1. Tabla de contingencia de sexo / edad.

El tiempo de evolución se encontraba en un rango de 1 a 24 meses. La media fue de 6 meses, con una desviación estándar de 7.55. El 20% (n=2) contaban con un tiempo de evolución más corto de 1 mes, 20% de 2 meses (n=2), 30% de 3 meses (n=3), 10% de 6 meses (n=1), 10% de 15 meses (n=1) y 10% de 24 meses (n=1). **Gráfico 2.**

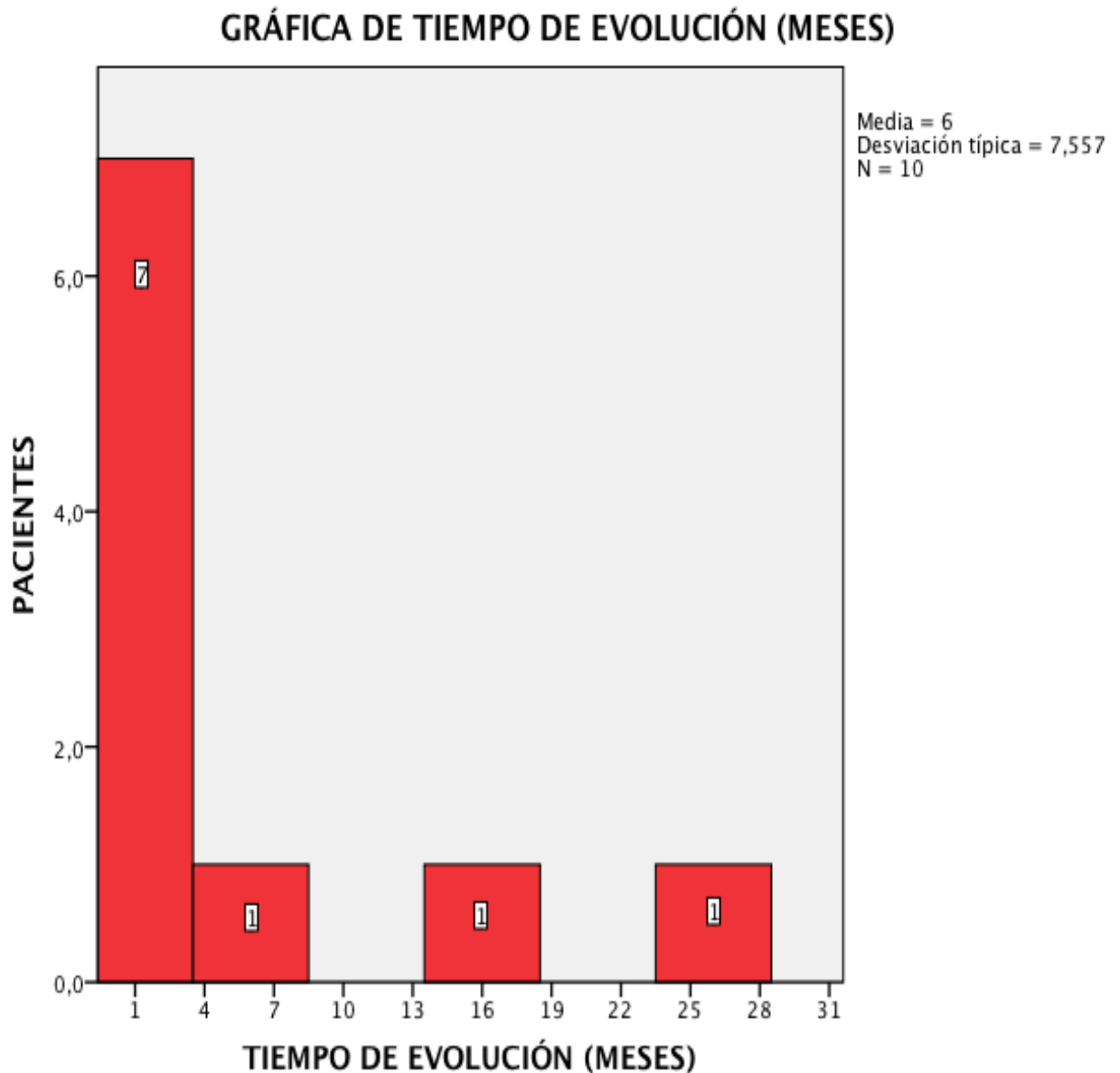


Gráfico 2. Tiempo de evolución del inicio de los síntomas (meses)

El 50% de los pacientes presentaban el antecedente de tabaquismo (n=5). **Gráfico 3.** Del total de pacientes del sexo femenino, se observó que el 50% presentaban el antecedente de tabaquismo, al igual que los pacientes del sexo masculino, lo cual lo presentaron en un 50%.

Tabla 3.

TABLA DE CONTINGENCIA SEXO * TABAQUISMO

		TABAQUISMO		Total
		POSITIVO	NEGATIVO	
SEXO	FEMENINO	3	3	6
	MASCULINO	2	2	4
Total		5	5	10

Tabla 3. Tabla de sexo / tabaquismo

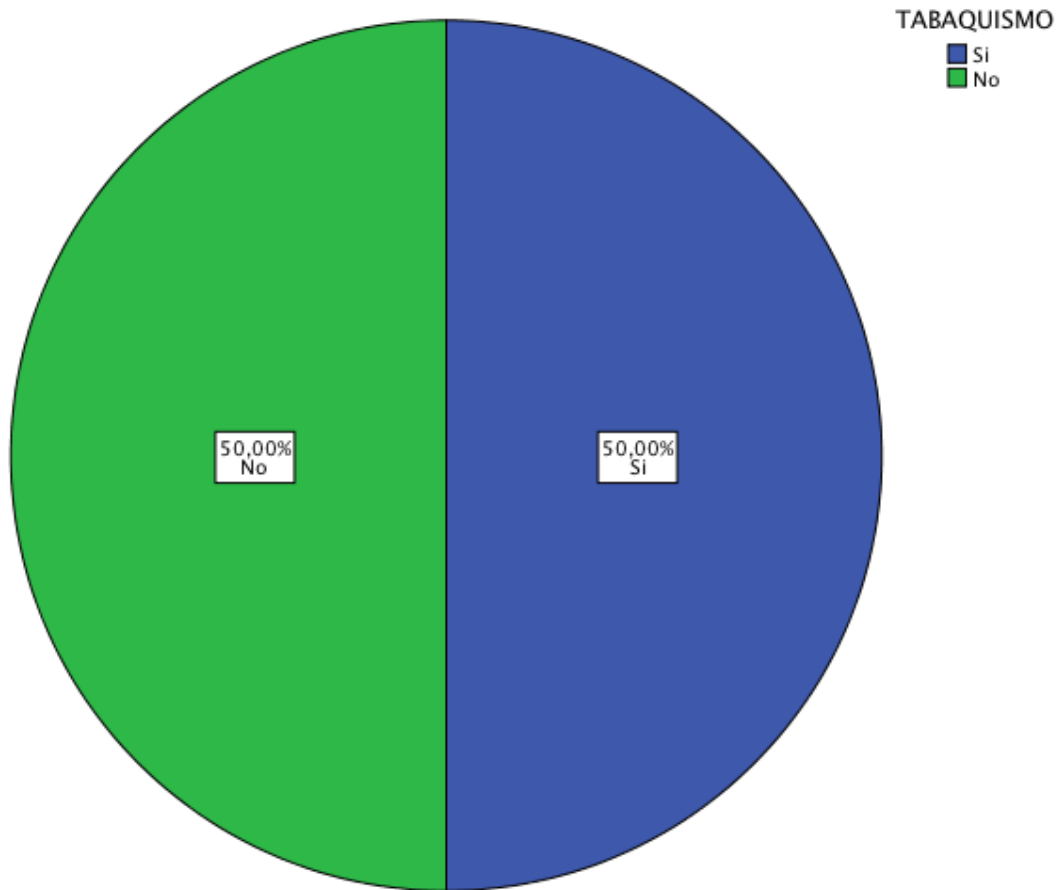


Gráfico 3. Porcentaje de pacientes fumadores.

Del total de pacientes el 50% presentaron el genotipo T/T (n=5), el 40% presentaron el genotipo T/C (n=4) y el 10% presentaron el genotipo C/C (n=1). Del total de pacientes que presentaron el genotipo T/T el 40% fueron del sexo femenino y el 60% del sexo masculino.

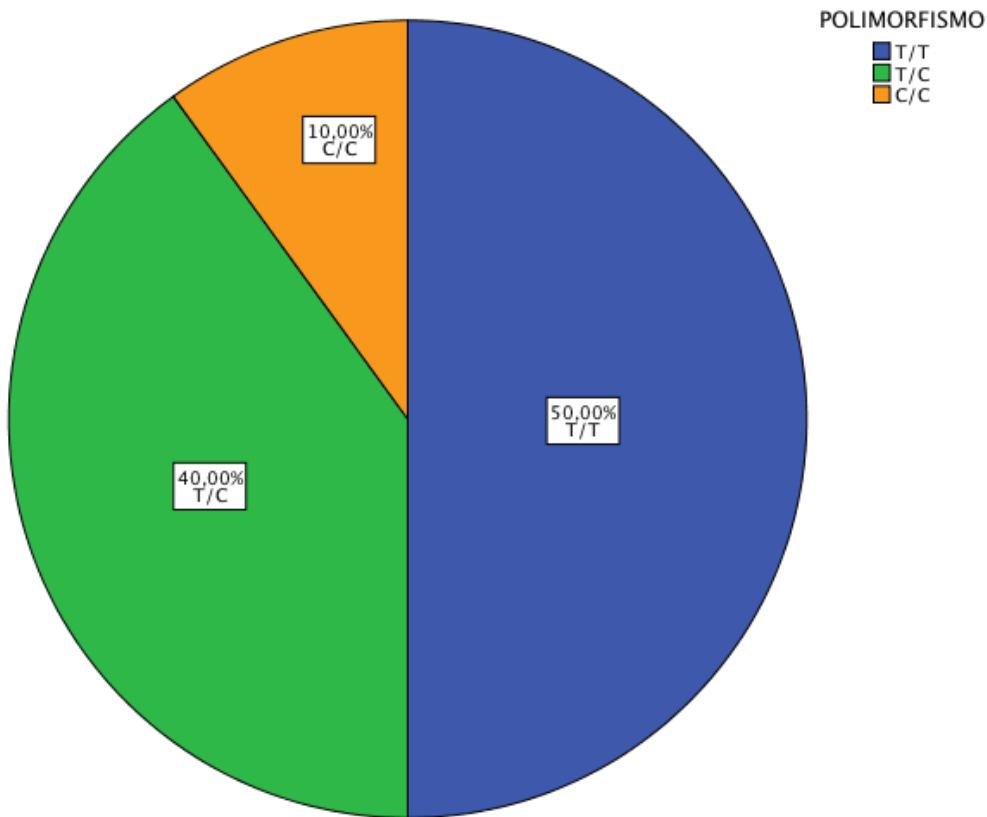


Gráfico 4. Porcentaje de presentación de los diferentes polimorfismos.

Tabla de contingencia SEXO * POLIMORFISMO

Recuento

		POLIMORFISMO			Total
		T/T	T/C	C/C	
SEXO	FEMENINO	2	3	1	6
	MASCULINO	3	1	0	4
Total		5	4	1	10

Tabla 4. Tabla de sexo / polimorfismo.

Prueba T de muestras relacionadas

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
SEXO - POLIMORFISMO	-,20000	1,03280	,32660	-,93882	,53882	-,612	9	,555

Tabla 5. Análisis estadístico de variables sexo / polimorfismo con prueba T asumiendo variables dependientes.

La agudeza inicial se encontró con un mínimo de 0.5 y un máximo de 1.3 en escala logMAR, con una media de 1.07 y una desviación estándar de 0.24. **Gráfico 5.**

GRÁFICA DE AGUDEZA VISUAL FINAL (logMAR)

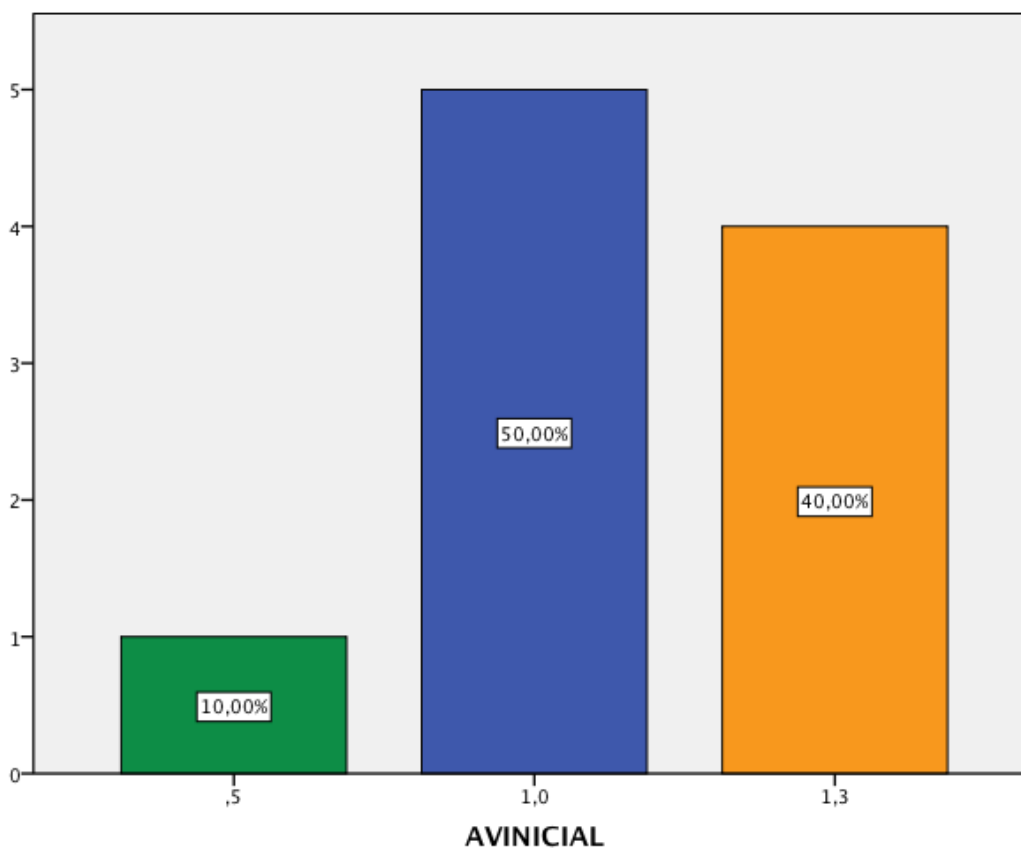


Gráfico 5. Porcentaje de agudeza visual inicial mejor corregida en escala logMAR.

El 10% de los pacientes presentaron una agudeza visual inicial mejor corregida de 0.5 logMAR (n=1), el 50% presentaron una agudeza visual de 1 logMAR y el 40% una agudeza visual inicial de 1.3 (n=4). **Tabla 5.**

TABLA DE FRECUENCIA DE AV INICIAL

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	,5	1	10,0	10,0
	1,0	5	50,0	60,0
	1,3	4	40,0	100,0
Total	10	100,0	100,0	

Tabla 5. Tabla de frecuencias de agudeza visual mejor corregida en escala logMAR.

Tabla 6. Evolución de agudeza visual mejor corregida después de cada inyección de Lucentis*

TABLA DE EVOLUCIÓN DE AGUDEZA VISUAL MEJOR CORREGIDA DESPUÉS DE CADA INYECCIÓN DE LUCENTIS*				
Paciente	AV inicial	AV Mes 1	AV mes 2	AV mes 3
1	1.3	0.7	0.5	0.4
2	1	0.6	0.5	0.4
3	1	0.4	0.4	0.3
4	1.3	1.3	1	0.7
5	1.3	2.8	2	2
6	1.3	1.3	1.3	1.3
7	1	0.6	0.4	0.4
8	0.5	1	1	0.7
9	1	1	0.7	0.6
10	1	1	0.7	0.5

La agudeza visual final mejor corregida promedio fue de 0.71 con un intervalo entre 0.3 y 2.0 en escala logMAR, con una desviación estándar de 0.50.

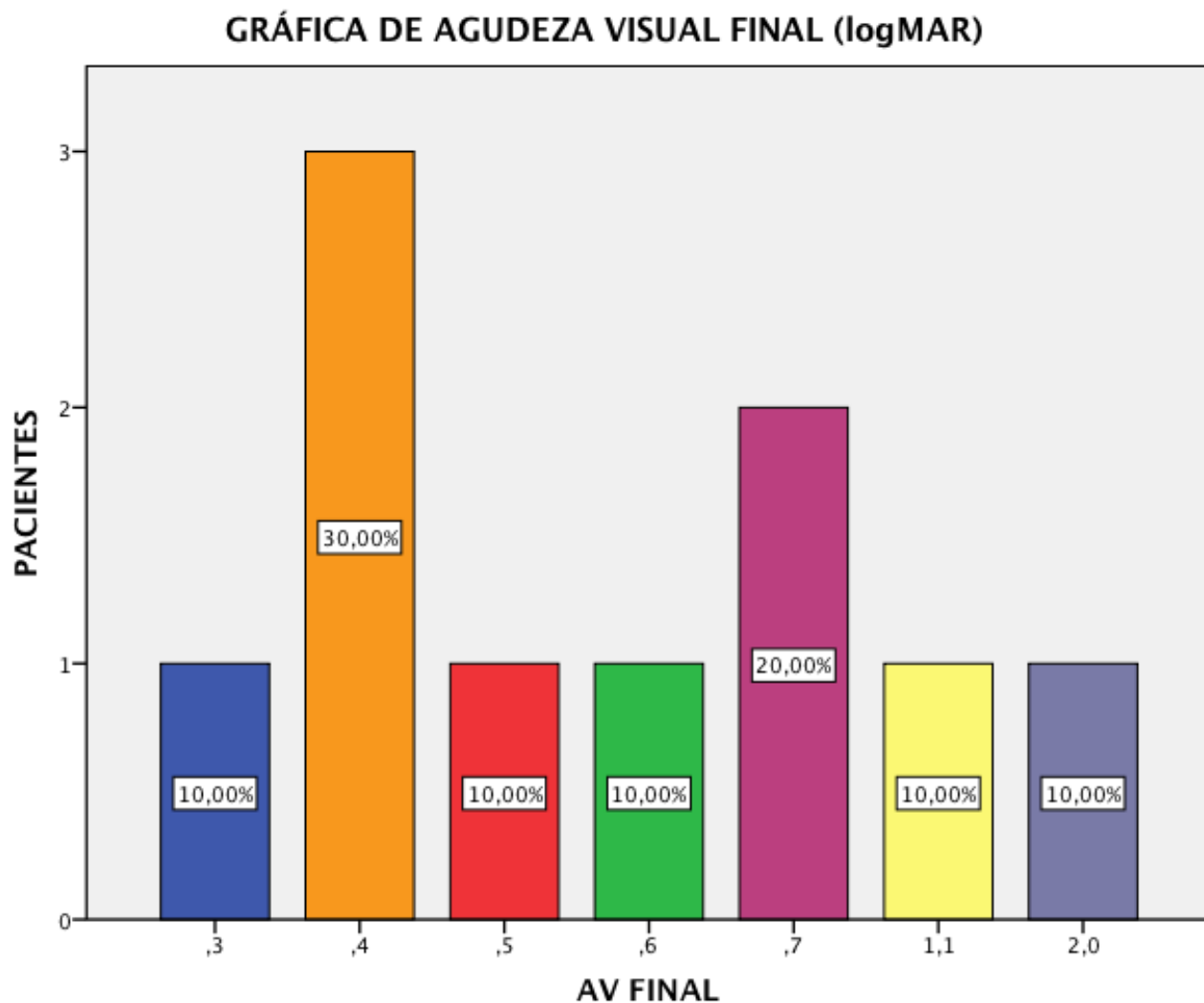


Gráfico 6. Porcentaje de agudeza visual final mejor corregida en escala logMAR.

Del total de pacientes el 30% (n=3) obtuvo una agudeza visual final mejor corregida de 0.4 logMAR, seguido del 20% (n=2) que obtuvieron una agudeza final de 0.7 logMAR. **Gráfica 6.**

El grosor macular central inicial se encontró entre las 237 micras y 881 micras, con una media de 445.9 micras y una desviación estándar de 191 micras

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE GROSOR MACULAR CENTRAL (MICRAS)

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
GMC	10	237	881	445,90	191,142
GMCFINAL	10	168	805	322,40	200,361
N válido (según lista)	10				

Tabla 7. Tabla de grosor macular central inicial y final medido en micras.

El grosor macular central final se encontró entre las 168 micras y 805 micras, con una media de 322.4 micras y una desviación estándar de 200 micras.

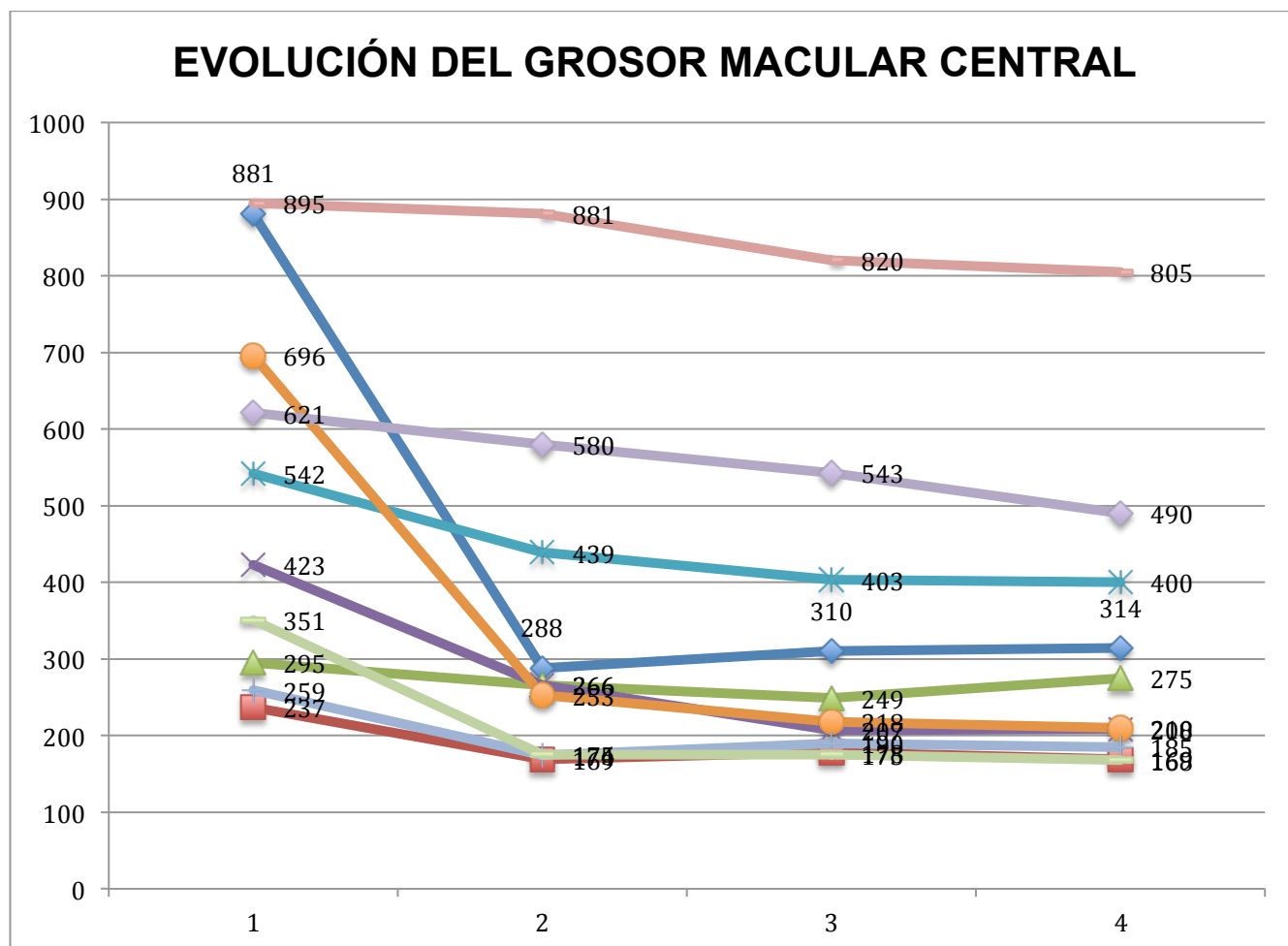


Gráfico 7. Evolución del grosor macular central medido en micras.

TABLA DE EVOLUCIÓN DE GROSOR MACULAR CENTRAL DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON LUCENTIS*				
Paciente	GMC inicial	GMC Mes 1	GMC mes 2	GMC mes 3
1	881	288	310	314
2	237	169	178	169
3	295	266	249	275
4	423	266	207	208
5	542	439	403	400
6	696	253	218	210
7	259	174	190	185
8	895	881	820	805
9	351	175	175	168
10	621	580	543	490

Tabla 8. Evolución de agudeza visual mejor corregida después de cada inyección de Lucentis*

Prueba T para muestras relacionadas

	Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior				Superior
EVOLUCIÓN - AVFINAL	5,2900	7,1626	2,2650	,1662	10,4138	2,336	9	,044

ANÁLISIS ESTADÍSTICO PARA POLIMORFISMO Y SEXO

		POLIMORFISMO	SEXO
POLIMORFISMO	Correlación de Pearson	1	-,431
	Sig. (bilateral)		,214
	N	10	10
SEXO	Correlación de Pearson	-,431	1
	Sig. (bilateral)	,214	
	N	10	10

ANÁLISIS ESTADÍSTICO PARA POLIMORFISMO Y AV FINAL

		POLIMORFISMO	AVFINAL
POLIMORFISMO	Correlación de Pearson	1	,325
	Sig. (bilateral)		,360
	N	10	10
AVFINAL	Correlación de Pearson	,325	1
	Sig. (bilateral)	,360	
	N	10	10

ANÁLISIS ESTADÍSTICO PARA TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y AV FINAL

		AVFINAL	EVOLUCIÓN
AV FINAL	Correlación de Pearson	1	,789**
	Sig. (bilateral)		,007
	N	10	10
EVOLUCIÓN	Correlación de Pearson	,789**	1
	Sig. (bilateral)	,007	
	N	10	10

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

PRUEBA T DE MUESTRAS RELACIONADAS

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
TABAQUISMO - AVFINAL	,7900	,6262	,1980	,3421	1,2379	3,990	9	,003

DISCUSIÓN

El estudio fue realizado con un total de 10 pacientes que cumplieron con los criterios elegibles, en donde pudimos observar que el sexo femenino fue el más afectado con un 60% de los casos. Este dato nos concuerda con la mayor incidencia en el sexo femenino para padecer DMRE variedad exudativa, sin embargo esto no fue estadísticamente significativo ($p < 0.005$).

La media de edad de los pacientes fue de 78,8 años con una desviación estándar de 5.1, en donde también pudimos corroborar que la DMRE se presenta con mayor frecuencia en mayores de 70 años.

Las variables de edad y sexo fueron analizadas con la prueba de T de muestras relacionadas en donde pudimos observar que la relación entre ambas es estadísticamente significativo ($p < 0.001$). Por lo cual podemos asumir que los pacientes mayores de 77 años presentan un mayor riesgo para padecer la enfermedad.

El tiempo de evolución promedio de la sintomatología de la degeneración macular, ya sea baja visual o metamorfopsias fue de 6 meses, lo cual nos permite concluir que el tiempo de diagnóstico y por lo tanto del tratamiento se retrasa demasiado en los pacientes mexicanos, probablemente por el poco acceso a los servicios de salud y la ignorancia de la enfermedad.

El paciente que presentaba mayor tiempo de evolución de la sintomatología, fue el paciente que obtuvo una peor agudeza visual mejor corregida al final del tratamiento (2 logMAR), esto debido al proceso cicatrizal de la membrana neovascular.

El paciente con una mejor agudeza visual final mejor corregida (0.3 logMAR) al final del tratamiento, fue el paciente que acudió de forma más oportuna al Instituto. Estos datos se analizaron la prueba de correlación de Pearson, y fueron estadísticamente significativa ($p = 0.007$), con una correlación significativa de 0.01.

El 50% de los pacientes presentaron el antecedente de tabaquismo ($n = 5$), sin embargo no hubo una diferencia entre la frecuencia de tabaquismo entre el sexo femenino y el masculino.

En el análisis estadístico con la prueba de T para muestras relacionadas, pudimos observar que aunque el tabaquismo es un factor de riesgo ya conocido para padecer la enfermedad, en nuestro estudio la relación entre el tabaquismo y el resultado visual no fue estadísticamente significativo ($p=0.003$).

En cuanto al polimorfismo Y402H del factor H del complemento, observamos que 50% de nuestros pacientes no presentaban la mutación por ninguno de los alelos, probablemente se puede explicar por el criterio tomado de agudeza visual mejor o igual de 20/400 (1.3 logMAR), ya que son pacientes que probablemente no presentan una enfermedad tan agresiva como se reporta en los homocigotos para el polimorfismo (C/C).

Posterior a la tercera aplicación del tratamiento con Lucentis, la agudeza visual mejoró significativamente en el 80% de los pacientes.

Se obtuvo una agudeza visual mejor corregida promedio de 0.71 con un intervalo entre 0.3 y 2.0 en escala logMAR, con una desviación estándar de 0.50. Con la prueba de ANOVA para un factor no existe una relación estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución y la mejoría de la agudeza visual ($p>0.05$).

El único paciente que presentó el polimorfismo con la mutación para el alelo C por las dos ramas (C/C), fue una paciente del sexo femenino. Sin embargo no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia de los diferentes genotipos con el sexo de los pacientes, analizado con la prueba de Pearson con una significancia bilateral de ($p>0.05$).

A pesar de que la paciente homocigoto para C presentó la lesión coroidea más extensa y los pacientes homocigotos para T las lesiones más pequeñas, tampoco se encontró una relación estadísticamente entre los diferentes genotipos del polimorfismo y el resultado visual final.

CONCLUSIONES

La degeneración macular relacionada a la edad variedad exudativa, es la causa más importante de baja visual en Estados Unidos, y una de las más importantes en los países en vías de desarrollo como México.

Esta enfermedad causa discapacidad visual importante y en la mayoría de los casos genera la deserción de la vida laboral en las personas que la padecen. La degeneración macular exudativa genera gastos muy importantes a los pacientes y a las instituciones médicas, y genera un sentimiento de angustia y depresión a las personas que la padecen.

Es bien conocido que se trata de una enfermedad en donde interactúan una serie de factores genéticos y ambientales, entre los cuales destaca el sexo femenino, hipertensión arterial sistémica, raza blanca, el antecedente de tabaquismo y múltiples alteraciones genéticas; de las cuales el polimorfismo Y402H es el más estudiado.

De este estudio podemos concluir que aunque la mutación para el cambio del alelo T por C en la posición 402 del factor H del complemento, solo forma parte de los factores que están implicados en la enfermedad y que hay otros factores involucrados como el tabaquismo o el tiempo de evolución de la enfermedad que modifican de manera más importante el curso de la enfermedad y el pronóstico visual.

El estudio realizado cuenta con una cohorte de pacientes muy pequeña y es necesario continuar el estudio con el fin de obtener un mayor número de pacientes y darles un seguimiento a largo plazo.

Posteriormente podremos obtener conclusiones más significativas del papel que juega la genética en el curso y pronóstico de la degeneración macular relacionada a la edad variedad exudativa, y saber si los pacientes que se consideran no respondedores al tratamiento se puede explicar con la mutación genética.

REFERENCIAS

1. Milam A. Brantley., et. al., Association of Complement Factor H and LOC387715 Genotypes with Response of Exudative Age-Related Macular Degeneration to Intravitreal Bevacizumab., 2007 by the American Academy of Ophthalmology.
2. Yang Z, Camp NJ, Sun H, et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 2006;314:992–3.
3. Mollnes TE, Jokiranta TS, Truedsson L, et al. Complement analysis in the 21st century. *Mol Immunol* 2007;44:3838 – 49.
4. Nitsch Dorothea; Age-related Macular Degeneration and Complement Activation–related Diseases A Population-Based Case-Control Study., *Ophthalmology* Volume 115, Number 11, November 2008., 1904-1910.
5. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J* 2000;14:835–46.
6. Córdova SR, de Jorge EG., Translational mini review series on complement factor H: genetic and disease associations of human complement factor H. *Clin Exp Immunol*. 2008; 151 (1):1-13.
7. Barlow PN, Hageman GS, Lea SM. Complement factor H: using atomic resolution structure to illuminate disease mechanisms. *Adv Exp Med Biol*. 2008;46 (1): 178-84.
8. Donoso Larry A; The role of complement factor H in age-related macular degeneration: a review. *Surv Ophthalmol* 55 (3) May-June 2010; 227-245.
9. Edwards AO, Ritter R III, Abel KJ, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421–4.
10. (Yates JR, Sepp T, Matharu BK, Khan JC et al., Genetic Factors in AMD Study Group. Complement C3 variant and the risk of age related macular degeneration. *N England J Med* 2007; 357:533-561.).
11. Seddon JM, Chen CA. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2004; 44:17-39)
12. Graue WF en Rojas JS., *Retina y vítreo.*, Manual moderno., segunda edición., 2012., 415-441.

13. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS; et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
14. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.
15. Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group., The Neovascular Age-Related Macular Degeneration Database: Multicenter Study of 92 976 Ranibizumab Injections Report 1: Visual Acuity., *American Academy of Ophthalmology* ., 2014;1-10.
16. Gorin MB, Genetics of age-related macular degeneration, *Genetic Diseases of the eye*. E Traboulsi ed., Oxford University Press 1998:407-434.
17. Edwards AO, Ritter R, Abel JK et al., Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration, *Science*. 2005; 308: 421-424.
18. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY et al., Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-389.
19. Zenteno JC en Rojas JS., *Retina y vítreo., Manual moderno., segunda edición., 2012., 415-441.*
20. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S et al., Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308:419-421.
21. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS Report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417–1436.
22. Jerzy Z. Nowak., AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION (AMD): PATHOGENESIS AND THERAPY., *Pharmacological reports.*, 2006., p.p., 353363.

ANEXO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA*

Título del protocolo: ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DEL POLIMORFISMO Y402H EN EL GEN DEL FACTOR H DEL COMPLEMENTO Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON LUCENTIS EN PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA EDAD EXUDATIVA.

Investigador principal: Lorena Ramírez Patiño, residente de tercer año del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana.

Teléfono: 5442-17-00; 044 55-2270-9331.

Lugar en donde se realizará el estudio: Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana.

Nombre del paciente: _____

Si usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad de 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 esta forma de consentimiento, del cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Se realizará un estudio científico con la finalidad de observar la respuesta al tratamiento con un medicamento intraocular llamado Lucentis*, en pacientes con degeneración macular relacionada a la edad.

Posteriormente se analizará cuales son los pacientes que presentaron una mejoría más importante con tratamiento de acuerdo a su estudio genético.

2. OBJETIVO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos:

Investigar la asociación entre un gen llamado factor H del complemento, con la respuesta al tratamiento con un medicamento que se coloca intraocular llamado Lucentis*, en la degeneración macular relacionada a la edad.

El objetivo se llevará acabo con la aplicación mensual de 3 dosis del medicamento (Lucentis*) y la medición de la visión y grosor de la parte central de su retina.

3. PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se les realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes.

Se les realizará una revisión oftalmológica completa en el departamento de retina del Instituto Conde de Valenciana, la cual no tendrá ningún costo extra.

Se le solicitarán dos estudios, que son solicitados a todos los pacientes que presentan degeneración macular relacionada a la edad de tipo exudativa, los cuales pagará usted como lo realizan todos los pacientes como parte de su diagnóstico.

Posteriormente recibirá tres dosis mensuales de un tratamiento aprobado para su uso intraocular en México y Estados Unidos. Si usted participa en la investigación, el medicamento no tendrá ningún costo para usted y el departamento de retina del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana se lo dará gratuito.

Se le tomará un estudio de sangre en el laboratorio para analizar uno de sus genes, en el departamento de genética del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, también de forma gratuita.

Se analizará la respuesta a su tratamiento con una tomografía por coherencia óptica, que usted tendrá que pagar como todos los pacientes que son atendidos en esta institución.

Se le realizará una revisión completa en el departamento de retina de forma mensual, la cual tampoco tendrá ningún costo.

4. MOLESTIAS O RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio consta de las siguientes fases:

Primera fase: Revisión oftalmológica en el departamento de retina, con la realización una angiografía de retina y una tomografía por coherencia óptica.

Segunda fase: Se les realizará un análisis genético (polimorfismo Y402H del factor H del complemento), con la toma de una muestra de sangre.

Tercera fase: Serán tratados con 3 dosis de un medicamento llamado Lucentis* con 1 mes de intervalo entre cada aplicación. Se le realizará una tomografía por coherencia óptica posterior a la tercera aplicación y se les tomará la visión mensualmente hasta cumplir 6 meses de la última aplicación.

Puede haber efectos secundarios por la aplicación del medicamento intraocular y los propios del estudio de angiografía retiniana con fluoresceína.

Se han reportado casos de infección posterior a la aplicación, opacidad del cristalino o reacción alérgica al componente que se inyecta para realizar el estudio de la angiografía.

En caso de presentar alguna reacción adversa a la realización de la angiografía será canalizado al hospital más cercano con los cuales tenemos convenio para su atención médica.

En caso de presentar algún efecto secundario a la inyección del medicamento intraocular, será tratado en el Instituto de Oftalmología Cond de Valenciana.

5. BENEFICIOS QUE PUEDE OBTENER DEL ESTUDIO

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores internacionales, se ha obtenido una mejoría significativa en la visión de los pacientes con degeneración macular relacionada a la edad.

El medicamento con el que reciba su tratamiento no tendrá ningún costo para usted.

Con este estudio se le dará a conocer el pronóstico visual de la enfermedad que padece.

Este estudio permitirá que en un futuro, otros pacientes puedan ser beneficiados con el conocimiento obtenido del estudio genético y la mejoría que tendrán con este tratamiento intraocular.

6. ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

En el proceso del estudio usted podrá solicitar información sobre cualquier pregunta y aclaración de cualquier duda acerca de los procedimientos de riesgo y beneficios.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo manifestar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. Sin que esto cree perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

El investigador tienen la obligación de proporcionarle información actualizada sobre los avances del estudio.

No recibirá pago por su participación.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación en este estudio.

Si considera que no hay dudas o preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos.

Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha:

Testigo 1

Nombre:

Parentesco:

Fecha:

Domicilio:

Testigo 2:

Nombre:

Parentesco:

Fecha:

Domicilio:

Esta parte debe ser completada por el investigador (o su representante):

He explicado al Sr (a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda.

Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Firma del investigador:

Fecha:

Este Consentimiento Informado ha sido aprobado por unanimidad en el Comité de Ética en Investigación de nuestro Instituto, con fundamento en los Artículos 20, 21, 22 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.