



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

U.M.A.E HOSPITAL GENERAL "DOCTOR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

**EFFECTO DE DOXICICLINA VS PLACEBO EN LA  
FUNCIÓN RETINIANA Y PROGRESIÓN DE LA RETINOPATÍA  
DIABÉTICA NO PROLIFERATIVA MODERADA Y SEVERA  
EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2.**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA

**PRESENTA**

Javier Santiago Cruz

**DIRECTOR DE TESIS:**

Noé Rogelio Méndez Martínez

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE DEL 2016





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.

Dr. Javier Santiago Cruz  
Médico Residente de Oftalmología del Centro Médico  
Nacional U.M.A.E “Gaudencio González Garza”  
Email: [drsantiagocruz@gmail.com](mailto:drsantiagocruz@gmail.com)  
Telefono: 9933053149

Director e investigador responsable:  
Dr. Noé Rogelio Méndez Martínez  
Oftalmólogo Retinólogo Adscrito al servicio de Oftalmología  
Centro Médicos Nacional U.M.A.E. “Gaudencio González Garza”  
Email: [uribetroncoso@hotmail.com](mailto:uribetroncoso@hotmail.com)  
Telefono: 2343 0234 extension 24043

**DR. NOÉ ROGELIO MÉNDEZ MARTÍNEZ**  
**DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS**

**DR. JAVIER SANTIAGO CRUZ**  
**MEDICO RESIDENTE DE OFTALMOLOGÍA**

## 1. Resumen.

Efecto de Doxiciclina vs Placebo en la Función Retiniana y Progresión de la Retinopatía Diabética no Proliferativa Moderada y Severa en Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

- La diabetes mellitus es un desorden crónico caracterizado por la alteración en el metabolismo de la glucosa debido a la deficiencia de insulina o resistencia a ella. En México se ha estimado una prevalencia de diabetes ajustada a la población nacional de 11.8% en el 2013, para el 2035 se estima aumente a 15.2%. La retinopatía diabética es la complicación microvascular más común de la diabetes y sigue siendo una de las principales causas de ceguera en todo el mundo en adultos entre las edades de 20-74 años. Las dos complicaciones más importantes de la retinopatía diabética son el edema macular diabético (EMD) y la retinopatía diabética Proliferativa (RDP). Bajas dosis de tetraciclinas han demostrado inhibir cambios morfológicos en la microglia, actividad de matriz metaloproteinasas, y apoptosis celular. La microglia representa la célula inmune residente primaria de la retina, aunque normalmente quiescente, llega a activarse debido a la diabetes y ha sido reportado que induce cambios subyacentes inflamatorios en la retinopatía diabética. Ha sido demostrado, en cultivos celulares y modelos animales, que derivados de las Tetraciclinas tienen propiedades antiinflamatorias y neuroprotectores independientemente de su efecto antibacterial. Siendo una estrategia para tratar el componente inflamatorio de la retinopatía diabética y aprovechado su actividad antiangiogénica, permitiendo una mejoría en la función retiniana de pacientes con retinopatía diabética no proliferativa moderada y severa e incluso revertir la neovascularización a nivel de la retina. El objetivo del presente estudio es determinar los cambios que hay en la función retiniana y en la progresión de la retinopatía diabética en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa moderada y severa después del uso de 50 mg de Doxiciclina vía oral durante un periodo de 3 meses vs el uso de placebo. Se trata de un estudio Prospectivo, observacional, descriptivo, longitudinal. Que incluirá pacientes del Servicio de Oftalmología del Departamento de Retina del Hospital General del Centro Médico Nacional la Raza "Gaudencio González Garza", con el diagnóstico de retinopatía diabética no proliferativa moderada y severa secundaria a diabetes mellitus tipo 2. Se realizaron pruebas de evaluación oftalmológica integral, estudios de laboratorios y auxiliares diagnósticos donde se incluyen OCT macular y fluorangiografía. Mediante aleatorización se

incluirán a los pacientes en dos grupos, uno tratado con 50 mg de Doxiciclina vía oral y otro que consumirá placebo. Se reevaluarán todos los aspectos mencionados a los 3 meses de seguimiento.

## 2. Índice

<b>Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>8</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>9</b>
<b>Hipotesis.....</b>	<b>10</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>11</b>
<b>Material y Metodos.....</b>	<b>12</b>
<b>Descripción de las variables.....</b>	<b>14</b>
<b>Procedimiento.....</b>	<b>18</b>
<b>Análisis estadístico .....</b>	<b>20</b>
<b>Consideraciones éticas.....</b>	<b>21</b>
<b>Recursos para el estudio.....</b>	<b>22</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>23</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>32</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>34</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>35</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>37</b>

### **3. Introducción.**

La diabetes mellitus es un desorden crónico caracterizado por la alteración en el metabolismo de la glucosa debido a la deficiencia de insulina o resistencia a ella, lo que lleva a la hiperglucemia y al desarrollo tardío de complicaciones vasculares y neuropáticas. La urbanización ha impulsado cambios dramáticos el estilo de vida de las personas en particular de los países desarrollados. Los que se ha acompañado de un aumento en los factores de riesgo para enfermedades no transmisibles como la diabetes tipo 2<sup>1</sup>.

En general en USA; se estima que cerca de 21 millones de americanos (o cerca del 7% de la población US) completa los criterios diagnósticos para diabetes mellitus. La retinopatía diabética al momento del diagnóstico es menor en la diabetes tipo 1 siendo 0.4%, contra un 7.6% en la tipo 2.<sup>2</sup>

En México se ha estimado una prevalencia de diabetes ajustada a la población nacional de 11.8% en el 2013, para el 2035 se estima aumente a 15.2%, un cuarto de la población total. Hay aproximadamente 8.5 millones de personas con diabetes en la población de 20 a 78 años. Se proyecta que en el 2035 llegue a 15.7 millones en este mismo grupo de edad.<sup>2</sup> Afortunadamente investigaciones han mostrado que el inicio de la enfermedad puede retrasarse y prevenirse mediante modificaciones en el estilo de vida.<sup>3</sup>

La retinopatía diabética es la complicación microvascular más común de la diabetes y sigue siendo una de las principales causas de ceguera en el mundo

entre adultos de 20-74 años. Las dos complicaciones más importantes de la retinopatía diabética son el edema macular diabético (EMD) y la retinopatía diabética Proliferativa (RDP).

La prevalencia de retinopatía diabética aumenta con la duración de la diabetes, y cerca de todas las personas con diabetes tipo 1 y más del 60% de aquellos con diabetes tipo 2 tienen algún grado de retinopatía después de los 20 años.<sup>4</sup> La prevalencia total de EMD en el estudio PREVAIL fue de 5.4% y el total de discapacidad visual fue de 1.9%. Estimaciones que indican que 285 millones de adultos fueron afectados (6.4% de la población mundial) en el 2010. Esta cifra se prevé que aumente a 439 millones (7.7%) para el 2030, por lo que la prevalencia de EMD y discapacidad visual debido a éste se espera que aumente substancialmente a través del tiempo.<sup>5</sup> El tratamiento con laser en rejilla y focal ha sido el tratamiento estándar, pero actualmente una amplia franja de posibilidades de tratamiento se está abriendo.<sup>6</sup>

La retinopatía diabética se trata de un desorden microvascular prototipo asociado a microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, la no perfusión capilar, anomalidades microvasculares intrarretinianas y neovascularización. Estudios recientes han mostrado que la pérdida de fotorreceptores es un cambio temprano en la retinopatía diabética y que la apoptosis celular y disfunción de las células gliales llevan a múltiples cambios vasculares. Esto sugiere que la RD es un desorden neurovascular y no solo una enfermedad vascular.<sup>7</sup>

La fisiopatología de la retinopatía diabética no está completamente comprendida, y la mayoría de las investigaciones se ha centrado en los cambios vasculares. Sin embargo, más recientemente, ha sido observado el involucro de compo 2 neuronales y de la glía en estados tempranos de la retinopatía. Procesos inflamatorios crónicos que ocurren en modelos experimentales de retinopatía diabética incluyen aumento de la producción de óxido nítrico, regulación a la alza de moléculas de adhesión intracelular, leucostasis, expresión aumentada de citocinas inflamatorias asociado a daño vascular y pérdida de células neuronales.<sup>8</sup> El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la metaloproteínasa de matriz (MMP) se encuentran entre los más potentes reguladores de angiogénesis. VEGF es el factor de crecimiento específico para células endotelial e importante regulador de la formación de vasos sanguíneos. La angiogénesis también requiere la degradación de proteínas de la matriz de la pared vascular. MMPs degradan las proteínas de la matriz extracelular, moléculas de superficie celular, y otras sustancias pericelulares. Hallazgos recientes han indicado que las gelatinasas, incluyendo A (MMP-2, constitutiva) y B (MMP-9, inducible) en particular, desempeñar un papel central durante la angiogénesis.<sup>9</sup> Otros estudios sugieren que la concentración de Pleitrofina, un factor de angiogénico y neurotrófico efectivo, se encuentra a la alza en la retinopatía diabética y que podría jugar un rol esencial en la fisiopatogenia de ésta.<sup>10</sup>

La microglía representa la célula inmune residente primaria de la retina, aunque normalmente quiescente, llega a activarse debido a la diabetes y ha sido reportado que induce cambios subyacentes inflamatorios en la retinopatía diabética. Ha sido

demostrado, en cultivos celulares y modelos animales, que derivados de las Tetraciclinas tienen propiedades antiinflamatorias y neuroprotectores independientemente de su efecto antibacterial.<sup>8</sup>

Bajas dosis de tetraciclinas han demostrado inhibir cambios morfológicos en la microglía, actividad de matriz metaloproteinasas, y apoptosis celular que coincide con la disminución de la actividad de la caspasa.<sup>11</sup>

Se ha encontrado una reducción significativa del tamaño de tumores cuando se usó Doxiciclina en combinación con ciclofosfamida en modelos de ratones atímicos con cáncer de mama. Modelos experimentales de ratones con aumento de angiogénesis inducida por estimulación focal con VEGF mostraron que la Doxiciclina inhibe la neovascularización a través de la inhibición de la actividad de MMP-9 (matriz metaloproteína-9) y un incremento de los niveles de factor derivado del epitelio pigmentado.<sup>11,12</sup> Aunque otros estudios afirman que a nivel de la cornea la inhibición de la angiogénesis es independiente de la actividad de la MMPs y no se ha demostrado una supresión de la concentración sérica de ésta y otros marcadores inflamatorios, hay estudios donde se ha medido la concentración de MMPs en secreciones bronquiales debido al ya conocido beneficio de la Doxiciclina en pacientes que sufren fibrosis quística donde se aprovechan las propiedades de ésta droga.<sup>13,19</sup>

Se considera que la tetraciclina y sus derivados sintéticos tienen un claro efecto en el número de neutrófilos en la pared vascular. Ésta observación notable y novedosa sugiere que la doxiciclina puede ser eficaz en otras condiciones

vasculares que implican la actividad de los neurofilos, tales como la enfermedad de Behçet y Kawasaki y condiciones no vasculares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.<sup>15</sup>

Se evaluó la capacidad de la Doxiciclina para inhibir la angiogénesis a nivel ocular en 3 modelos in vivo de ratones separados quienes la consumieron en el agua para beber encontrándose reducción significativa en la angiogénesis en cada modelo. En el modelo donde se evaluó la neovascularización coroidea inducida por la ruptura de la membrana de Bruch con disparos de laser ND:YAG 532-nm de 50 micrometros, con un poder de 80-90 mW, y con un tiempo de exposición de 0.100 segundos. 7 días posteriores al consumo de Doxiciclina los animales fueron humanamente matados con exposición a CO<sub>2</sub>. Secciones ópticas fueron analizadas con microscopia confocal. Se encontró una sorprendente disminución del volumen de la lesiones coroidales en los ratones que recibieron Doxiciclina. El volumen de las lesiones de neovascularización fue reducido cerca del 50% en los roedores que recibieron 50mg/kg al día de Doxiciclina en el agua para beber.<sup>11</sup>

Igualmente en ratones tratados con Doxiciclina (80 mg/kg) durante 5 días o una inyección de Bevacizumab (100 µg) antes de llevar a cabo el ensayo de extravasación del tinte Azul de Evans inducida por VEGF, ambas sustancias inhibieron la permeabilidad vascular comparado con los controles.<sup>16</sup>

Incluso se ha demostrado que la Doxiciclina en preparaciones de hidrogel sensible a temperatura, tiene un notable efecto inhibitorio en la neovascularización corneal ya sea solo o combinado bevacizumab tópico.<sup>17</sup>

Pacientes en tratamiento con melanoma metastásico y carcinoma de células renales con la administración IV de IL-2 es a menudo limitada por el síndrome de fuga capilar, el cual puede llevar a edema sistémico con amenaza para la vida. Para explorar la posibilidad de que la Doxiciclina puede prevenir esta potencialmente letal complicación, ratones fueron pretratados con doxiciclina oral (80 mg/kg/día) o placebo durante 4 días antes de la administración de IL-2 por 5 días. Secciones histológicas de los pulmones de los ratones control revelaron congestión severa y edema con depósitos intra-alveolares, así como infiltrados perivasculares y peribronquiales de células mononucleares. Impresionantemente, la Doxiciclina casi inhibió por completo el aumento de peso en los pulmones tratados y previno el edema de tejido, sin producir ninguna evidencia de toxicidad sistémica.<sup>16</sup>

La Doxiciclina inhibe significativamente la disminución de la expresión de VE-Cadherina inducida por VEGF. Este aumento de la expresión de VE-Cadherina aparentemente es un efecto directo de la Doxiciclina sobre las células endoteliales, un efecto similar se observó en células que no fueron expuestas a VEGF. Como se esperaba el tratamiento con VEGF causa fosforilación de VE-Cadherina. El pre-tratamiento con Doxiciclina, sin embargo, reduce esta fosforilación, lo que sugiere que éste fármaco tiene con objetivos específicos las uniones de adhesión en las células endoteliales por el incremento de la expresión de membrana de VE-Cadherina y la inhibición de la fosforilación.<sup>16</sup>

Se ha reportado la remisión de Emangiomas capilar pulmonar después de la terapia con Doxiciclina. Posterior a varias semanas de tratamiento, una resolución

gradual de los síntomas se notó, con normalización de los resultados de las pruebas de función pulmonar y los niveles urinarios de los niveles de bFGF. Después de 18 meses de seguimiento, el paciente se mantuvo en remisión completa.<sup>18</sup>

Estudios experimentales sugieren que dosis sub-antimicrobiales de Doxiciclina causan una reducción de los niveles séricos de HgA1c, debido a que puede jugar un rol en la glicación de proteínas en humanos.<sup>20</sup>

En conclusión hemos observado que la Doxiciclina puede ser un candidato prometedor para más ensayos clínicos en humanos, que serán necesarios para determinar el beneficio en ellos. Siendo una estrategia para tratar el componente inflamatorio de la retinopatía diabética y aprovechado su actividad antiangiogénica, permitiendo una mejoría en la función retiniana de pacientes con retinopatía diabética no proliferativa moderada y severa e incluso revertir la neovascularización a nivel de la retina.

#### **4. Justificación**

La retinopatía diabética, incluyendo sus complicaciones más graves para la función visual como son el EMD y la RDP, tienen una prevalencia muy alta en la población mundial, dentro de ese grupo poblacional gran número se trata de personas económicamente activas que, debido a la discapacidad visual a la que lleva esta enfermedad se encuentran imposibilitados de continuar laborando, además de reducir sustancialmente la calidad de vida de todos los pacientes.

Las terapias actuales enfocadas al tratamiento de éste problema permiten solo prolongar el avance de la retinopatía, pero ninguno ha logrado detener la enfermedad mucho menos revertir el proceso. Los antiangiogénicos, en la mayoría de los casos, se usa en estados avanzados de la enfermedad cuando la función visual de los paciente está irremediablemente muy afectada. El presente estudio propone establecer las bases para una nueva opción de tratamiento en estados no avanzados de la retinopatía diabética con un fármaco que se encuentra en el mercado desde hace mucho tiempo, pero ésta vez aprovechando sus propiedades antiangiogénicas, neuroprotectoras y antiinflamatorias las cuales se han estudiado ampliamente en ensayos clínicos, con lo que se busca mejorar la función retiniana en pacientes con estadios de retinopatía no proliferativa moderada y severa. Con esto se podría dar un paso adelante en el tratamiento de las complicaciones de la diabetes mellitus en nuestro país donde la prevalencia es una de las más alta a nivel mundial, aportando el primer estudio en su tipo en la población mexicana.

## 5. Planteamiento del problema.

Durante años se ha aprovechado las propiedades antibióticas de las tetraciclinas. La Doxiciclina se ha usado con éxito en varias afecciones como Enfermedad de Lyme, combinada con Rifampicina es el régimen más común para el tratamiento de la Brucelosis<sup>13</sup>. Actualmente el tratamiento de segunda línea en infecciones por Chlamydia Trachomatis<sup>14</sup>, entre otras muchas indicaciones. En cuanto a sus propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras son algunos lo ensayos clínicos enfocados a esto y la gran mayoría se han realizado en cultivos celulares y modelos animales. Muy pocos estudios se han realizado en modelos humanos y menos aun enfocados a enfermedad retiniana. Se ha demostrado que bajas dosis de Doxiciclina puede inhibir los cambios morfológicos de la microglia observados en la retinopatía diabética, la actividad de la matriz metaloproteinasa y la apoptosis de células retinianas coincidentes con la disminución de la actividad de la caspasa<sup>3</sup>. Pero en nuestro país no existen aun ensayos clínicos en cuanto a este tema y debido a que la retinopatía diabética es una de las principales causas de ceguera en nuestro país y en el mundo es imperativo buscar nuevas estrategias de tratamiento que puedan ofrecer una mejoría sustancias en el padecimiento de estos pacientes en estados tempranos de la enfermedad. Por lo que surge la siguiente pregunta: ¿Cuál es efecto de Doxiciclina vs placebo en la función retiniana y progresión de la Retinopatía Diabética no proliferativa moderada y severa en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2?

## **6. Hipótesis**

### **Hipótesis de investigación.**

- Mas del 50% de los pacientes tratados con 50 mg de Doxiciclina con retinopatía diabética no proliferativa moderada y severa mejoraran la función retiniana en comparación con el uso de placebo.

### **Hipótesis alterna.**

- Un porcentaje mayor de pacientes con retinopatía no proliferativa modera y severa tratados con placebo mejoraran la función retiniana en comparación con los pacientes tratados con Doxiciclina.

### **Hipótesis nula.**

- No hay diferencias en la función retiniana y progresión de la retinopatía diabética no proliferativa moderada y severa entres los pacientes tratados con Doxiciclina o placebo.

## **7. Objetivos.**

- **Objetivo general.**

Determinar los cambios que hay en la función retiniana y en la progresión de la retinopatía diabética en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa moderada y severa después del uso de 50 mg de Doxiciclina vía oral durante un periodo de 3 meses vs el uso de placebo.

- **Objetivos específicos.**

- Determinar si hay o no mejoría en la agudeza visual de los pacientes incluidos en el estudio.
- Evaluar el grosor macular de los pacientes incluidos en el estudio mediante tomografía de coherencia óptica.
- Determinar los cambios bioquímicos séricos en los pacientes sometidos al estudio mediante estudios de laboratorio.

## 8. Material y métodos.

- Diseño de estudio: Prospectivo, observacional, descriptivo, longitudinal.
- Universo de estudio: Pacientes del Servicio de Oftalmología del Departamentos de Retina del Hospital General del Centro Médico Nacional la Raza “Gaudencio González Garza”, con el diagnóstico de retinopatía diabética no proliferativa moderada y severa secundaria a diabetes mellitus tipo 2.
- Tamaño de la muestra: Se calculó en base a la siguiente fórmula

$$n = \frac{(1.96)^2 (PQ)}{d^2}$$
$$n = \frac{(1.96)^2 (0.5 \times 0.5)}{(0.15)^2} = 42.25 \quad (n = 43 \text{ pacientes})$$

- Selección de muestra.
  - Criterios de inclusión.
    - Pacientes que reciben atención en el servicio de retina del Hospital General del Centro Médico Nacional la Raza.
    - Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que presenten retinopatía diabética no proliferativa moderada y severa.
    - Mayores de 18 años.
    - Ambos sexos.
  - Criterios de exclusión
    - Pacientes que hayan recibido tratamiento con fotocoagulación láser, antiangiogénicos o esteroides intravítreos.
    - Pacientes con cirugía de retina previa.
    - Pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
    - Pacientes con retinopatía proliferativa.
    - Pacientes con insuficiencia renal que sean sometidos a terapia de sustitución.
    - Pacientes con ojo único funcional.
    - Pacientes con glaucoma de cualquier tipo.
  - Criterios de eliminación.
    - Pacientes dados de baja del Instituto Mexicano del Seguro social.

- Pacientes que abandonen el tratamiento.
- Pacientes que presentaran progresión a retinopatía diabética proliferativa.

## 9. Descripción de las variables.

- Variable: Edad
  - Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo.
  - Definición operacional: La edad registrada en años al momento de la primera evaluación del paciente.
  - Tipo de variable: universal
  - Escala de medición: cuantitativa continua.
  
- Diabetes Mellitus tipo 2
  - Definición conceptual: Enfermedad metabólica con tipo de herencia poligénica caracterizada por insulino-resistencia y deficiencia (no absoluta) de insulina. Se define por la presencia de alguna de las siguientes características: a) HbA1C mayor o igual a 6.5%, b) Glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 126mg/dl., c) Glucosa plasmática mayor o igual a 200 mg/dl a las dos horas en una curva de tolerancia oral a la glucosa, d) Síntomas clásicos de hiperglucemia (poliuria, polidipsia y adelgazamiento sin motivo aparente) o crisis hiperglucemia y glucosa plasmática casual (al azar) mayor o igual de 200 mg/dl.
  - Definición operacional: Los pacientes que cuenten con diabetes mellitus tipo 2 dentro de sus diagnósticos de envío a tercer nivel.
  - Tipo de variable: cualitativa nominal
  
- Variable: Retinopatía diabética no proliferativa moderada y severa.
  - Definición conceptual. RDNP moderada: Microaneurisma asociado a menos de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes, exudados duros, exudados algodonosos, arrosamiento venoso en solo un cuadrante. RDNP severa: Microaneurismas asociado a una de las siguientes características:

Hemorragias intrarretinianas severas en número mayor de 20 en los cuatro cuadrantes, arrosamiento venoso en dos o más cuadrantes, anomalías microvasculares intrarretinianas en uno o más cuadrantes.

- Definición conceptual: Evaluación de los pacientes bajo midriasis farmacológica con oftalmoscopia indirecta buscando la presencia o no de las características de la retinopatía diabética no proliferativa moderada y grave.
- Tipo de variable: dependiente.
- Variable: Edema macular clínicamente significativo.
  - Definición conceptual: Cualquiera de las siguientes características: 1) engrosamiento retiniano a 500 micras o menos del centro de la macula. 2) Exudados duros a 500 micras o menos del centro de la macula, si están relacionados con engrosamiento retiniano adyacente o 3) una o varias zonas de engrosamiento retiniano del tamaño de un disco óptico o mayor, teniendo cualquiera de sus partes a la distancia del diámetro de un disco óptico del centro de la macula.
  - Definición operacional: Evaluación de los pacientes bajo dilatación farmacológica con oftalmoscopia indirecta buscando la presencia o no de cualquiera de las características del edema macular clínicamente significativo.
  - Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Variable: Creatinina sérica.
  - Definición conceptual: Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de creatina, proviene del metabolismo muscular y se produce una cantidad proporcional a la masa muscular total.
  - Definición operacional: Se determinará la Creatinina sérica mediante estudio de química sanguínea tomando valores de referencia normal 0.50-0.90
  - Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: Agudeza visual
  - Definición conceptual: Cantidad de visión que es capaz de percibir un ojo y discriminar como diferentes dos puntos próximos, en visión lejana y próxima. Incluye la discriminación de la luz, discriminación espacial, distancia de discriminación, discriminación de los movimientos, discriminación temporal.
  - Definición operacional: Se calculara la agudeza visual mediante el uso de la cartilla de ETDRS, tomando cada ojo por separado.
  - Tipo de variable. Cuantitativa continua.
- Variable: Grosor macular
  - Definición conceptual: Grosor de mácula central obtenido mediante OCT.
  - Definición operacional: Grosor de mácula central en pacientes incluidos en ésta investigación, al inicio y a los 3 meses de seguimiento.
  - Tipo de variable: Dependiente
- Variable: Angiografía con fluoresceína
  - Definición conceptual: Método diagnóstico para la visualización de los vasos retinianos, coroides, retina y epitelio pigmentario. Se utiliza una cámara fotográfica de fondo de ojo (retinógrafo), un contraste fluorescente (fluoresceína), y una luz de cobalto.
  - Definición operacional: Se evaluará la presencia de fuga capilar focal o difusa en los pacientes sometidos al estudio mediante fluorangiografía al inicio del estudio.
  - Tipo de variable: Dependiente
- Variable: Doxiciclina
  - Definición conceptual: La Doxiciclina es un derivado y un fármaco estrechamente relacionado con la Oxitetraciclina, y tiene un espectro de actividad idéntico. Difiere de la tetraciclina en que se absorbe más ampliamente y es más lipidosoluble, y posee una semivida sérica más larga que es independiente del estado renal del enfermo.

- Definición operacional: Durante el estudio se usaran 50 mg de Doxiciclina oral vs placebo.
- Tipo de variable: Independiente
- Variable: Glucosa central.
  - Definición conceptual: Es la medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo.
  - Definición operacional: Se tomará en cuenta el nivel de glucosa central que presenten los pacientes incluidos, al inicio del estudio y el nivel que presenten en la segunda evaluación.
  - Tipo de variable: cuantitativa continua.
- Variable: HgA1c (hemoglobina glucosilada A1c)
  - Definición conceptual: Es una porción de la hemoglobina que está unida a la glucosa de forma irreversible (enlace covalente). Tiene una duración de 120 días (la vida media de los hematíes).
  - Definición operacional: Se tomara como la medición de Hg1Ac al inicio del estudio de los pacientes incluidos en él, así como la medida en la segunda evaluación a los 6 meses.
  - Tipo de variable: cuantitativa continua.

## 10. Procedimiento

De los pacientes que acudan a revisión oftalmológica del servicio de retina del Centro Médico Nacional La Raza con diagnóstico de retinopatía diabética no proliferativa, posterior a evaluar agudeza visual con cartilla de ETDRS y realizar una evaluación del segmento anterior, se realizará dilatación farmacológica con combinación de Fenilefrina y Tropicamida.

Se tomarán en cuenta para el estudio los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión hasta completar el tamaño de la muestra y el grupo control. Posteriormente mediante aleatorización en bloques balanceados se asignaran los pacientes al grupo tratado y al grupo control. El periodo de evaluación de Doxiciclina vs placebo será de 3 meses.

A cada paciente incluido para el estudio, se realizará una estratificación precisa de la retinopatía diabética (moderada o severa no proliferativa), se evaluará la presencia o no de EMCS.

Posteriormente se realizará lo siguiente a cada paciente.

- Se indicará toma de muestras sanguíneas para medición de:
  - Creatinina sérica.
  - Glucosa central
  - HgA1c.
  - Albumina sérica.
- Se indicará la realización de los siguientes estudios de gabinete:
  - OCT macular.
  - Fluorangiografía.

Se evaluarán los resultados de cada paciente tomando registro de los hallazgos en la hoja de recolección de datos 1

Se realizará una evaluación mensual de los pacientes incluidos en la muestra. Los pacientes en los que la retinopatía avance a estado proliferativo, serán sometidos a tratamiento de rescate el cual consistirá en fotocoagulación con laser Argón.

Al término del periodo de evaluación se hará una nueva revisión clínica, haciendo un registro de la agudeza visual de cada paciente en cada ojo por separado. Nuevamente se solicitará pruebas de laboratorio de creatinina sérica, glucosa

central y HgA1c, albúmina al igual que OCT macular. Se tomará registro de los nuevos hallazgos en la hoja de recolección de datos 2.

Como se describe arriba los pacientes se sometieron mensualmente a revisión de fondo de ojo en busca de datos de progresión que requirieran terapia de rescate con fotocoagulación laser. Dos paciente incluidos en el grupo tratado tuvieron que eliminarse y aplicar laser Argón debido a presencia de neovascularización extrapapilar en uno y presencia de hemovítreo en un ojo en otro paciente. Un paciente del grupo control presentó hemovítreo por lo que requirió aplicación de laser Argón y fue eliminado del seguimiento.

### **11. Análisis estadístico.**

Para las variables cuantitativas continuas se utilizarán promedios como medida de tendencia central y desviación estándar como medidas de dispersión. Para comparar medias entre los grupos estudiados se usará la prueba de  $t$  de Student para muestras no pareadas. Para las variables cualitativas se utilizarán porcentaje y frecuencias simples.

## **12. Consideraciones éticas.**

Los procedimientos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus emendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Por otra parte cumple con los principios éticos de investigación de justicia, beneficencia y autonomía.

**Beneficios:** No existen beneficios directos a los participantes en el estudio.

**Riesgos:** Ya que se trata de un método no establecido de tratamiento, y que la diabetes mellitus es una enfermedad crónica degenerativa como tal, existe el riesgo de progresión de la retinopatía hacia estadios más avanzados, por ello los pacientes sometidos al estudio serán evaluados estrechamente en busca de datos clínicos de progresión a retinopatía diabética proliferativa. En tal caso se realizará tratamiento de rescate con fotocoagulación laser según requiera cada paciente.

**Balance riesgo- beneficio:** el balance es positivo al generar conocimiento. El riesgo se considera mayor al mínimo.

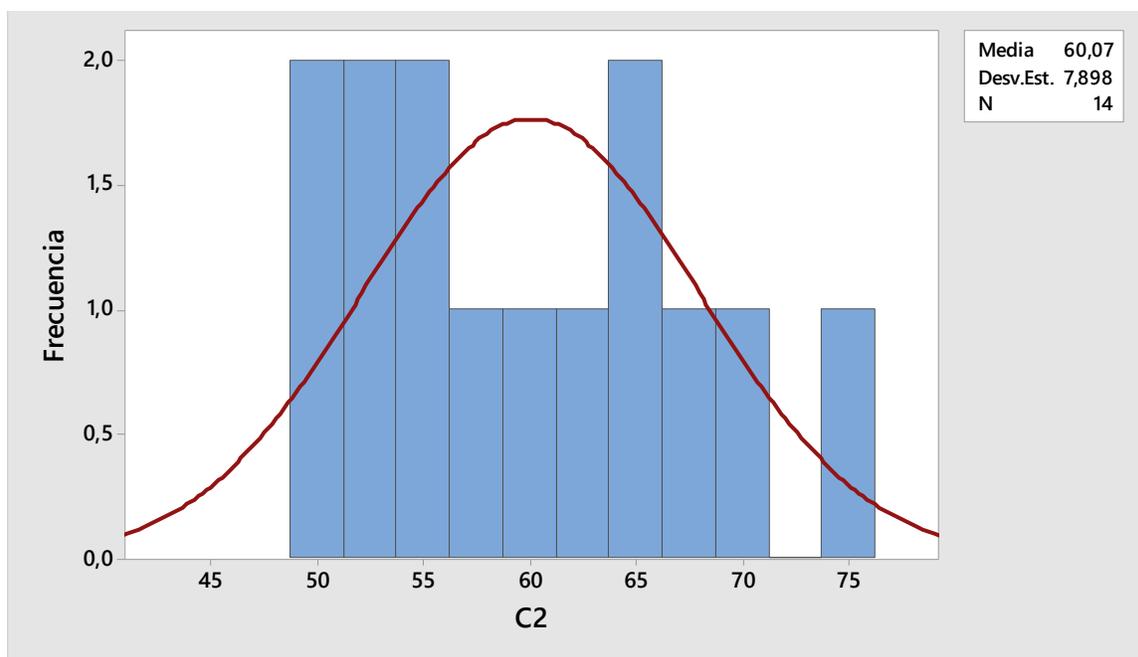
### **13. Recursos para el estudio.**

- Materiales
  - Oftalmoscopio indirecto.
  - Lupa de 20 dioptras.
  - Lámpara de en hendidura.
  - Colirio combinado de Tropicamida/Fenilefrina.
  - Computadora con procesador de texto y acceso a Internet, libreta, lápiz, papel, hojas de recolección de datos, impresora.
  
- Humanos:
  - Médico oftalmólogo adscrito al servicio
  - Residente Tesista.
  
- Financieros:
  - No se requirió de un financiamiento.

#### 14. Resultados

La presente Tesis muestra la presentación de resultados preliminares de este estudio que está planeado a 6 meses de seguimiento en su primera etapa, por lo que la captura de paciente continuará hasta completar la muestra planeada y realizar el seguimiento de todos los pacientes a 6 meses.

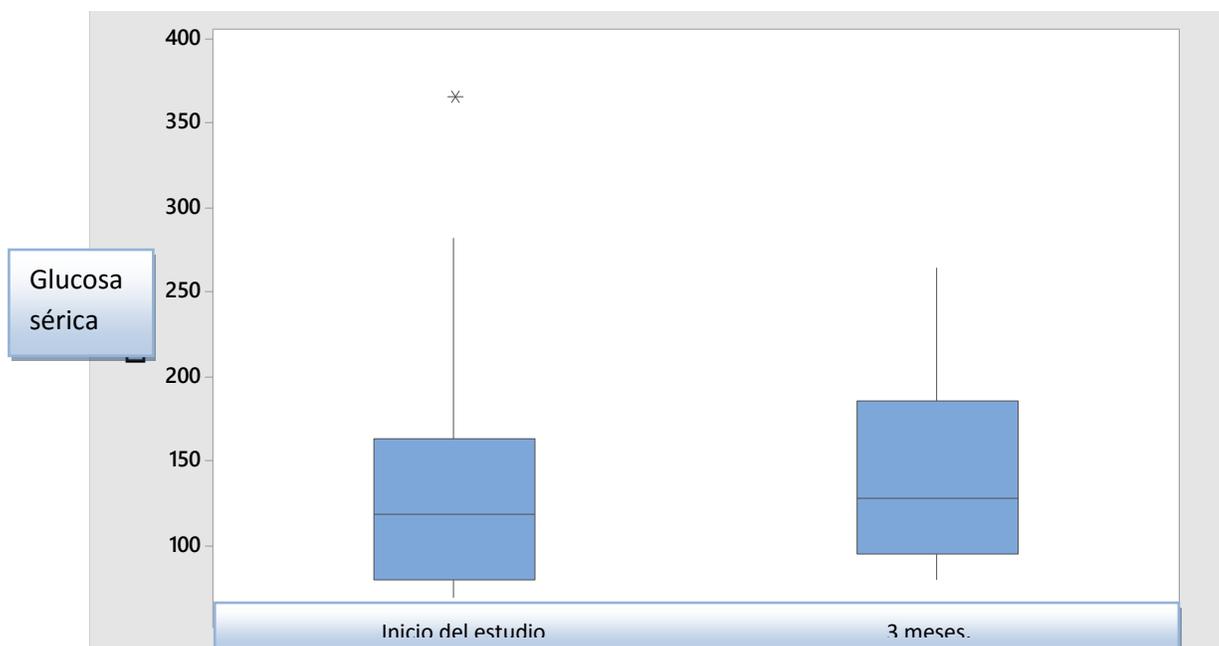
A la fecha se muestran los resultados de 14 pacientes formados en dos grupos aleatorizados, quedando 10 pacientes en el grupo tratado y 4 en el grupo control debido a los pacientes que se eliminaron durante el seguimiento, los pacientes incluidos presentan una media de edad de 60.07 años (49-74 años) (tabla 1). En el grupo sometido a tratamiento se incluyeron hasta la fecha 10 pacientes con una media de edad de 61.8 años (52-74 años). En el grupo control se incluyeron 4 pacientes con una media de edad de 55.75 años.



Gráfica 1. Distribución de edades del total de pacientes.

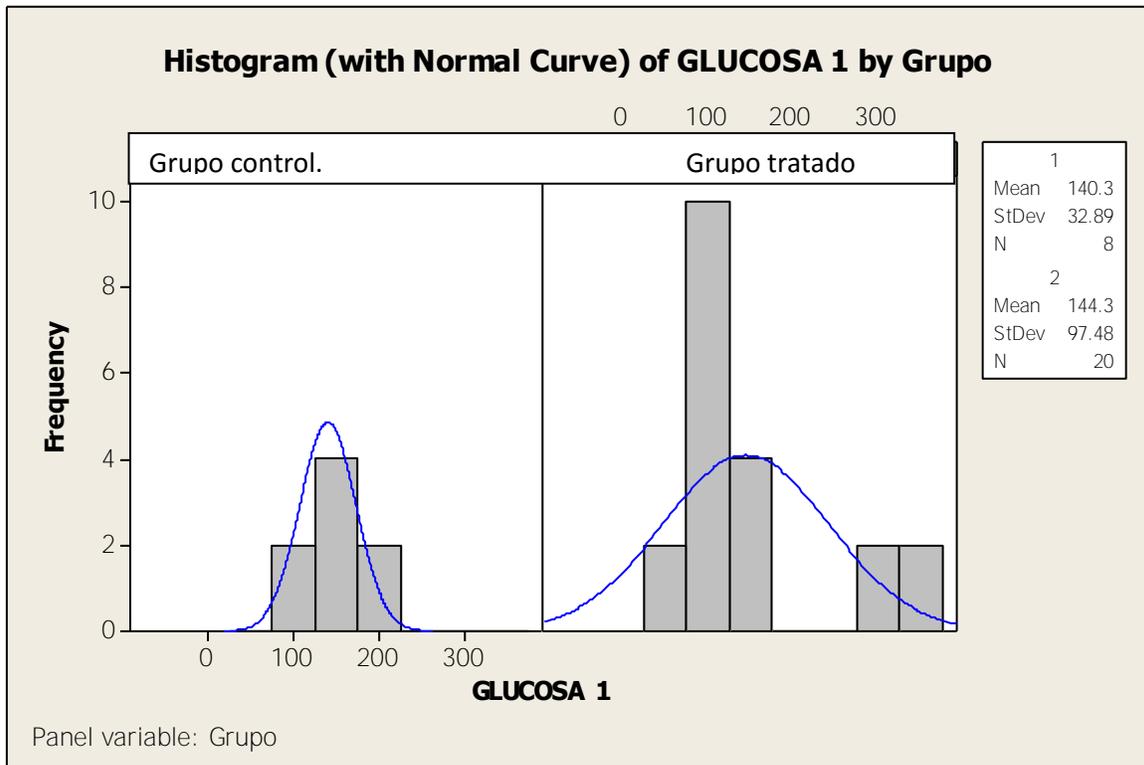
Se realizó toma de toma de glucosa central en ayuno a todos los pacientes al inicio y al final del estudio, instruyéndolos para llevar un apego a la dieta indicada por el médico de primer nivel de atención. Se encontró niveles de glucosa entre

69.0 mg/dL hasta 336 mg/dl al inicio del estudio con una media de 143.1 mg/dL de glucosa. Se trato de un dato aislado atípico de 336 mg/dL como se muestra en la tabla 2. con una desviación estándar de 85.1 mg/dL. Los resultados a los tres meses conservan una media similar de 143.8 mg/dL, rangos de medición de 80.0 mg/dL a 265 mg/dL con una desviación estándar de 56.1 mg/dL.



**Gráfica 2. Muestra la distribución de los niveles de glucosa encontrados al inicio del estudio y a los 3 meses del mismo.**

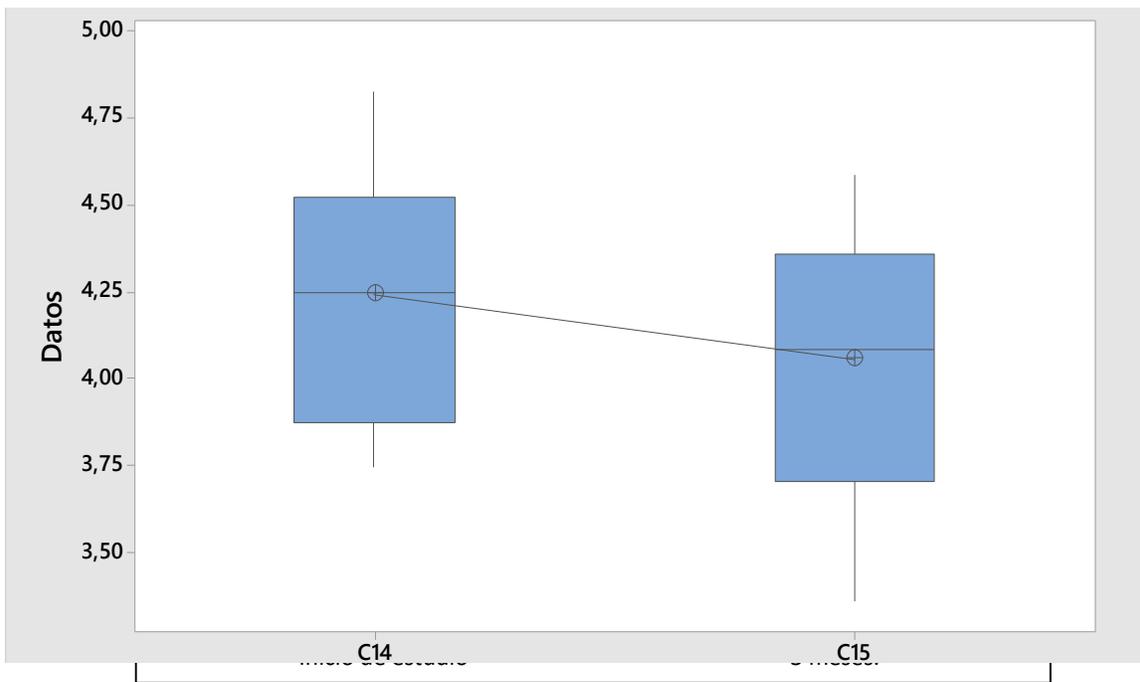
Los pacientes del grupo tratado tuvieron un rango de glucosa sérica entre 69.00 mg/dL a 366 mg/dL con una media de 144.30. A los tres meses presentaron una media de 139.50 con una desviación estándar de 50.76 en comparación con la desviación estándar de 100.15 al inicio del estudio. El grupo control mostró niveles de glucosa medios al inicio del estudio de 140.5 mg/dL y a los 3 meses una media de 154.5 mg/dl. Tabla 3.



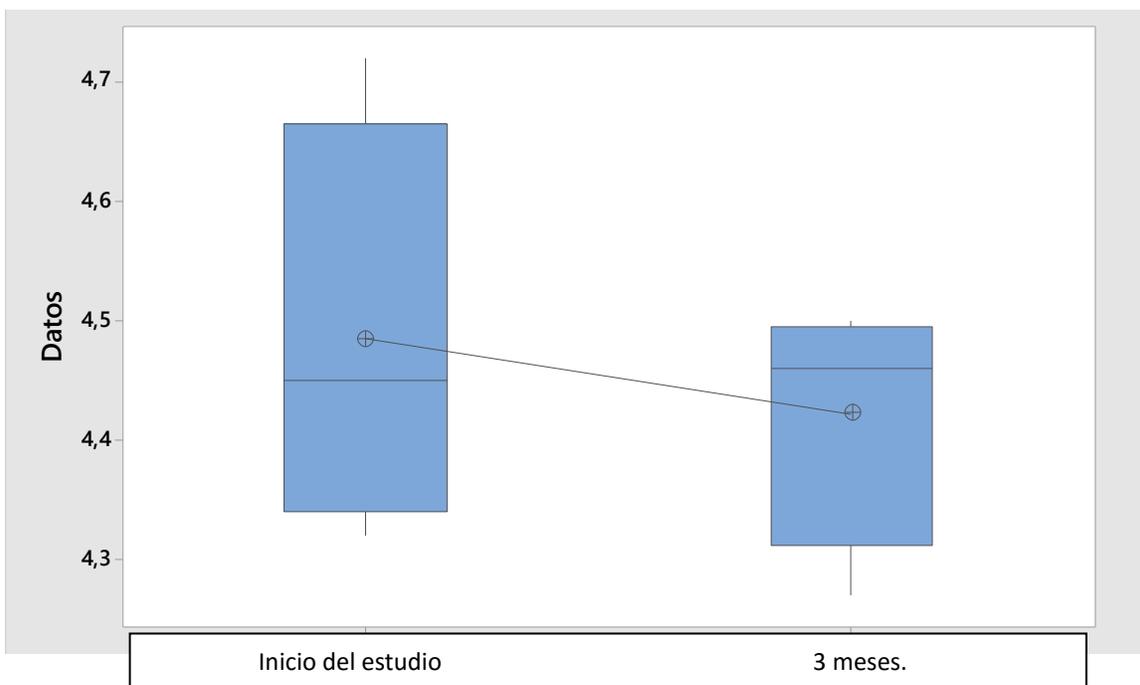
**Gráfica 3. Muestra la distribución de los niveles de glucosa al inicio del estudio de ambos grupos.**

Se avalaron los niveles de fracción hemoglobina glicosilada A1C al inicio del estudio. El grupo tratado tuvo una media al inicio de 9.21% (6.34%- 13.36%), y una media a los 3 meses de 8.05 % (6.06%-11.0%), mostrando una disminución de la media de fracción de hemoglobina glicosilada A1C de 1.16%. El grupo control tuvo una media de fracción de hemoglobina glicosilada de 8.14% (7%- 10.76%) con una media a los 3 meses 8.68% (6.02%-13.69%) mostrando un aumento de la media de 0.54%.

Evaluamos los niveles de albumina sérica en el grupo tratado y grupo control al inicio y al mes de evolución encontrando en el primer grupo una media al inicio y a los 3 meses de 4.24 gr/dL y 4.05 gr/dL, prácticamente sin cambios. El grupo control mostró medias de 4.48 gr/dL y 4.42 gr/dL al inicio y a los 3 meses respectivamente.



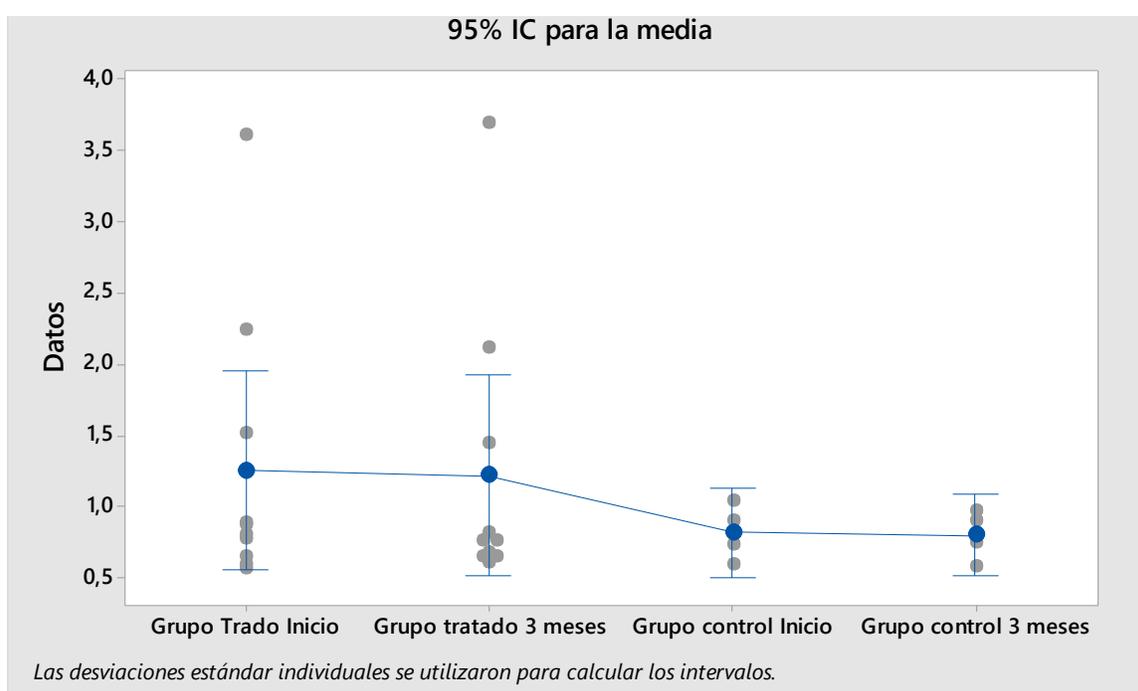
**Gráfica 4. Muestra a distribución de los niveles de albumina al inicio y termino del seguimiento del grupo en tratamiento, así como la relación este las medias.**



**Gráfica 5. Muestra la destrucción de los niveles de albumina en el grupo control al inicio del estudio y a los 3 meses se seguimiento.**

Se avalaron los niveles de Creatinina sérica en los mismos periodos. Se encontró al inicio del estudio en el grupo tratado una media de 1.24 mg/dL y a los tres meses 1.21 mg/dL, mostrando prácticamente ninguna disminución, apenas 0.03 mg/dL. En el grupo control hubo una media al inicio del estudio de 0.81mg/dL y a los tres meses de 0.79 mg/dl, sin encontrarse cambios significativos (0.02 mg/dL).

Tabla 6.



**Gráfica 6. Muestra la distribución de intervalos de las medias para el grupo tratado y el grupo control.**

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizo prueba de examen general de orina en busca de proteinuria. 3 pacientes del grupo tratado mostraron proteínas en orina al inicio del estudio dos con 25 mg/dL, uno con 5.9 mg/dL. A los 3 meses se revaluaron los pacientes con el mismo examen, el primer paciente se mantuvo con niveles iguales, en el segundo se reporto negativo para proteínas en orina y el tercero presento aumento grave de proteínas en orina de 500 mg/dL. Del

grupo control solo un paciente presento 25 mg/dl de proteínas en orina que aumentaron a 30 mg/dL a los 3 meses de seguimiento.

A todos los pacientes sometidos al estudio se les evaluó la agudeza visual con la cartilla de Bailey-Lovie en la tabla 1 y 2 se resumen los datos encontrados expresados en LogMAR.

LogMAR OD Inicio Grupo Tratado	LogMAR OD 3 meses Grupo Tratado	LogMAR OD inicio Grupo Control	LogMAR OD 3 meses Grupo Control	LogMAR OS Inicio Grupo Tratado	LogMAR OS 3 meses Grupo Tratado	LogMAR OS Inicio Grupo Control	LogMAR OS 3 meses Grupo Control
1,00	1,0	1,0	1,00	0,8	0,8	0,7	1,00
2,00	2,0	0,9	0,92	0,9	0,8	0,6	0,92
0,80	0,5	0,4	0,40	0,0	0,4	0,5	0,40
0,60	0,8	0,7	0,70	0,9	1,0	0,7	0,70
0,60	0,6			0,1	0,3		
0,30	0,3			1,0	1,0		
0,30	0,3			0,5	0,3		
0,60	0,3			0,7	0,6		
0,30	0,4			0,5	0,5		
0,22	0,4			0,5	0,5		

**Tabla 1. Agudeza visual no corregida expresada en LogMAR de ambos grupos al inicio y a los 3 meses de seguimiento.**

Variable	Media	Desv.Est.	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
AVNC OD Inicio Grupo Tratado	0,672	0,529	0,220	0,300	0,600	0,850	2,000
AVNC OD 3 meses Grupo Tratado	0,660	0,525	0,300	0,300	0,450	0,850	2,000
AVNC OD Inicio Grupo Control	0,750	0,265	0,400	0,475	0,800	0,975	1,000
AVNC OD 3 meses Grupo Control	0,755	0,269	0,400	0,475	0,810	0,980	1,000
AVNC OS Inicio Grupo Tratado	0,590	0,338	0,000	0,400	0,600	0,900	1,000
AVNC OS 3 meses Grupo Tratado	0,6200	0,2658	0,3000	0,3750	0,5500	0,8500	1,0000
AVNC OS Inicio Grupo Control	0,6250	0,0957	0,5000	0,5250	0,6500	0,7000	0,7000
AVNC OS 3 meses Grupo Control	0,6500	0,1732	0,4000	0,4750	0,7000	0,7750	0,8000

**Tabla 2. Resume la media de AVNC de ambos grupos al inicio y a los 3 meses de seguimiento.**

Se encontró para el grupo en tratamiento una media de agudeza visual no corregida para ojo derecho de 0.67 LogMAR y 0.66 LogMAR al inicio y a los 3 meses con mejoría de apenas 0.01. Para ojo izquierdo se encontró una media de

0.59 LogMAR al inicio y a los tres meses de 0.62 LogMAR, empeorando la media de LogMAR. Una diferencia de 0.03 LogMAR.

Para el grupo control el ojo derecho se mantuvo sin cambios en la media de agudeza visual no corregida (0.75 LogMAR). El ojo izquierdo paso de una media de agudeza visual no corregida de 0.62 LogMAR a 0.65 LogMAR.

Además evaluamos la agudeza visual mejor corregida (AVMC) a los dos grupos. La tabla 3 resume los datos encontrados.

LogMAR OD Inicio Grupo Tratado	LogMAR OD 3 meses Grupo Tratado	LogMAR OD inicio Grupo Control	LogMAR OD 3 meses Grupo Control	LogMAR OS Inicio Grupo Tratado	LogMAR OS 3 meses Grupo Tratado	LogMAR OS Inicio Grupo Control	LogMAR OS 3 meses Grupo Control
0,92	0,92	1	1	0,4	0,4	0,3	0,22
2	2	0,92	0,92	0,92	0,8	0,6	0,7
0,8	0,5	0	0	0	0,1	0	0
0,6	0,8	0,5	0,5	0,92	1	0,3	0,5
0,5	0,5			0,1	0,22		
0,3	0,22			0,6	0,8		
0	0			0	0		
0,4	0,3			0,6	0,4		
0,3	0,4			0,22	0,1		
0,22	0,3			0,5	0,3		

**Tabla 3.** Muestra la agudeza visual mejor corregida de ambos grupos al inicio y a los 3 meses de seguimiento.

La siguiente tabla (4) resume el análisis estadístico de la AVMC de ambos grupos, se encontró que el grupo tratado tuvo una media de AVMC para el ojo derecho de 0.60 LogMAR al inicio y de 0.59 LogMAR a los 3 meses de seguimiento. Para el ojo izquierdo una media de AVMC de 0.42 LogMAR al inicio y 0.41 LogMAR a los 3 meses de seguimiento. El grupo control presento una AVMC para el ojo derecho de 0.60 LogMAR al inicio manteniéndose sin cambios a los 3 meses de seguimiento. Para el ojo izquierdo se encontró una AVMC de 0.30 LogMAR al inicio y de 0.35 a los 3 meses de seguimiento.

Variable	Media	Desv.Est.	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
AVMC OD Inicio Grupo Tratado	0,604	0,561	0,000	0,280	0,450	0,830	2,000
AVMC OD 3 meses Grupo Tratado	0,594	0,562	0,000	0,280	0,450	0,830	2,000
AVMC OI Inicio Grupo Tratado	0,426	0,344	0,000	0,075	0,450	0,680	0,920
AVMC OI 3 meses Grupo Trata	0,412	0,343	0,000	0,100	0,350	0,800	1,000
AVMV OD Inicio Grupo Control	0,605	0,459	0,000	0,125	0,710	0,980	1,000
AVMC OD 3 meses Grupo Control	0,605	0,459	0,000	0,125	0,710	0,980	1,000
AVMC OI Inicio Grupo Control	0,300	0,245	0,000	0,075	0,300	0,525	0,600
AVMC OI 3 meses Grupo Control	0,355	0,308	0,000	0,055	0,360	0,650	0,700

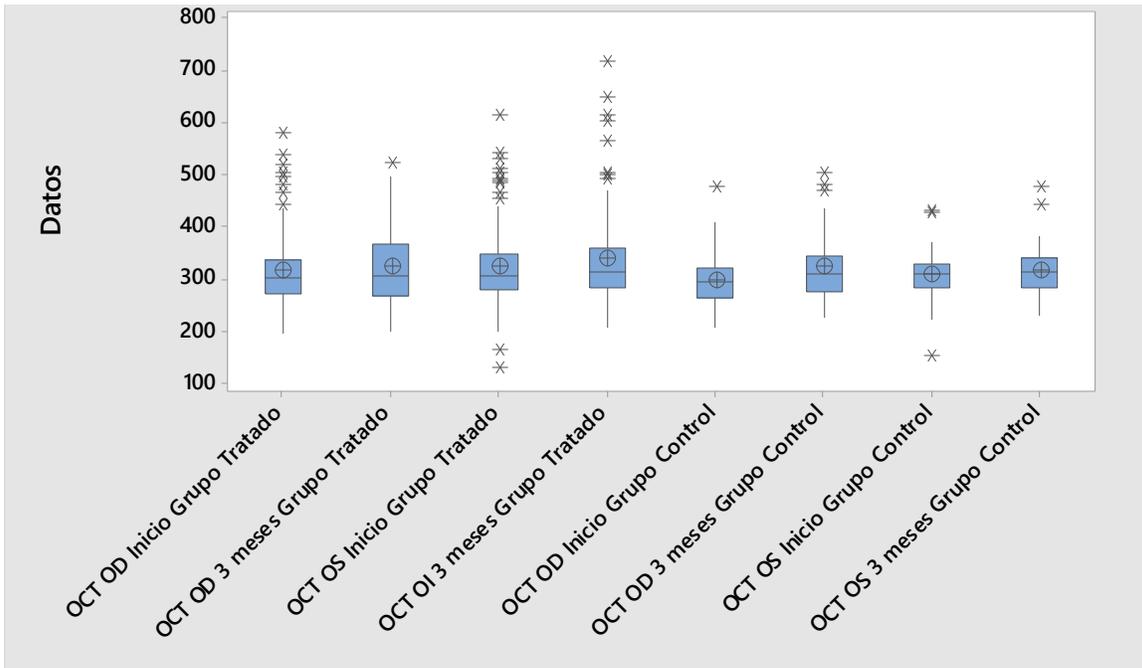
**Tabla 4. Resume la media de AVMC para ambos grupos al inicio y a los 3 meses de seguimiento.**

La toma de PIO se realizó en cada revisión encontrándose cifras normales en todos los pacientes, no encontrándose diferencia entre el inicio del estudio y el seguimiento a 3 meses.

Una parte importante del estudio fue la evaluación de todos los paciente con Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) la cual se realizó al inicio y a los 3 meses del seguimiento. En la Tabla 5 se resume el análisis estadístico del grosor macular para ambos grupos al inicio y a los 3 meses de seguimiento. Se realizó una suma del grosor macular central, y grosor de los 4 cuadrantes de los sectores parafoveal y perifoveolar para obtener los datos. Se encontró en el grupo tratado una media de grosos macular al inicio del estudio de 318.46 micras y a los 3 meses una media de 322.97 micras en el ojo derecho. Para el ojo izquierdo se encontró una media de 325.40 micras al inicio y una media de 341.00 micras a los 3 meses. El grupo control presentó una media de grosor macular para el ojo derecho al inicio de estudio de 298.67 micras y a los 3 meses una media de 322.90 micras. El ojo izquierdo tuvo al inicio una media de 309.78 micras y en la segunda revisión una media de 318.11. Ambos grupos con un aumento de la media de grosor macular. En la grafica de cajas se muestra la distribución y las tendencias de grosor macular al inicio y a los 3 meses para los dos grupos, como puede observarse ambos presentaron aumento de grosor con muchos valores atípicos.

Variable	Media	Desv.Est.	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
OCT OD Inicio Grupo Tratado	318,46	75,09	198,00	271,50	301,50	339,00	578,00
OCT OD 3 meses Grupo Tratado	322,97	74,93	199,00	269,50	309,00	368,50	523,00
OCT OS Inicio Grupo Tratado	325,40	81,71	130,00	282,25	306,50	350,25	614,00
OCT OI 3 meses Grupo Tratado	341,0	95,3	209,0	283,8	315,0	362,3	718,0
OCT OD Inicio Grupo Control	298,67	49,79	207,00	266,25	294,50	323,75	477,00
OCT OD 3 meses Grupo Control	322,9	65,8	228,0	275,3	311,0	346,0	504,0
OCT OS Inicio Grupo Control	309,78	49,59	154,00	283,50	310,00	331,00	431,00
OCT OS 3 meses Grupo Control	318,11	49,55	231,00	284,50	315,00	343,25	477,00

**Tabla 5. Muestra el análisis estadístico del grosor macular al inicio y a los tres meses para los dos grupos**



**Grafica 7. Muestra la distribución del grosor macular al inicio y a los 3 meses de seguimiento para los 2 grupos.**

## 15. Discusión

En el país no hay ningún estudio parecido al que se está realizando y del cual presentamos resultados preliminares. Ingrid U. Scott et al. en el 2014 realizaron la publicación de dos artículos con respecto al tema en Wisconsin EEUU. En su primer trabajo buscaron evaluar la función retiniana mediante perimetría de doble frecuencia que, hipotéticamente, refleja predominantemente la función de la retina interna que es la primera afectada en modelos animales en la progresión de la retinopatía diabética. En el segundo reporte enfocó su búsqueda en el efecto de la Doxiciclina en la función retiniana y progresión, haciendo énfasis en los cambios anatómicos de la retina durante el seguimiento.

En nuestros criterios de inclusión no se limitó la inclusión de pacientes en ciertos niveles de fracción de hemoglobina glicosilada ni agudeza visual. Ingrid U. Scott et al solo incluyeron pacientes con niveles entre 7% y 11 % de hemoglobina A1C y con agudeza visual mejor corregida mejor de 20/100 en su primer reporte y mejor de 20/40 en su segundo reporte. Lo que crea una diferencia en el nivel de afectación de la función retiniana entre los pacientes de nuestro reporte preliminar. Nuestro grupo de pacientes en tratamiento presento desde agudeza visual de 20/20 hasta 20/400 y en el grupo control desde 20/20 hasta 20/200. Los niveles de hemoglobina A1C del grupo tratado fue de 6.34% hasta 13.36% y el grupo control de 6.02% hasta 13.69%.

Ingrid U Scott et al. encontró una mejoría en la sensibilidad foveolar al evaluar con perimetría de doble frecuencia a sus pacientes reportando un aumento de sensibilidad de +1.8 dB en el grupo tratado y una disminución de la sensibilidad de -1.9 dB en el grupo control. No encontró cambios anatómicos ni una mejoría de la agudeza visual significativa. En nuestro estudio buscamos analizar la función retiniana en base a la evaluación de la agudeza visual no corregida y mejor corregida, así como búsqueda en cambios anatómicos maculares que demuestren un influencia en la progresión de la enfermedad. Se tomo en cuenta la función renal evaluando los niveles de Creatinina sérica y proteinuria en examen general de orina.

Le edad de los pacientes del grupo tratado fue ligeramente mayor que el grupo control con una diferencia media de 5 años lo cual no afecta significativamente los resultados de nuestro estudio. Los niveles de glucosa central se encontraron en rangos de 69.0 mg/dL hasta 336 mg/dL con una media de 143 mg/dL en el grupo control lo cual muestra que la mayoría de los pacientes se encontraban con niveles por arriba de 130 mg/dL se considera la medida de corte para un paciente diabético controlado. A los 3 meses la media se mantuvo arriba de 130 mg/dL. Resultados similares se encontraron en el grupo control. Lo cual muestra que la

mayoría de los pacientes se encuentran en descontrol metabólico. Esto se confirma con la evaluación de los niveles de Hemoglobina A1C mostrando una media de 9.21% en el grupo tratado que disminuyó a 8.05% a los 3 meses, siempre manteniéndose arriba de 7%. De los paciente de este grupo solo dos mostraron niveles por debajo de 7% al inicio del estudio, aunque aumento a 3 a los 3 meses de seguimiento. En el grupo control 2 paciente mostraron disminución de los niveles de Hemoglobina A1C, aunque el análisis estadístico mostró una media por arriba de 7% en las dos evaluaciones.

Los niveles de albumina sérica no variaron significativamente tanto en el grupo tratado como el grupo control, por lo que la parecer no hubo modificaciones con el uso de Doxiciclina.

En cuanto a los niveles de Creatinina se entró una ligera disminución de los niveles medios en los dos grupos que no es significativa. El uso de Doxiciclina no afecto la proteinuria en la mayoría de los pacientes, solo 1 presentó disminución de este parámetro y uno presento aumento muy significativo en la proteinuria en el grupo tratado.

La agudeza visual no corregida o mejor correina no presentó mejoría con el uso de Doxiciclina, hubo una disminución muy leve de la media de agudeza visual no corregida y mejor corregida para los dos grupos.

Los niveles de presión intraocular no se modificaron durante el estudio para los dos grupos.

No se encontraron modificaciones anatómicas favorable con el uso de Doxiciclina en el grupo tratado, hallazgos que coinciden con Ingrid U. Scott et al. Incluso se encontró aumento de la media de grosor global de 318.56 micras a 322.97 micras en el grupo tratado para el ojo derecho y de 325.40 micras a 341 micras para el ojo izquierdo. Al igual que el grupo control donde hubo un aumento de la media de grosor macular.

## **16. Conclusión.**

Con los resultados encontrados hasta el momento podemos concluir de manera preliminar que el uso de 50 mg de Doxiciclina vía oral en paciente diabéticos con retinopatía no proliferativa moderada y severa no lleva a una mejoría de la función retiniana al ser evaluada únicamente con la agudeza visual no corregida y mejor agudeza visual corregida. No hay diferencias entre el uso de placebo y Doxiciclina en la mejoría anatómica del grosor macular, pues en los dos grupos hubo un aumento de la media de grosor macular global. No hubo alteración benéfica en los niveles de Creatinina sérica ni en la excreción renal de proteínas.

Es importante continuar con este estudio ya que el tiempo de uso de Doxiciclina ha sido apenas de 3 meses en comparación con estudios anteriores donde el seguimiento fue a un año, además de que se busca obtener una muestra de población mayor que cualquier estudio anterior lo cual llevaría a dilucidar el beneficio de usar Doxiciclina de manera rutinaria en los paciente diabéticos. Son necesarios más estudios que enfoquen la evaluación de la función de la microglia en la retina humana con el uso de este medicamento o realizar estudios con mayor sensibilidad donde se puedan encontrar cambios sutiles en la función retiniana.

## 17. Anexos

### HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



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

México D.F a: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_.

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 los cambios que hay en la función retiniana y en la progresión de la retinopatía diabética en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa moderada y severa después del uso de 50 mg de Doxiciclina vía oral durante un periodo de 6 meses vs el uso de placebo, 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.

Usted es candidato para ingreso a este protocolo de investigación ya que cuenta con el diagnóstico de Retinopatía diabética no proliferativa y requiere tratamiento.

El riesgo por participar en este estudio es mayor al mínimo, los cuales podrían ser: alergia a la doxiciclina, reducción de la agudeza visual, avance en la gravedad de la retinopatía diabética, en cuyo caso, se aplicarán de inmediato las medidas de rescate que incluyen la aplicación de tratamiento laser. 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.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dr. Javier Santiago Cruz, el cual se puede ser localizado en el teléfono: 23430234, Extensión 24043 de esta unidad médica hospitalaria.

Director e investigador Responsable: Dr. Noé Rogelio Méndez Martínez, el cual se puede ser localizado en el teléfono: 23430234, Extensión 24043 de esta unidad médica hospitalaria.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la

Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00  
extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Teléfonos de paciente:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 18. Bibliografía

1. L. Guariguata, D.R. Whiting, I. Hambleton, J. Beagley, U. Linnenkamp, J.E. Shaw. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pr* [Internet]. (2014)[consultado 3 de enero 2015]; 103: 137–149. Disponible en:
  - a. [http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(13\)00385-9/pd](http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(13)00385-9/pd)
2. Abdulrahman A. Alghadyan, MD. Diabetic retinopathy – An update. *Saudi J Ophthal* [Internet]. (2011) [consultado 3 de enero 2015]; 25, 99–111. Disponible en:
  - a. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3729572/>
3. Job G. Godino, Esther M.F. van Sluijs, Stephen Sutton, Simon J. Griffin. Understanding perceived risk of type 2 diabetes in healthy middle-aged adults: A cross-sectional study of associations with modelled risk, clinical risk factors, and psychological factors. *Diabetes Res Clin Pr* [Internet]. (2014)[consultado 3 de enero 2015]; 106: 412–419. Disponible en:
  - a. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4337811/>
4. Ahmed M. Abu El-Asrar, Hani S. Al-Mezaine. Advances in the treatment of diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthal* [Internet]. (2011) [consultado 3 de enero 2015]; 25: 113–122. Disponible en:
  - a. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319453411000063>
5. Stephane Régnier, William Malcolm, Felicity Allen, Jonathan Wright, Vladimir Bezlyak. Efficacy of Anti-VEGF and Laser Photocoagulation in the Treatment of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. (2014) [consultado 3 de enero 2015];9 (7): e102309. Disponible en:
  - a. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0102309>
6. Ron Adelman, Aaron Parnes, Zofia Michalewska, Barbara Parolini, Claude Boscher, Didier Ducournau. Strategy for the Management of Diabetic Macular Edema: The European Vitreo-Retinal Society Macular Edema Study. *Biomed Res Int* [Internet]. (2015) [consultado 10 de enero 2015]; 10: e352487. Disponible en:
  - a. <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/352487/>
7. Thomas W. Gardner, Steven F. Abcouwer, Alistair J. Barber, Gregory R. Jackson. An Integrated Approach to Diabetic Retinopathy Research. *Arch Ophthalmol* [Internet]. (129) [consultado 10 de enero 2015]; 2: 230-235. Disponible en:
  - a. <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=426993>

8. Ingrid U. Scott, Gregory R. Jackson, David A. Quillen, Michael Larsen, Ronald Klein, Jason Liao, et al. Effect of Doxycycline vs Placebo on Retinal Function and Diabetic Retinopathy Progression in Patients With Severe Nonproliferative or Non-High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. (2014) [consultado 10 de enero 2015];132(5):535-543. Disponible en:
  - a. <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1883693>
  
9. Chanhung Z. Lee, Bin Xu, Tomoki Hashimoto, Charles E. McCulloch, Guo-Yuan Y, William L. Young. Doxycycline Suppresses Cerebral Matrix Metalloproteinase-9 and Angiogenesis Induced by Focal Hyperstimulation of Vascular Endothelial Growth Factor in a Mouse Model. *Stroke. Am Heart J*[Internet]. (2004) [consultado 10 de enero 2015]; 35: 1715-1719. Disponible en:
  - a. <http://stroke.ahajournals.org/content/35/7/1715.full.pdf>
  
10. Xuemei Zhu, Yujing Bai, Wenzhen Yu, Chungting Pan, Enzhong Jin, Dan Song, et al. The Effects of Pleiotrophin in Proliferative Diabetic Retinopathy. *PLoS ONE* [Internet]. (2015) [consultado 10 de enero 2015]; 10(1): e0115523. Disponible en:
  - a. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0115523>
  
11. Constance A. Cox, Juan Amaral, Rita Salloum, Liliana Guedez, Ted W. Reid, Cindy Jaworski, et al. Doxycycline's Effect on Ocular Angiogenesis: An In Vivo Analysis. *Am Acad Ophthalmol* [Internet]. (2010) [consultado 10 de enero 2015];117(9): 1782–1791. Disponible en:
  - a. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2934900/>
  
12. *Sonia Samtani, Juan Amaral, Maria M. Campos, Robert N. Fariss, S. Patricia Becerra.* Doxycycline-Mediated Inhibition of Choroidal Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. (2009) [consultado 11 de enero 2015]; 50 (11): 5098-5106. Disponible en:
  - a. <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2164693>
  
13. Wenru Su, Zhanrong Li, Fan Li, Xiaoqing Chen, Qian Wan, Dan Liang. Doxycycline-Mediated Inhibition of Corneal Angiogenesis: An MMP-Independent Mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. (2013)[consultado 11 de enero 2015]; 54 (1): 7083-7088. Disponible en:
  - a. <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2189634>
  
14. Won Ho Kim, Young-Guk Ko, Ki Woon Kang, Jung-Sun Kim, Byung-Keuk Kim, Donghoon Choi, et al. Effects of Combination Therapy with Celecoxib and Doxycycline on Neointimal Hyperplasia and Inflammatory Biomarkers in Coronary Artery Disease Patients Treated with Bare Metal Stents. *Yonsei Med J* [Internet]. (2012) [consultado 11 de enero 2015]; 53(1):68-75. Disponible en:
  - a. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3250318/>

15. Azam Maradni, Alireza Khoshnevisan, Seyed Hamzeh Mousavi, Seyed Hasan Emamirazavi, Abbas Noruzijavidan. Role of matrix metalloproteinases (MMPs) and MMP inhibitors on intracranial aneurysms: a review article. *Med J Islamic Republic of Iran* [Internet]. (2013) [consultado 11 de enero 2015]; 27(4):249-254. Disponible en:
  - a. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011417/>
16. Ofer Fainaru, Irit Adini, Ofra Benny, Lauren Bazinet, Elke Pravda, Robert D'Amato, et al. Doxycycline induces membrane expression of VEcadherin on endothelial cells and prevents vascular hyperpermeability. *FASEB J* [Internet]. (2008) [consultado 17 de enero 2015]; 22:3728–3735. Disponible en:
  - a. <http://www.fasebj.org/content/22/10/3728.full.pdf+html>
17. Wenru Su, Zhanrong Li, Yongping Li, Miaoli Lin, Lin Yao, Yi Liu, et al. Doxycycline Enhances the Inhibitory Effects of Bevacizumab on Corneal Neovascularization and Prevents Its Side Effects. *Inves Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. (2011) [consultado el 17 de enero 2015]; 52(12): 9108-9115. Disponible en:
  - a. <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2187620>
18. Leo C. Ginns, David H. Robert, Eugene J. Mark, John L. Brusck, Jennifer J. Marler. Pulmonary Capillary Hemangiomas With Atypical Endotheliomatosis, Successful Antiangiogenic Therapy With Doxycycline. *CHEST* [Internet]. (2003); 114(5):2017-2022. Disponible en:
  - a. <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1082003>
19. Paul M. Beringer, Heather Owens, Albert Nguyen, Debbie Benitez, Adupa Rao, David Z. D'Argenio. Pharmacokinetics of Doxycycline in Adults with Cystic Fibrosis. *Antimicrob Agents Ch* [Internet]. (2012) [consultado 17 de enero 2015]; 56:70–74. Disponible en:
  - a. <http://aac.asm.org/content/56/1/70.full.pdf>
20. Steven P. Engebretson, Judith Hey-Hadavi. Sub-antimicrobial Doxycycline for Periodontitis Reduces Hemoglobin A1c in Subjects with Type 2 Diabetes: a Pilot Study. *Pharmacol Res* [Internet]. (2011) [consultado 17 de enero 2015]; 64(6): 624–629. Disponible en:
  - a. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3195946/>