



## **Universidad Nacional Autónoma de México**

### **Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud.**

**Campo de Conocimiento: Ciencias de la Salud**

**Campo disciplinario: Epidemiología**

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital General de Zona No.1 del IMSS Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro.

### **TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRIA EN CIENCIAS  
CIENCIAS**

### **PRESENTA:**

**Abril Rebolledo Castillejos**

### **TUTOR:**

**DR. Jorge Escobedo de la Peña**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Ciudad Universitaria. México, D.F. Noviembre 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# Índice

---

Marco teórico	8
1.1 Complicaciones de la diabetes mellitus	9
1.2 Retinopatía diabética	9
1.2.1 Patogenia de la retinopatía diabética	10
1.2.2 RDNP	12
1.2.3 RDP	12
1.2.4 Edema Macular	13
1.3 Diagnóstico de retinopatía	14
1.4 Factores de riesgo	16
1.5 Prevalencia de retinopatía diabética	17
1.6 Inflamación	18
1.7 Definición de moléculas de inflamación	20
1.8. Estudios de asociación de inflamación con retinopatía Diabética	24
2. Planteamiento del problema	22
4. Justificación	26
3. Pregunta de investigación	24
4. Objetivos	28
5. Hipótesis	29

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

6. Metodología 25

6.1 Tamaño de muestra 30

6.2 Criterios de selección 31

6.3 Operacionalización de variables 32

7. Descripción general del estudio 38

8. Análisis estadístico 40

9. Recursos 41

10. Financiamiento 38

11. Aspectos éticos 44

12. Resultados 46

13. Discusión 61

14. Conclusiones 65

15. Cronograma de actividades 67

16. Referencias bibliográficas 68

17. Anexos 76



**Cuadro 8.** Características demográficas de la población. Total y por grupo con método de fluorangiografía. (Continuación) 50.

**Cuadro 9.** Características bioquímicas de la población total y por grupos con método de oftalmoscopia indirecta 52

**Cuadro 10.** Características bioquímicas de la población total y por grupos con método de fluorangiografía 53.

**Cuadro 11.** Características Bioquímicas de acuerdo a criterios de la ADA con método de oftalmoscopia indirecta 53.

**Cuadro 12.** Características Bioquímicas de acuerdo a criterios de la ADA con método de fluorangiografía 54.

**Cuadro 13.** Concentraciones de marcadores de inflamación por grupo con método de oftalmoscopia indirecta 55

**Cuadro 14.** Concentraciones de marcadores de inflamación por grupo con método de fluorangiografía 56

**Cuadro 15.** Estimación del riesgo de los marcadores de inflamación por grupo con método de oftalmoscopia indirecta 57

**Cuadro 16.** Estimación del riesgo de los marcadores de inflamación por grupo con método de fluorangiografía. 58

**Cuadro 17.** Análisis multivarado con método de oftalmoscopia indirecta ...59

**Cuadro 18.** Análisis multivarado con método de fluorangiografía 60

## Resumen

---

La retinopatía diabética (RD) es un proceso patológico degenerativo por daño microvascular de la diabetes mellitus (DM). Es la principal causa de ceguera y debilidad visual irreversible. En sus etapas iniciales causa poca sintomatología, las lesiones son visibles hasta un 30% en el momento del diagnóstico. Diversos estudios que sugieren una asociación de los factores inflamatorios como: interleucina 2 (IL-2), factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), IL-4, IL-10, Molécula de adhesión celular (ICAM), Proteína C Reactiva (PCR), IL-6, Interferón gama (IFN $\gamma$ ), resistina, Molécula de adhesión vascular (VCAM), E-Selectina con RD. La relación entre retinopatía e inflamación se ha estudiado comparando la presencia o ausencia de RD; sin embargo es importante establecer si existe diferencia entre grupos con retinopatía y sin ella.

**OBJETIVOS GENERALES:** Estimar la prevalencia de RD en pacientes con DT2 y la fuerza de asociación de los marcadores de inflamación IFN $\gamma$ , IL-6, IL-10, resistina, VCAM, ICAM y E-Selectina en pacientes con RD.

**METODOLOGÍA:** Estudio transversal en 329 pacientes con DM del primer nivel de atención de las unidades de medicina familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Mediciones: RD: Oftalmoscopia indirecta y Fluorangiografía. Moléculas de inflamación: ELISA método indirecto.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 329 pacientes la valoración el fondo de ojo se realizó con el método de oftalmoscopia indirecta. La presencia de retinopatía fue de 25% subclasificada como: Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP) Leve 13.1%, RDNP Moderada 8.5% , RDNP severa 1.5% y RDP 1.5% .La prevalencia fue altamente correlacionada con el tiempo de evolución con diabetes, glucosa en ayuno y HbA1c. IL6 e IL10 se asocian con RD. También se les realizo a 268 pacientes la valoración de fondo de ojo con el método de fluorangiografía. La

prevalencia fue del 48% subclasificada como: Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP) Leve 40%, RDNP Moderada 15.3% RDNP severa 4.1% y RDP 2.2% en la cual también se encontró relación de retinopatía diagnosticada por fluorangiografía con glucosa en ayuno, HbA1c y tiempo de evolución. Sin embargo no se encontró asociación con ningún marcador de inflamación.

**Conclusiones:** La prevalencia de RD es alta en esta población y la fluorangiografía puede detectar las primeras etapas de retinopatía. Parece que los marcadores inflamatorios se asocian únicamente con retinopatía clínicamente evidente diagnosticada por oftalmoscopia indirecta. Nuestro estudio apoya la contribución de la falta de control metabólico en la ocurrencia de RD y el aumento del riesgo con duración de la enfermedad. Nuestros resultados pueden tener implicación para prevención y tratamiento de retinopatía diabética.

**Palabras clave:** Retinopatía diabética, prevalencia, inflamación.

# 1. Antecedentes

---

## Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) es un síndrome caracterizado por trastornos metabólicos generalizados por hiperglucemia crónica, debido a la resistencia insulínica ó una disfunción secretora de las células beta pancreática.<sup>1</sup>

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) desde el año 2011 estableció los siguientes criterios diagnósticos de DM2:

1. Glucemia en ayunas  $\geq$  126 mg / dl (7,0 mmol / l) con 8 hrs de ayuno.
2. Glucemia plasmática  $\geq$  200 mg / dl (11,1 mmol / l) a las 2 horas de la toma de glucosa con la ingesta de 75g de glucosa anhidra).
3. Síntomas clásicos de hiperglucemia con una glucosa plasmática al azar  $\geq$  200mg / dl (11,1 mmol / l)
4. HbA1C  $\geq$  6,5%.<sup>2</sup>

La DM es un problema de salud pública mundial. Casi 189 millones de personas en todo el mundo eran pacientes con diabetes en 2003 y, para 2005, se estimaba un aumento a 324 millones, cifra que aumentará a 552 millones en el año 2030, siendo factores que determinan la incidencia creciente el aumento poblacional, herencia, envejecimiento, mayor expectativa de vida, malos hábitos alimenticios y sedentarismo.<sup>3</sup>

México ocupa actualmente el sexto lugar mundial en la prevalencia de DM. La prevalencia de DM por diagnóstico médico previo en adultos mayores de 20

años en México, se ha incrementado de 4.6% en 1993, 15.8% en 2000 a 17% en 2006. El impacto de esta enfermedad no sólo es en la mortalidad sino de manera muy importante en la morbilidad y en la calidad de vida, representando una enorme carga tanto para el individuo y su familia como para el sistema de salud y la sociedad en general.<sup>4</sup>

### **1.1 Complicaciones de la DM**

La DM y sus complicaciones son extremadamente graves para la salud y la economía de los países en todo el mundo.

Se estima un costo anual de la DM y sus complicaciones en el mundo de 465,000,000,000,000 USD. Incrementa la mortalidad por la aparición de complicaciones vasculares que acortan la esperanza de vida de quienes la padecen, así como aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares 2 ó 3 veces más que en la población no diabética<sup>4, 5</sup> Existen otras complicaciones generadas por esta enfermedad, entre las más conocidas se encuentran la nefropatía, neuropatía y retinopatía.<sup>6</sup>

La complicación microangiopática más frecuente hasta en un 40% de todos los afectados de DM2, provocando 25 veces ceguera entre las personas de 30-69 años y debilidad visual en población económicamente activa.<sup>7</sup>

### **1.2 Retinopatía Diabética**

La retinopatía diabética (RD) es la más común de las complicaciones oftalmológicas y es la primera causa de ceguera en países desarrollados.<sup>8</sup> En sus etapas iniciales causa poca sintomatología, las lesiones son visibles hasta un 30% en el momento del diagnóstico, lo que significa que la enfermedad ha evolucionado varios años sin ser diagnosticada.<sup>9, 10.</sup>

Tiene por lo general un curso progresivo, aunque en sus primeras fases, ciertas lesiones pueden remitir de forma espontánea. La retinopatía severa produce pérdida significativa de la visión.<sup>11</sup>

### **1.2.1 Patogenia**

La RD es una microangiopatía que afecta a los pequeños vasos retinianos: arteriolas, capilares y vénulas precapilares retinianas. Los vasos más grandes retinianos también pueden verse afectados. El daño endotelial es uno de los factores más importantes en el desarrollo de la enfermedad y a este nivel se van a desarrollar los acontecimientos de activación de receptores que desencadenan la proliferación vascular y el aumento de la permeabilidad de la membrana. El daño empieza con una alteración endotelial del vaso, como resultado se demuestra una impotencia del endotelio para ejercer sus funciones vasomotoras. Se produce después un aumento de la permeabilidad vascular y en estadios más avanzados se inician fenómenos vaso proliferativos que determinan acontecimientos oclusivos.

Los efectos de la hiperglucemia sobre el tejido microvascular en la RD, van a incluir el aumento de flujo a través de la vía de los polioles, la generación de los productos finales de la glucosilación avanzada, la producción de radicales libres y la activación de la vía de la Proteinquinasa C (PKC). Las personas con DM e hiperglucemia crónica acumulan estos productos en las células que no requieren insulina para captarla. Cuando se sobrepasa la capacidad de la vía glucolítica y de las pentosas, el exceso de glucosa se metaboliza por la vía de los polioles, vía del sorbitol, donde actúan dos enzimas; la aldolasa reductasa y la sorbitol deshidrogenasa.<sup>12</sup>

El aumento del sorbitol favorece un movimiento osmótico provocando edema intracelular, además se produce una alteración en el balance de iones con acúmulo de sodio (Na) intracelular, por disminución en la actividad en la bomba de la ATP-asa. La alteración osmótica inducida por esta vía hace que en la célula lesionada se altere la permeabilidad y el balance electrolítico (salida de potasio y entrada de sodio) originando un aumento de la hipoxia tisular. La PKC tiene once isoformas, nueve de estas isoformas son activadas por el segundo mensajero lipídico diacilglicerol (DAG), que es un activador fisiológico de la PKC. La activación de la isoforma beta, se ha implicado en la patogenia de las manifestaciones tempranas y tardías de la RD. Además su activación puede inducir el aumento de citocinas, incluidos los factores vasoactivos como el factor transformador de crecimiento y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factores implicados en el desarrollo de la neovascularización en los estadios proliferativos.<sup>13</sup>

En la persona con DM2, también se observa una serie de cambios anatómicos, como alteraciones en la membrana basal capilar y pérdida de pericitos con aumento de la permeabilidad y elasticidad.<sup>14</sup>

## **Clasificación**

La RD se puede clasificar en una etapa temprana o Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP) y una más avanzada o Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP). La RDNP se subdivide a su vez en leve, moderada, y severa. La RDP se subdivide en temprana, de alto riesgo y avanzada. El Edema Macular (EM) es un evento que puede suceder en cualquier momento de la progresión de la Retinopatía Diabética.<sup>15</sup>

### **1.2.2 Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP)**

Los cambios que se producen en la RDNP están limitados a la retina. Los elementos característicos que se pueden apreciar en el examen oftalmoscópico consiste en la aparición de microangioneurismas, pequeñas hemorragias intraretinianas y exudados. En esta primera fase la reducción de la agudeza visual puede ser moderada o nula, excepto cuando aparece edema de la mácula o los exudados y las hemorragias aparecen en esta localización. A mayor número de hemorragias intraretiniales, aparición de dilataciones venosas o de anomalías intraretiniales microvasculares, la RDNP aumenta en su severidad y empeora en su pronóstico. Los pacientes con RDNP severa tienen un 45% de posibilidades de progresar a RDP de alto riesgo en un año.<sup>16</sup>

### **1.2.3 Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP)**

La isquemia progresiva que se produce en la RD, debido al cierre capilar, tiene como consecuencia la formación de vasos retínales de neoformación o neovasos, los cuales, junto a un tejido fibroso que los acompaña, proliferan más allá de la retina. Es lo que se denomina proliferación extraretinal. La aparición de estos neovasos es lo que define a la RDP. Los neovasos se observan con mayor frecuencia en el nervio óptico o cercano a las arcadas vasculares, pero se pueden encontrar en cualquier parte del fondo de ojo. La progresión de la neovascularización aumenta el riesgo de hemorragias preretinales o vítreas. En etapas más avanzadas, esta proliferación fibrovascular, que se ha anclado en el humor vítreo, puede traccionar la retina produciendo un desprendimiento de retina o el rompimiento en los puntos de adherencia a ésta (desgarro retinal), ocasionando un desprendimiento de retina regmatógeno. También pueden producirse desprendimientos de retina combinados en que coexisten ambos

mecanismos. La presencia de un desprendimiento de retina crónico en un paciente con RDP es un factor de riesgo para la neovascularización iridiana y para el glaucoma neovascular secundario, cuyo pronóstico es muy sombrío. La RDP evoluciona en tres etapas de menor a mayor severidad: temprana, de alto riesgo y avanzada. Esto está dado por la ubicación y extensión de los neovasos, la presencia o ausencia de hemorragia vítrea y la presencia o ausencia de desprendimiento de retina con compromiso foveal.<sup>17</sup>

La retinopatía proliferativa ocurre cuando nuevos vasos sanguíneos avanzan más allá de la estructura intraretiniana, ocasionando daño retiniano, edema macular, hemorragia vítrea y neovascularización, entre otras complicaciones.<sup>11</sup> El edema macular es la principal causa de déficit visual en DM2, y está causado por la ruptura de la barrera hematorretiniana.<sup>18</sup>

#### **1.2.4 Edema Macular**

El edema retinal que compromete la mácula es una consecuencia importante de la alteración de la permeabilidad vascular que ocurre en la RD y se conoce como Edema Macular. El EM es la causa más común de pérdida de visión en los pacientes diabéticos. Para su diagnóstico es esencial el uso de lentes especiales que permiten la evaluación estereoscópica de la retina y con los cuales se puede observar la presencia de engrosamiento retinal (edema), así como la cercanía de éste a la fovea (ubicación).<sup>19</sup> La presencia y ubicación de exudados céreos es un elemento importante para el diagnóstico, ya que traduce filtración capilar. Aun cuando el diagnóstico del Edema Macular es clínico, la angiografía con fluoresceína es un examen que nos permite apreciar la filtración capilar que se produce en la RD pero no para diagnóstico de EM. Según esta filtración se clasifica el edema macular en Focal o Difuso. El Edema Macular Focal es aquel

que se produce por la filtración de uno, o de algunos escasos microaneurismas o lesiones capilares, fácilmente identificables.<sup>20</sup> El Edema Macular Difuso, es aquel que se produce por una capilaropatía más extensa, a menudo distribuida en forma dispersa en el área macular, dando una imagen de filtración difusa, que no permite individualizar el o los orígenes de la filtración, éste se asocia a menudo con la producción de quistes retinales a nivel de la Mácula (Edema Macular Quístico). Por otro lado, el cierre de capilares retinales en esta misma área, puede producir isquemia macular, lo que se conoce como Maculopatía Isquémica, la que también produce pérdida de visión. En algunos casos, pueden presentarse simultáneamente el Edema Macular y la Maculopatía Isquémica.<sup>21, 16</sup>

### **1.3 Diagnóstico**

#### **Métodos de detección:**

El diagnóstico de retinopatía diabética se establece con los hallazgos de exploración oftalmológica, se debe realizar una exploración adecuada de fondo de ojo por oftalmoscopia bajo dilatación de pupila, siendo la fluorangiografía de retina una prueba específica y sensible que permite hacer un diagnóstico preciso de la isquemia, neovascularización y aumento de la permeabilidad. Los principios básicos de la angiografía con fluoresceína se basan en la comprensión de la luminancia y de la fluorescencia. El colorante utilizado es la fluoresceína sódica, que es un hidrocarburo cristalino de color rojo anaranjado de bajo peso molecular. Este difunde con rapidez por la mayoría de los fluidos corporales y a través de la coriocapilar. El colorante absorbe la luz en el rango azul de longitudes de onda con un pico entre los 465 a 490nm y emite la luz entre los 500 y 600nm. Pese a que los espectros de emisión y absorción están bastante próximos, solo es posible detectar las sustancias fluorescentes si se emplean los filtros de excitación y absorción adecuados.

**Coroidea** (pre-arterial): se produce 8 a 12 segundos después de la administración del contraste.

1. **Arterial**: se observa el llenado de las arterias y la continuación del llenado coroideo.
2. **Arteriovenosa** (capilar): muestra el llenado completo de las arterias y de los capilares, así como un flujo temprano laminar hacia las venas. El llenado coroideo continúa y la fluorescencia de fondo se incrementa a medida que sigue el flujo desde los capilares de la coroides hacia el espacio extravascular.
3. **Venosa**: en la fase **precoz** se observa el llenado de las arterias y capilares completo así como el flujo venoso laminar marcado. La fase **media** muestra el llenado de las venas casi completo. En la fase **tardía** se observa el llenado venoso completo con una concentración reducida de contraste en las arterias.
4. **Tardía** (eliminación): muestra los efectos de la recirculación, la dilución y la eliminación del contraste.

El concepto más importante de la RD es que cursa asintomática durante años y que cuando produce disminución visual está en etapa avanzada y no es posible ya recuperar la agudeza normal, por lo cual es fundamental el tratamiento intensivo de los factores modificadores de su historia natural en forma oportuna. Es obligado realizar examen oftalmológico a todos los pacientes con DM 2 desde el diagnóstico, ya que entre 15 y 20% de los pacientes tienen la complicación. Aunque la frecuencia de las evaluaciones subsecuentes ha sido controvertida, se acepta que sea cada año tanto en DM 1 y 2.<sup>22</sup>

## 1.4 Factores de riesgo

El tiempo de duración de la DM2 es el principal factor de riesgo, estando la aparición de la RD estrechamente relacionada a éste.<sup>23</sup> Después de 15 años el 77.8% de los pacientes con DM2, padecen algún grado de RD. El control metabólico es de crucial importancia para prevenir la aparición o disminuir la progresión de la RD. El control intensivo de la glucemia reduce el riesgo de desarrollar RD en un 76%, y retarda su progresión en un 54%.<sup>14, 18</sup>

La obesidad es otro factor de riesgo estudiado por su importancia para el desarrollo de DM2 <sup>24</sup> y por lo tanto de RD; la hiperlipidemia que está asociada con la presencia y severidad de exudados céreos en la RDNP, y con el Edema Macular Diabético. La corrección de las dislipidemias disminuye el riesgo de pérdida de agudeza visual, así mismo la hipertensión arterial está asociada a mayor riesgo de progresión del Edema Macular y de la RD en general, cuando no está controlada en forma crónica.<sup>25, 26</sup>

## 1.5 Prevalencia de Retinopatía Diabética

En E.U.A la retinopatía diabética es la principal causa de ceguera entre adultos de 20-74 años de edad, en 1995 el gasto catastrófico fue aproximadamente \$500 millones anuales.<sup>27</sup> Zhang y colaboradores realizaron un estudio transversal con una muestra representativa de 1006 adultos mayores de 40 años, la prevalencia durante el 2005-2008 fue de 28.5%, encontraron mayor frecuencia en hombres (31.6%) respecto a las mujeres (25.7%).<sup>28</sup>

Villalpando y colaboradores en 1997 realizaron un estudio transversal comparando la prevalencia de retinopatía diabética en mexicanos de bajos ingresos en la Ciudad de México, en México-americanos de San Antonio, Texas, con una muestra total de 414 pacientes, 204 en San Antonio y 210 en la Ciudad

de México. Obtuvieron resultados de retinopatía diabética no proliferativa temprana en 37 pacientes (17,6%) en la Ciudad de México y 39 pacientes (19,1%) en San Antonio, en donde la Retinopatía Diabética no proliferativa de moderada a grave fue significativamente más alta ya que encontraron en 55 pacientes (26,2%) en México y 37 (18,1%) en San Antonio y la retinopatía diabética proliferativa se encontró en 12 pacientes (5,7%) en la ciudad de México y 7 (3,4%) en San Antonio.<sup>29,30</sup> En el Instituto Mexicano del Seguro Social, la diabetes mellitus es una de las principales causas de consulta externa y desde hace varias décadas ocupa los primeros lugares en las estadísticas de mortalidad general, con una tendencia ascendente en los últimos 20 años.<sup>31</sup>

### **Cuadro 1. Estudios de prevalencia de retinopatía diabética.**

<b>AUTOR(AÑO)</b>	<b>PAIS</b>	<b>N</b>	<b>GRUPOS COMPARADOS</b>	<b>PREVALENCIA</b>
Zhang y col. (2005-2008)	E.U.A	1006	DM2	28.50%
Villalpando y col. (2007)	México	414	Mexicanos de bajos ingresos en la Ciudad de México respecto a México-americanos de San Antonio, Texas.	RDNP temprana 17,6% México vs 19,1% San Antonio RDNP moderada-grave 26.2% México vs 18.1% San Antonio RDP 5.7% México vs 3.4% S.A
Prado y col (2009)	México	13670	DM1, DM2	29% sin RD, 71% RDNP 63% RDP 16% edema

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

				macular.
Al- Ansari SA y col.(2009)	Canadá	139	DM2	RDNP 35.2%, RDP 39.6%.
Zhang HX y col. (2009)	China	1300	DM2	RD 19.9%,RD leve 12%, RD moderada-severa 12%, RDNP 2.3%, RDP 0.5%
Fung MM (2011)	Honk Kong	1058	DM2	Los que no habían hecho un examen ocular desde el diagnóstico de su DM2 tenían más probabilidades de tener retinopatía que amenaza la vista de aquellos que tenían una evaluación de retina (2,6 frente a 0,6 por ciento, (p = 0,04).

## 1.6 Inflamación

La DM se caracteriza por la activación continua y crónica de diversas células del sistema inmunológico innato, principalmente monocitos, macrófagos y neutrófilos, que conduce a la producción de especies reactivas de oxígeno y de citocinas pro inflamatorias, estas se elevan incluso antes de la manifestación clínica de la diabetes. En un estudio prospectivo se encontró que las cantidades elevadas de IL-6 y PCR circulantes son factores de riesgo para el desarrollo de diabetes. En la diabetes se presenta una acumulación acelerada de productos de glicación

avanzada (AGE) que está muy relacionada con la hiperglucemia sostenida por la resistencia periférica a la insulina, y se incrementa cuando se ingieren grasas y proteínas que llevan a lipoperoxidación de ácido araquidónico.<sup>32</sup>

La función de leucocitos polimorfonucleares y linfocitos se deprimen en pacientes diabéticos, en especial cuando presentan acidosis; la adherencia de leucocitos, quimiotaxis, fagocitosis y el sistema antioxidante con actividad bactericida se encuentran alterados; los datos clínicos de la actividad humoral son limitados.<sup>33</sup>

En las infecciones bacterianas existe activación de macrófagos que producen citocinas como TNF- $\alpha$  IL-1 beta, las cuales a su vez, desencadenan la producción de otras citocinas: IL-2, IL-3, IL-4, IL-6 e IL-10, que a su vez produce IFN .<sup>34</sup>

En el 2008 Lee y colaboradores evaluaron la utilidad de los niveles de citocinas en sangre periférica en 74 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin RD (n=28) y con RD (n=46) en la cual se observó una mayor elevación en los pacientes con RD vs a los que no tenían la complicación, glucosa sérica (p=0,005), colesterol total (p=0,029), respecto a los marcadores de inflamación IL-6 ,IL-8 Y TNF- $\alpha$  se encontraron superiores en los pacientes diabéticos con RDP en comparación con RDNP. El aumento de niveles de IL-10 se relaciona con un menor riesgo en RD en los pacientes con diabetes mellitus.<sup>35</sup>

Se han realizado estudios para demostrar la expresión de ICAM-1y VCAM-1.En el 2007 Khalfaoui y colaboradores estudiaron en 40 pacientes con y sin RD, los cuales fueron sometidos al examen oftalmológico incluyendo fondo de ojo y angiografía retinal, ICAM-1 y VCAM-1 se encuentran en las células epiteliales vasculares y en las células del estroma. En las cuales se encontró un aumento estadísticamente significativo en la expresión inmunohistoquímica de estas

proteínas con y sin retinopatía diabética, lo que refleja por una parte la naturaleza inflamatoria y sugiere un posible papel de estos mediadores en la patogénesis de la microangiopatía diabética.<sup>36</sup>

Mroczek-j y colaboradores en el año 2009 demostraron la influencia del control de DM2 en el daño de retina endotelial y el aumento de las concentraciones de ICAM-1, VCAM-1 y E-Selectina en 19 pacientes con retinopatía diabética y 15 pacientes que se sometieron a vitrectomía por otras razones, se observó un aumento significativo al daño local y sistémico para el endotelio y la presencia de retinopatía sugieren que la adhesión celular y neovascularización puede estar vinculados en este proceso.<sup>37</sup>

## Cuadro 2. Definición de las moléculas de inflamación

<b>Citocina (Extravascular)</b>	<b>Definición</b>	<b>Efectos en el organismo</b>
<b>IFN <math>\gamma</math></b>	Secretada por células natural Killer en la respuesta inmunitaria y por linfocitos T.	Participa en la regulación de la respuesta inmune e inflamatoria.
<b>IL-6</b>	Citocina que estimula el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos B.	Regulador importante de la síntesis hepática de proteínas de fase aguda. Relacionado con DM2. Induce la resistencia de insulina celular en hepatocitos, obesidad, infarto al miocardio.
<b>IL-10</b>	Citocina producida	Es una de las

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

	por linfocitos T, linfocitos B y macrófagos	principales inhibidoras de la síntesis de citocinas, disminuye la función de los macrófagos.
<b>RESISTINA</b>	Hormona polipéptica, secretada por las células grasas en el tejido adiposo.	Inhibe la capacidad de la insulina para estimular la captación de glucosa celular.

<b>Moléculas de adhesión (Intravascular)</b>	<b>Definición</b>	<b>Efectos en el organismo</b>
<b>ICAM -1</b>	Ligando de la superficie celular implicada en la adhesión de leucocitos y la inflamación.	Se requiere para la migración de neutrófilos en el tejido inflamado.
<b>VCAM-1</b>	Citoquinas inducidas por la adhesión celular, molécula presente en las células endoteliales activados, macrófagos.	Es importante para el reclutamiento de leucocitos a los sitios de inflamación.
<b>E-SELECTINA</b>	Molécula de adhesión celular y la adhesión de la memoria de las células T.	Facilita la fase temprana de adhesión a los PMN a la célula endotelial, constituyendo un marcador sérico temprano de las respuestas inflamatorias.

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

### CUADRO 3. ASOCIACIONES ENCONTRADAS CON MARCADORES DE INFLAMACIÓN

<b>Autor (año)</b>	<b>n</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Grupos comparados</b>	<b>Marcadores estudiados</b>	<b>Asociaciones encontradas</b>
Khalfaoui y Col (2007)	40	transversal	-Sanos -Retinopatía Diabética	VCAM-1 ICAM-1	Mayor elevación de ICAM-1 y VCAM-1 en RD
Mroczek-j y Col (2009)	34	Transversal	-Sanos. -Retinopatía Diabética	VCAM-1 ICAM-1 E-SELECTINA	VCAM-1, ICAM-1 Y E-SELECTINA se elevaron en RD respecto a los controles. El aumento de VCAM-1 se correlaciono con la concentración de HbA1c.
Lee y Col (2008)	74	Transversal	-Sanos -Retinopatía Diabética	IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa, glucosa sérica, Colesterol Total.	Elevación en todo en pacientes con RD con respecto a los sanos. El aumento de IL-10 se relaciono con un menor riesgo en RD .IL-6, TNF-alfa aumento significativo en relación a IL-8, IL-10.
Boulbou MS y col (2004)	47	casos y controles	Subgrupos: 13 sin RD, 34 con RD vs 22 controles.	VCAM, ICAM, E-SELECTINA.	E-Selectina significativamente elevado en los subgrupo en comparación al control (p=<0,01). La progresión de RD no se asocio con moléculas de adhesión solubles en los niveles. duración de diabetes y micro albuminuria fueron significativos p=<0,01
Koleva - Georgieva DN y col. (2011)	77	Prospectivo longitudinal (cohorte)	38 sanos,39 DM2	IL-1b, IL-6, TNF-alfa y VEGF.	Pacientes con DM2 significativamente más altos en IL-1b (p = 0,01), IL-6 (p = 0,029) y niveles elevados de TNF-alfa y VEGF en comparación

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

					con los pacientes sanos.
Mocan MC y col. (2006)	16	Casos y controles.	8 con RDP vs 8 sin RD.	IL-6	IL-6 P (0,001) significativamente estadístico en pacientes con RDP.
Taoufik Khalfaoui y col. (2007)	53	Transversal	DM2 sin RD vs DM2 con RD	VCAM,ICAM	ICAM y VCAM muestran un aumento estadísticamente significativo P(0,001)
Nowak M y col. (2008)	115	Casos y controles.	40 con DM1 y 75 sin RD	VCAM-1, ICAM-1, ELAM-1	ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 P <0,05.

## 2. Planteamiento del problema

---

La DM es un problema de salud pública mundial y de alta prioridad en México. Existen complicaciones sistémicas, siendo la retinopatía diabética la principal causa de ceguera y debilidad visual irreversible.

Las complicaciones microvasculares de la DM 2 se vuelven más prevalentes con el tiempo de diagnóstico, la edad, la obesidad, el sedentarismo, y los antecedentes de diabetes familiares, por lo tanto es importante la atención oftalmológica temprana, previniendo sus devastadoras consecuencias.

Debido al alta prevalencia de la DM, las complicaciones representan un problema de salud en México existen inconsistencias sobre la prevalencia de RD, donde los datos son controversiales dependiendo el método empleado, además de los estudios que la han documentado no hacen distinción sobre el tipo de Diabetes.

Un requisito esencial para el diseño de estas nuevas terapias es un conocimiento profundo de los mecanismos que vinculan el daño tisular. En los estudios realizados con moléculas de inflamación como IFN , Resistina, IL-6, IL-10, VCAM, ICAM, E- Selectina se han encontrado asociaciones y la prevalencia de retinopatía diabética en los diferentes países ha sido de un alto porcentaje principalmente en el grado de no proliferación en sus diferentes etapas, ya que los pacientes diabéticos no presentan síntomas y consideran esta pérdida de visión asociada a la edad, en consecuencia, en el momento de ser diagnosticados, la complicación ya ha avanzado un 30%.

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

La detección oportuna en las complicaciones permite tomar acciones oportunas para el control y tratamiento en el paciente con diabetes, evitando su progresión.

### 3. Justificación

---

La transición epidemiológica a la que el país se está enfrentando y que aumentara en los próximos años generará unos aumentos impredecibles de la prevalencia e incidencia de enfermedades crónicas degenerativas como la diabetes, hipertensión y enfermedades reumatoides entre otras.

La RD genera pérdida de años de vida saludable, depresión, años de productividad laboral, disminuye la calidad de vida de los pacientes y genera grandes gastos tanto de bolsillo como a las instituciones de salud. Aunado a esto, se encuentra el problema de los deficientes programas de control de DM 2 y la falta de detección de sus complicaciones. Los médicos generales y familiares, no cuentan con el conocimiento y entrenamiento adecuado para el diagnóstico oportuno de RD. La presencia de RD tiene un alto valor predictivo en las lesiones de la retina, con lo que el riesgo de sufrir ceguera incrementa 20 veces.

La retinopatía es una complicación frecuente en pacientes con diabetes y que tiene consecuencias clínicas, sociales y psicológicas que afectan tanto al paciente como al sistema de salud. A pesar de que existen numerosos instrumentos para su detección y diagnóstico, hay una discrepancia entre la oftalmología indirecta y la fluorangiografía recordando que este último es el gold estándar y se realizan para los casos con mayor grado de severidad y de forma tardía, lo que evita conocer de forma certera cual es la prevalencia de pacientes con retinopatía diabética.

Por lo que es importante, conocer el estado de salud de las personas con DM de forma integral para disminuir las consecuencias de las complicaciones crónicas de este padecimiento; conocer la prevalencia de retinopatía en estadios

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

iniciales para brindar técnicas de auto cuidado y signos de alarma; generar conocimiento que permita establecer posibles asociaciones entre marcadores séricos y la retinopatía diabética que permita determinar factores de riesgo susceptibles de investigaciones futuras para disminuir las complicaciones de pacientes con DM, otorgándoles una mejor calidad de vida.

## 4. Pregunta de investigación

---

- ¿Cuál es la prevalencia de retinopatía en pacientes con diabetes tipo 2 adscritos a las zonas de influencia del Hospital Regional No.1 del IMSS?
- ¿Cuál es la asociación de IFN  $\gamma$ , Resistina, IL-6, IL-10, VCAM, ICAM, E-Selectina con la retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 adscritos a las zonas de influencia del Hospital Regional No.1 del IMSS?

## 5. Objetivos

---

General:

- Determinar la prevalencia de retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 adscritos a las zonas de influencia del Hospital Regional No.1 del IMSS.
- Determinar la asociación de marcadores de inflamación IFN  $\gamma$ , Resistina, IL-6, IL-10, VCAM, ICAM, E-Selectina con retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 adscritos a las zonas de influencia del Hospital Regional No.1 del IMSS.

Específicos:

- Determinar la concentración de moléculas de inflamación IFN  $\gamma$ , Resistina, IL-6, IL-10, VCAM, ICAM, E-Selectina en pacientes diabéticos tipo 2.

- Comparar los niveles circulantes de moléculas de inflamación IFN  $\gamma$  , Resistina, IL-6, IL-10, VCAM, ICAM, E- Selectina en pacientes con retinopatía y sin retinopatía diabética.

## 6. Hipótesis

---

Los niveles de IFN  $\gamma$  , IL-6, IL-10, resistina, VCAM, ICAM y E-Selectina serán mayores en sujetos con retinopatía diabética en comparación a los sujetos sin retinopatía.

## 7. Metodología

---

Universo de trabajo: Pacientes con diabetes tipo 2 de la consulta externa de las UMF 1,4, 9, 28 y 42 del IMSS.

Diseño del estudio: Estudio transversal.

Lugar de realización: Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica.

Fórmula para la estimación de una proporción en una población.

## 7.1 Tamaño de la muestra.

---

$$n^* = \frac{(Za)^2 p \cdot q}{d^2}$$

$$Za^2 = 1.96$$

p= Proporción de pacientes con retinopatía diabética:

$$49\% = 0.49 \text{ (Villalpando, México, 2007)}$$

$$28\% = 0.28\% \text{ (Zhang, E.U.A, 2008)}$$

$$q = 1 - p = 51\% = 0.51$$

d= error para la estimación = 5%

$$n1 = \frac{1.96^2 (0.49) (0.51)}{.05^2}$$

$$n2 = \frac{1.96^2 (0.28) (0.72)}{.05^2}$$

$$n1 = 384$$

$$n2 = 309$$

## 7.2 Criterios de selección

---

### Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 adscritos a las UMF 1,4, 9, 28, 42 y 38 del IMSS.
- Ambos sexos.
- Que acepten participar en el estudio y firmen carta de consentimiento informado.

### Criterios de exclusión

- Pacientes que se encuentren tomando antiinflamatorios en el último mes previo al estudio.
- Con cuadros de infección aguda.
- Que hayan tomado bebidas alcohólicas en la última semana previa a la realización del estudio.
- Que presenten alguna discapacidad intelectual que dificulte la realización de la anamnesis y exploración física.
- Con cirugías 6 meses previos a la realización del estudio.

## 7.3 Operacionalización de variables

TIPO DE VARIABLE	VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	ATRIBUTOS
Dependiente	<b>Retinopatía Diabética.</b>	Enfermedad de la retina como una complicación de la diabetes mellitus. Se caracteriza por las complicaciones microvasculares progresiva, como aneurismas, edema interretinal y neo vascularización patológica intraocular.	Estudio de fondo de ojo de acuerdo a la clasificación de la escala de gravedad de ETDRS.	Cualitativa Nominal  Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausente</li> <li>• Presente</li> </ul> <b>RDNP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leve</li> <li>• moderada</li> <li>• severa</li> </ul> <b>RDP</b>
Independiente	<b>IFN <math>\gamma</math></b>	Producido por linfocitos estimulados antigénicamente. Se ha implicado en la expresión de antígenos de histocompatibilidad de clase II en las células que normalmente no los producen, dando lugar a enfermedades autoinmunes.	Reporte de ELISA por método indirecto con anticuerpo monoclonal.	Cuantitativa continúa en terciles.	<b>UNIDAD *Pg/dl.</b>  <b>Oftalmoscopia indirecta</b>  $\geq 110.41$ $< 110.41$  <b>FAR</b>  $\geq 101.54$ $< 101.54$
Independiente	<b>IL-6</b>	Citocina que estimula el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos B y es también un factor de crecimiento de hibridomas.	Reporte de ELISA por método indirecto con anticuerpo monoclonal.	Cuantitativa continúa en terciles.	<b>UNIDAD *Pg/dl.</b>  <b>Oftalmoscopia indirecta</b>  $\geq 4.45$ $< 4.45$  <b>FAR</b> $\geq 5.605$ $< 5.605$

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

Independiente	<b>IL-10</b>	Citoquina producida por una variedad de tipos celulares, incluyendo T-linfocitos, monocitos, células dendríticas; y las células epiteliales que ejerce una gran variedad de efectos en la inmunorregulación y la inflamación.	Reporte de ELISA por método indirecto con anticuerpo monoclonal.	Cuantitativa continua en terciles.	<b>UNIDAD *Pg/dl</b>  <b>Oftalmoscopia indirecta</b>  $\geq 32.26$ $< 32.26$  <b>FAR</b>  $< 35.765$ $\geq 35.765$
Independiente	<b>RESISTINA</b>	Hormona polipeptídica segregada por las células grasas en el tejido adiposo.	Reporte de ELISA por método indirecto con anticuerpo monoclonal.	Cuantitativa continua en terciles.	<b>UNIDAD *Pg/dl</b>  <b>Oftalmoscopia indirecta</b>  $\geq 26.00$ $< 26.00$  <b>FAR</b>  $\geq 25.64$ $< 25.64$
Independiente	<b>ICAM-1</b> (molécula de adhesión intercelular 1)	Ligando en la superficie celular involucradas en la adhesión de leucocitos y la inflamación.	Reporte de ELISA por método indirecto con anticuerpo monoclonal.	Cuantitativa continua en terciles.	*Ng/dl.  <b>Oftalmoscopia indirecta</b>  $\geq 165.56$ $< 165.56$  <b>FAR</b>  $\geq 158.35$ $< 158.35$
Independiente	<b>VCAM-1</b> (molécula de adhesión vascular)	Molécula de adhesión celular inducida por citoquinas presente	Reporte de ELISA por método indirecto con anticuerpo	Cuantitativa continua en terciles.	<b>UNIDAD *Ng/dl</b>  <b>Oftalmoscopia</b>

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

	1)	en las células endoteliales.	monoclonal.	.	<b>indirecta</b> $\geq 362.51$ $< 362.51$ <b>FAR</b> $\geq 348.78$ $< 348.78$
Independiente	<b>E-SELECTINA</b>	Molécula de adhesión celular y el antígeno CD que interviene en los neutrófilos, monocitos, y la adhesión de células T de memoria de citoquinas activan las células endoteliales.	Reporte de ELISA por método indirecto con anticuerpo monoclonal.	Cuantitativa Continúa en terciles.	<b>UNIDAD *Ng/dl.</b> <b>Oftalmoscopia indirecta</b> $\geq 14.03$ $< 14.03$ <b>FAR</b> $\geq 13.96$ $< 13.96$
Antecedente	<b>EDAD</b>	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el día de la exploración.	Se registrará la edad en años autoreferida por el paciente.	Cuantitativa Continua.	<b>UNIDAD : Años</b> 20-50 51-60 61-70 71 y más
Antecedente	<b>SEXO</b>	Condición orgánica que define a la persona en masculino y femenino.	Fenotipo por observación directa.	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Antecedente	<b>Tiempo de evolución con DM2</b>	Tiempo transcurrido desde que se diagnostica la enfermedad hasta el momento de la entrevista.	Referido por el paciente.	Cuantitativa continua	<b>UNIDAD: años</b> 1. 0-5 2. 6-10 3. 11-15 4. 16-20 5. +20

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

Antecedente	<b>Tensión arterial</b>	Presión que ejerce la sangre sobre la pared de los vasos sanguíneos.	Se tomara con esfigmomanómetro y estetoscopio manual de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-030-ssa2-1999, para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial.	Cuantitativa continua	<b>UNIDAD:</b> mmHg  <b>Tensión arterial Sistólica:</b> <130 ≥130  <b>Tensión arterial Diastólica:</b> <80 ≥80
Antecedente	<b>Hipertensión arterial</b>	Tensión arterial anormalmente alta, ya sea sistólica, diastólica o ambas. Puede ser de causa renal, endocrina, toxica o esencial.	Referido por el paciente por diagnóstico previo por médico general o especialista.	Cualitativa nominal dicotómica	Hipertenso Normotenso
Antecedente	<b>Glucosa</b>	Una fuente primaria de energía para los organismos vivos. Es natural y se encuentra en las frutas y demás partes de plantas en su estado libre.	Concentración de glucosa en sangre después de ocho horas de ayuno, resultado reportado por el laboratorio en sangre venosa.	Cuantitativa continua	<b>UNIDAD:</b> Mg/dl <130 ≥130
Antecedente	<b>HbA1c</b>	Nivel promedio de glucosa en las últimas seis a ocho semanas.	Resultado reportado por el laboratorio en sangre venosa.	Cuantitativa continua	<b>UNIDAD: %</b> <7 ≥7

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

Antecedente	<b>Triglicéridos</b>	Compuestos de glicerina: un alcohol con tres grupos hidroxilo covalentemente unidos a tres cadenas de ácidos grasos de cadena larga de diferente longitud y con la presencia de uno o múltiples dobles enlaces.	Resultado reportado por el laboratorio en sangre venosa.	Cuantitativa continua discreta	<b>UNIDAD:</b> mg/dl  <150 ≥ 150
Antecedente	<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidad. Compuesta principalmente de lipoproteínas.  Transporta colesterol desde los tejidos del cuerpo al hígado.	Resultado reportado por el laboratorio en sangre venosa.	Cuantitativa continua discreta	<b>UNIDAD:</b> mg/dl  <50 ≥50
Antecedente	<b>LDL</b>	Una clase de lipoproteínas de pequeños tamaños y ligeros, las partículas con un núcleo compuesto principalmente de ésteres de colesterol y pequeñas cantidades de triglicéridos.	Resultado reportado por el laboratorio en sangre venosa.	Cuantitativa continua discreta	<b>UNIDAD:</b> mg/dl  <100 ≥100
Antecedente	<b>IMC</b>	Relación entre peso y talla	División del peso del paciente en kilos entre el cuadrado de la talla en metros	Cuantitativa Ordinal	<b>UNIDAD:</b> Kg/m <sup>2</sup>  18-24.9= peso normal  25-29.9= sobrepeso  30-34.9=

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

					obesidad
Antecedente	<b>Alcoholismo</b>	Ingesta cotidiana de bebidas que contienen alcohol.	Ingesta de bebidas alcohólicas de forma habitual y según lo declare el paciente.	Cualitativa nominal	1. Presente (si) 2. Ausente (no)
Antecedente	<b>Tabaquismo</b>	Práctica de fumar o consumir tabaco en sus diferentes formas y posibilidades.	Se considera positivo al hábito de fumar al momento del interrogatorio.	Cualitativa nominal	Fumador actual Exfumador No Fumador

## 7.4 Descripción general del estudio

---

Se invitarán a participar los pacientes que acudan a consulta externa a las UMF No. 4, 14, 28 y 39 del IMSS y que cumplan con los criterios de selección.

La captación se realizara por medio de carteles informativos con los datos del contacto colocados en las UMF, así mismo, acudiendo de forma personal a las UMF e invitan de forma personal a pacientes en salas de espera, filas de farmacia, club de diabéticos y sala de espera de laboratorio.

Se les explicara de forma verbal el propósito y procedimientos del estudio y se les darán carta de consentimiento informado.

Serán citados en ayuno de 12 horas y se tomaran muestras de sangre venosa de la arteria braquial o basílica, en total 5 tubos.

3 rojos: Sin anticoagulante (suero)

2 morados: Con anticoagulante (EDTA)

En el laboratorio del hospital Dr. Carlos McGregor Sánchez Navarro del IMSS se procesaran 3 tubos los cuales serán centrifugados y separados en sus componentes: En el área de química clínica se entregaran 2 tubos (uno morado y otro rojo), el tubo morado servirá para realizar el estudio de HbA1c y el tubo rojo para realizar los estudios que incluye glucosa, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos.

En el laboratorio de bioquímica del Hospital de especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI se procesaran los marcadores de inflamación con

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

suero y plasma de 1 tubo rojo y un tubo morado por medio del método de ELISA indirecto con anticuerpo monoclonal.

A los pacientes se les aplicara un cuestionario dirigido por el médico el cual consiste en datos generales y personales patológicos. Posteriormente se realizara una valoración oftalmológica en la cual se medirá agudeza visual, segmento anterior, tensión intraocular, y fondo de ojo por oftalmología indirecta y fluorangiografía.

Se les realizará exploración física de medidas antropométricas (talla, peso, circunferencia de cadera y cintura y tensión arterial).

## 8. Análisis estadístico

---

Para el análisis de los datos se utilizará el programa estadístico SPSS v. 19 para Windows.

La normalidad de la distribución de los datos se determinó a partir de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para la descripción de la población se utilizaron frecuencias para las variables cualitativas; y media y desviación estándar o mediana y rango intercuartilar para las variables cuantitativas.

Para el análisis bivariado, se utilizó  $\chi^2$  para variables dicotómicas y  $\chi^2$  de tendencias para variables ordinales. Así mismo, de acuerdo a la distribución de los datos, se utilizó prueba de t de Student o U de Mann Witney para las variables continuas.

Para la estimación de riesgo se dividieron los marcadores de inflamación en terciles y se analizó por medio de  $\chi^2$  de tendencias. Se calculó razón de momios para las prevalencias.

Se realizará análisis multivariado para estimar el efecto de las variables independientes sobre la variable dependiente. Así mismo para identificar las posibles variables confusoras, tales como triglicéridos, glucemia, hemoglobina glucosilada, edad, tabaquismo, presencia de retinopatía y nefropatía diabética.

Se considerará un valor de  $p < 0.05$  para determinar significancia estadística.

## 9. Recursos

---

- **Recursos humanos**
  - Investigador y 2 médicos quien realiza el cuestionario y exploración física.
  - 1 química que procesa los ELISA.
  - 2 oftalmólogos que realiza la valoración oftalmológica.
- **Recursos materiales**
  - Dos consultorios del área de consulta externa, en uno se cuenta con una cama de exploración y en el otro el área de toma de muestras.
  - Papelería: Hojas blancas tamaño carta, bolígrafos, grapas, folders.
  - Ocluser con estenopeico
  - Lámpara de hendidura
  - Colirios para dilatación pupilar
  - Lupa de 20 y 78 D
  - Lente de 3 espejos de Goldman
  - Gotas de tetracaina y Tp
  - Oftalmoscopio indirecto.

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

- Para toma de muestra y exploración física: Ligadura, agujas, Tubos vacutainer rojos y morados, torundas de algodón, alcohol etílico, pipetas desechables, balanza con estadiómetro, esfigmomanómetro, estetoscopio.

- Para ELISA:

Tabletas PBS (Phosphate buffer saline) (marca SIGMA USA) cat. P4417-100 tab

Placas COSTAR para ELISA cat. 9377

Micropipetas FINNPIPETTE (marca TERMO SCIENTIFIC) 20-200  $\mu$ L, 10-100  $\mu$ L, 100-1000  $\mu$ L, 2-20  $\mu$ L, MULTICANAL 50-300  $\mu$ L.  
Equipos

Lector de ELISA MULTISKAN EX marca LABSYSTEMS

Lector de ELISA MULTISKAN FC marca TERMO SCIENTIFIC

- Kits:

IL-6 DUOSET (marca R&D SYSTEMS) Minneapolis catalogo DY206

IL-10 DUOSET (marca R&D SYSTEMS) Minneapolis catalogo DY217B

IFN- $\gamma$  DUOSET (marca R&D SYSTEMS) Minneapolis catalogo DY285

RESISTINA DUOSET (marca R&D SYSTEMS) Minneapolis catalogo DY1359

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

ICAM DUOSET (marca R&D SYSTEMS) Minneapolis catalogo DY720

VCAM DUOSET (marca R&D SYSTEMS) Minneapolis catalogo DY809

E-SELECTINA DUOSET (marca R&D SYSTEMS) Minneapolis catalogo DY724

- Substancias:

Diluyente (marca R&D SYSTEMS) Minneapolis catalogo DY995

Sustrato (marca R&D SYSTEMS) Minneapolis catalogo DY999

Albumina sérica bovina (marca Santa Cruz) catalogo Sc-2323

- Para PCR

Equipo: Image immunochemistry system (Marca casa Beckman Coulter) con software versión 1.6.12

Reactivo: CRPH (high sensitivity C-reactive protein reagent para Image immunochemistry system. Ref. 474630

- Para química clínica

Equipo: ILAB 300 Aries

Reactivos:

Glucosa oxidasa para ILAB 300 Ref. 184800

Creatinina para ILAB 300 Ref. 184809

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

Colesterol para ILAB 300 Ref. 184802

HDL-Colesterol para ILAB 300 Ref. 184814

LDL-Colesterol para ILAB 300 Ref. 184827

Triglicéridos para ILAB 300 Ref. 184805

Quantex HbA1c para ILAB 300 Ref. T3000-2314

## 10. Financiamiento

---

El apoyo económico para realizar el estudio es otorgado por:

- Fundación IMSS
- Fundación Gonzalo Rio Arronte.

## 11. Aspectos éticos

---

De acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título II, capítulo I, artículo 17, fracción II, el cual enuncia que se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio, se considera este estudio de riesgo mínimo, por ser observacional, donde se realizaran procedimientos como medición de peso, talla, circunferencia de cintura y cadera, tensión arterial, así como la exploración de la retina por dilación de pupila y la toma de muestras de sangre venosa por personal capacitado.

Así mismo está basado en la declaración de Helsinki donde se establece que todo posible participante debe ser informado de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría acarrear. Las personas deben ser informadas de que son libres de no participar en el estudio y de revocar en todo momento su consentimiento a la participación. Seguidamente,

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

el médico debe obtener el consentimiento informado otorgado libremente por las personas, preferiblemente por escrito. En el anexo 3 se presenta el consentimiento informado aceptado por el comité de ética del Hospital General Regional No. 1.

## 12. Resultados

---

### Descripción de la población.

Se estudiaron 329 sujetos, de los cuales 37.4% (n=123) fueron hombres y 62.6% (n=206) mujeres. La prevalencia de retinopatía diabética en la población estudiada con oftalmoscopia indirecta fue de 25% (n=82) subclasificada como: RDNP Leve 13.1% (n=43), RDNP Moderada 8.5% (n=28), RDNP severa 1.5% (n=5) y RDP 1.5% (n=5). En el cuadro 5 se muestra la prevalencia de retinopatía de acuerdo a las características de la población. En el sexo la prevalencia fue mayor en los hombres 28.4 %, 22.3% en las mujeres. En la edad se observó mayor prevalencia a edades mayores, con 17.8% de 20 a los 50 años, 21.7% de 51 a los 60 años, 26.5%, de 61 a los 70 años y 30.8% en mayores de 60 años. En el tiempo de evolución de la diabetes, hasta los 10 años se mantiene estable con 6.7% de 0 a 5 años y 22.7% de 6 a 9 años, 25% de 10 a 14 años, 45.5% de 15 a 19 años y 61.9% 20 y más años. El 18.2% (n=60) fumaba al momento del estudio, el 57.5% (n=154) tenía hipertensión arterial diagnosticada. De acuerdo a los parámetros de la OMS, el 17.0% (n=55) tuvieron IMC normal, 46.4% (n=150) sobrepeso y 36.5% (n=118) obesidad.

En el cuadro 6 la prevalencia de retinopatía con el método de fluorangiografía fue de 58.5% (n=157). En el tiempo de evolución de la diabetes, hasta los 10 años se mantiene estable con 45.8% de 0 a 5 años y 48.9% de 6 a 9 años, aumenta la prevalencia en las últimas 3 categorías, 59.7% de 10 a 14 años, 79.3% de 15 a 19 años y 87.9% 20 y más años. El 17.2% (n=46) fumaba al momento del estudio y el 30.6% (46) era exfumador.

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

El tiempo de evolución de diabetes y el tabaquismo estuvieron asociados con la retinopatía independientemente del método de estudio.

#### Cuadro 4. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN TOTAL

	O.D	O.I
<b>Agudeza Visual</b>		
Visión Normal	48 (14.6)	43 (13.1)
Visión Casi Normal	194 (59)	208 (63.2)
Visión Baja Moderada	58 (17.6)	52 (15.8)
Visión Baja Severa	26 ( 7.9)	20 (6.1)
No valorable	3 (0.9)	6 (1.8)
<b>Tensión Intraocular</b>		
Adecuado	319 (97)	319 (97)
Hipertensión Ocular	10 (3)	7 (2.1)
No valorable	0 (0)	3 (0.9)
<b>Segmento Anterior</b>		
Adecuado	317 (96.4)	313 (95.1)
Rubeosis	4 (1.2)	3 (0.9)
Lente intraocular	8 (2.4)	9 (2.7)
No valorable	0 (0)	4 (1.2)
<b>Cristalino</b>		
Transparente	182 (55.3)	179 (54.4)
Catarata Leve	108 (32.8)	117 (35.6)
Catarata Moderada	35 (10.6)	28 (8.5)
Catarata Severa	4 (1.2)	2 (0.6)
No Valorable	0 (0)	3 (0.9)
<b>Excavación Papilar</b>		
Adecuado	294 (89.4)	292 (88.8)
Sospecha de glaucoma	33 (10)	33 (10)
No Valorable	2 (0.6)	4 (1.2)
<b>Huellas de Laser</b>		
Sin Huellas	3 (0.9)	309 (93.9)
Panfotocoagulación	308 (93.6)	15 (4.6)
Selectivo	15 (4.6)	1 (0.3)
No valorable	3 (0.9)	4 (1.2)
<b>Patrón Vascular</b>		
Adecuado	258 (78.4)	259 (78.8)
Adelgazado	35 (10.6)	33 (10)
Tortuoso/Arrosamiento	16( 4.9)	15 (4.6)
Perdida en relación A-V	17 ( 5.2)	18 (5.5)
No valorable	3 (0.9)	4 (1.2)

## Cuadro 5. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN. TOTAL Y POR GRUPO.

### Método con oftalmoscopia indirecta:

Variable	Población Total	Sin retinopatía	RDNP leve	RDNP Moderada, Severa y RDP	P
<b>Sexo</b>					
Masculino	123 (37.4)	88 (71.5)	16 (13.0)	19 (15.4)	0.15
Femenino	206 (62.6)	160 (64.5)	27(13.1)	19 (9.2)	
<b>Edad (años)</b>					
20-50	56 (17)	46 (82.1)	5 (8.9)	5 (8.9)	0.53
51-60	92 (28)	72 (78.3)	12 (13)	8 (8.7)	
61-70	113 (34.3)	83 (73.5)	17 (15.0)	13 (11.5)	
71 y más	68 (20.7)	47 (69.12)	9 (13.2)	12 (17.6)	
<b>Tiempo de evolución de DM (años)</b>					
0-5	121 (36.8)	113 (93.4)	2 (1.7)	6 (5.0)	<.001*
6-10	79 (24.0)	63(79.4)	12(15.2)	4 (5.1)	
11-15	66 (20.1)	43(65.2)	12 (18.2)	6 (16.7)	
16-20	30 (9.1)	16 (53.3)	9 (3.0)	6 (16.7)	
21 y más	33 (10.0)	13(39.4)	8 (24.2)	12 (36.4)	
<b>Neuropatía</b>					
Si	53 (16.1)	41 (77.4)	3 (5.7)	9 (17.0)	0.11
No	276 (83.9)	207 (75.0)	40 (14.5)	29 (10.5)	
<b>Nefropatía</b>					
Si	40 (12.2)	32 (80.0)	4 (10.0)	4 (10.0)	0.75
No	289 (87.8)	216 (74.7)	39 (13.5)	34 (11.8)	
<b>Hipertensión</b>					
Si	154 (57.5)	59 (38.3)	59 (38.3)	26 (16.9)	0.23
No	114 (42.5)	52 (45.6)	40 (35.1)	15 (13.2)	
<b>Tabaquismo</b>					
No Fumador	169 (51.4)	127 (75.1)	24(14.2)	18(10.7)	0.004*
Exfumador	100 (30.4)	83 (83.0)	12(12.0)	5(5.0)	
Fumador Actual	60 (18.2)	38 (63.3)	7 (11.7)	15 (25)	
<b>IMC(Kg/m<sup>2</sup>)</b>					
Peso normal	55 (17.0)	40 (72.7)	9 (16.4)	6 (10.9)	0.83
Sobrepeso	150 (46.4)	111(74.0)	21 (14.0)	18 (12.0)	
Obesidad	118 (36.5)	92 (78.0)	12 (10.2)	14 (11.9)	

\* Valor de p <0.05

\*\* Las variables están expresadas en número de sujetos y porcentaje.

\*\*\*Se utilizó prueba  $\chi^2$  para comparar por grupo.

## Cuadro 6. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN. TOTAL Y POR GRUPO.

### Método con Fluorangiografía:

Variable	Población Total	Sin retinopatía	RDNP Leve	RDNP Moderada.	RDNP severa y RDP	P
<b>Sexo</b>						
Masculino	61 (37.7)	40 (39.6)	36 (35.6)	19 (18.8)	6 (5.9)	0.40
Femenino	167 (62.3)	71 (42.5)	63 (37.7)	22 (13.2)	11 (6.6)	
<b>Edad (años)</b>						
20-50	56 (17)	24 (47.1)	17 (33.3)	7 (3.7)	3 (5.9)	0.53
51-60	92 (28)	31 (44.3)	23 (32.9)	11 (15.7)	5 (7.1)	
61-70	33 (37.3)	33 (37.1)	36 (40.4)	13 (14.6)	7 (7.9)	
71 y más	68 (20.7)	23 (39.7)	23 (39.7)	10 (17.2)	2 (3.4)	
<b>Tiempo de evolución de DM (años)</b>						
0-5	94 (36.8)	51 (54.3)	29 (30.9)	11 (11.7)	3 (3.2)	<.001*
6-10	66 (24.6)	27 (40.9)	28 (42.4)	11 (16.7)	0 (0)	
11-15	57 (21.3)	25 (43.9)	21 (36.8)	6 (10.5)	5 (8.8)	
16-19	25 (9.3)	6 (24)	12 (48)	3 (12)	4 (16)	
20 y más	26 (9.7)	2 (7.7)	9 (34.6)	10 (38.5)	5 (19.2)	
<b>Neuropatía</b>						
Si	42 (15.7)	19 (45.2)	12 (28.6)	8 (19.0)	3 (7.1)	0.11
No	226 (84.3)	92 (40.7)	87 (38.5)	33 (14.6)	14 (6.2)	
<b>Nefropatía</b>						
Si	40 (12.2)	17 (47.2)	12 (33.3)	5 (13.9)	2 (5.6)	0.75
No	289 (87.8)	94 (40.5)	87 (37.5)	36 (15.5)	15 (6.5)	
<b>Hipertensión</b>						
Si	154 (57.5)	59 (38.3)	59 (38.3)	26 (16.9)	10 (6.5)	0.12
No	114 (42.5)	52 (45.6)	40 (35.1)	15 (13.2)	7 (6.1)	
<b>Tabaquismo</b>						
No Fumador	140 (52.2)	51 (36.4)	60 (42.9)	19 (13.6)	10 (7.1)	<.001*
Exfumador	82 (30.6)	45 (54.9)	27 (32.9)	10 (12.2)	0 (0)	
Fumador Actual	46 (17.2)	15 (32.6)	12 (26.1)	12 (26.1)	7 (15.2)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Peso normal	55 (17.0)	18 (40.9)	19 (43.2)	6 (13.6)	1 (2.3)	0.13
Sobrepeso	150 (46.4)	51 (42.9)	40 (33.6)	15 (12.6)	13 (10.9)	
Obesidad	118 (36.5)	41 (39.8)	39 (37.9)	20 (19.4)	3 (2.9)	

\*Valor de p <0.05

\*\* Las variables están expresadas en número de sujetos y porcentaje.

\*\*\*Se utilizó prueba  $\chi^2$  para comparar por grupo.

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

En el cuadro 8 y 9 se observan las características de la población con variables continuas en los dos métodos empleados, donde se observa que la mediana de edad fue de 62 (54-68), la mediana de antigüedad de la diabetes de 8 (4-14) años, la mediana del IMC fue de 28 (25-32) y el tiempo de evolución siendo una variable estadísticamente significativa con ambos métodos.

**Cuadro 7. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN. TOTAL Y POR GRUPO. (Continuación)**

**Método con oftalmoscopia indirecta:**

Variable	Población Total	Sin retinopatía	RDNP leve	RDNP Moderada, Severa y RDP	P
Edad (años)	62 (54-68)	61 (53-68)	63 (55-68)	65 (57-73)	0.79
Tiempo de evolución de DM (años)	8 (4-14)	6 (3-11)	13 (8-20)	15 (10-22)	<.001*
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28 (25-32)	28(26-31)	28(25-31)	29(26-32)	0.49

\*Valor de p <0.05

\*\* Las variables están expresadas mediana y rango intercuartilar (p25-p75)

\*\*\*Se utilizó prueba de Mann Witney para comparar por grupo.

**Cuadro 8. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN. TOTAL Y POR GRUPO. (Continuación)**

**Método con Fluorangiografía:**

Variable	Población Total n=329	Sin retinopatía	RDNP leve	RDNP Moderada	RDNP Severa y RDP	P
Edad (años)	62 (54-68)	61 (53-70)	64 (53-70)	62 (55-71)	61 (52-67)	0.35
Tiempo de evolución de DM (años)	8 (4-14)	6 (3-11)	10 (5-14)	10 (5-21)	16 (13-24)	0.04*
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29 (26-32)	28(26-32)	29 (26-32)	30 (26-32)	28 (27-29)	0.40

\*Valor de p <0.05

\*\* Las variables están expresadas mediana y rango intercuartilar (p25-p75)

\*\*\*Se utilizó prueba de t de student o U de Mann Witney para comparar por grupo.

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

En el cuadro 10 y 11 se muestran el análisis del perfil metabólico de los sujetos de estudio con ambos métodos. Se encontraron diferencias entre grupos, la glucosa en ayuno y la hemoglobina glucosilada muestran son estadísticamente significativas en el grupo con retinopatía diabética.

### Cuadro 9. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LA POBLACIÓN TOTAL Y POR GRUPOS.

#### Método con oftalmoscopia indirecta:

Variable	Población Total	Sin retinopatía	RDNP leve	RDNP Moderada, Severa y RDP	P
HbA1c (%)	6.30(5.60-7.80)	6 (5.50-7.50)	7 (6.00-8.15)	7 (6.20-8.60)	0.002*
Triglicéridos (mg/dl)	174 (124-227)	174 (130-227)	189 (120-255)	150 (121-223)	0.14
Glucosa (mg/dl)	123(100-156)	118 (100-151)	131 (108-158)	135 (100-190)	0.03*
Colesterol-HDL (mg/dl)	40 (33-47)	39.60 (33-45.80)	43 (33-47.72)	37 (32-48.00)	0.28
Colesterol – LDL (mg/dl)	112 (84-138)	111.8(86.6-137.5)	107 (76-137)	123 (73.75-141)	0.75

\*Valor de p <0.05

\*\* Las variables con distribución normal están expresadas en media y DE, las variables con distribución no normal con mediana y rango intercuartil.

\*\*\*Se utilizó prueba de t de student o U de Mann Witney para comparar por grupo.

## Cuadro 10. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LA POBLACIÓN TOTAL Y POR GRUPOS.

### Método con Fluorangiografía:

Variable	Población Total	Sin retinopatía n =329	RDNP leve	RDNP Moderada	RDNP Severa y RDP	P
HbA1c (%)	6.3 (5.60-7.80)	6 (5.40-7.30)	6.7 (5.65-7.80)	6.3 (5.9-8.30)	7 (6.2-8.90)	0.01*
Triglicéridos (mg/dl)	174 (124-227)	176 (132-225)	181 (129-249)	178 (130-226)	144(124-262)	0.82
Glucosa (mg/dl)	123(100-156)	115(97-139)	127 (104-158)	122 (95-167)	176(127-259)	0.02*
Colesterol-HDL (mg/dl)	40 (33-46)	38(31.70-44)	41(34-47)	37(32-45)	46(33-52)	0.07
Colesterol – LDL (mg/dl)	112(84-138)	177 (132-225)	114(87-138)	115(80-136)	87(69.7-144.5)	0.72

\*Valor de p <0.05

\*\* Las variables con distribución normal están expresadas en media y DE, las variables con distribución no normal con mediana y rango intercuartilar.

\*\*\*Se utilizó prueba de t de student o U de Mann Witney para comparar por grupo.

De acuerdo a los criterios de la *American Diabetes Association (ADA)*, analizamos a la población con el método de oftalmoscopia indirecta y encontramos asociación con el mal control de HbA1c entre los grupos sin y con retinopatía y la TA Sistólica muestra una tendencia a ser mayores en el grupo con retinopatía diabética. (Cuadro 12)

## Cuadro 11. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE ACUERDO A CRITERIOS DE LA ADA.

### Método con oftalmoscopia indirecta:

Variable	Población Total	Sin retinopatía	RDNP leve	RDNP Moderada, Severa y RDP	X <sup>2</sup>	P
HbA1c <7% >7%	180 (67.2) 88 (32.8)	176 (79.6) 72 (66.7)	24 (10.9) 19 (17.6)	21 (9.5) 17 (15.7)	2.04	0.03*
Triglicéridos <150 mg/dl >150 mg/dl	131 (39.8) 198 (60.2)	95(72.5) 147(77)	16 (12.2) 26 (13.6)	20 (15.3) 18 (9.4)	1.34	0.22
Colesterol-HDL >50 mg/dl <50 mg/dl	258 (96.3) 10 (3.7)	236 (74.7) 12 (92.3)	43 (13.6) 0 (0)	37 (11.7) 1 (7.7)	0.24	0.12
Colesterol – LDL <100 mg/dl >100 mg/dl	137 (41.6) 192 (58.4)	99 (72.3) 149 (77.6)	21 (15.3) 22 (11.5)	17 (12.4) 21 (10.9)	1.37	0.13
TA Sistólica <130 mmHg >130 mmHg	199 (74.3) 69 (25.7)	175 (73.2) 73 (81.1)	34 (14.2) 9 (10.0)	30 (12.6) 8 (8.9)	1.60	0.07
Diastólica <80 mmHg >80 mmHg	200 (74.6) 68 (25.4)	181 (75.1) 67 (76.1)	36 (14.9) 7 (8.0)	36 (14.9) 14 (15.9)	1.08	0.11

\*American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes Care. 35 (2012).

De la misma forma analizamos a la población con el método de fluorangiografía de acuerdo a los criterios de la *American Diabetes Association* (ADA), y

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

encontramos asociación con el mal control de HbA1c entre los grupos sin y con retinopatía (Cuadro 13)

## CUADRO 12. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE ACUERDO A CRITERIOS DE LA ADA.

### Método con Fluorangiografía:

Variable	Población Total	Sin retinopatía n =329	RDNP leve	RDNP Moderada	RDNP severa y RDP	X <sup>2</sup>	P
<b>HbA1c</b> <7% >7%	180 (67.2) 88 (32.8)	81 (45) 30 (34.1)	64 (35.6) 35 (39.8)	26 (14.4) 15 (17)	9 (5.0) 8 (9.1)	1.65	0.03*
<b>Triglicéridos</b> <150 mg/dl >150 mg/dl	101 (38.1) 164 (61.9)	41 (40.6) 69 (42.1)	36 (35.6) 61 (37.2)	14 (13.9) 27 (16.5)	10 (9.9) 7 (4.3)	1.03	0.32
<b>Colesterol-HDL</b> >50 mg/dl <50 mg/dl	258 (96.3) 10 (3.7)	107 (41.5) 4 (40)	93 (36.0) 6 (60)	41 (15.9) 0 (0)	17 (6.6) 0 (0)	1.04	0.29
<b>Colesterol – LDL</b> <100 mg/dl >100 mg/dl	104 (41.3) 148 (58.7)	41 (39.4) 63 (42.6)	63 (60.6) 85 (57.9)	17 (15.7) 24 (15.0)	8 (7.4) 9 (5.6)	0.95	0.48
<b>TA Sistólica</b> <130 mmHg >130 mmHg	199 (74.3) 69 (25,7)	78 (38.7) 33 (47.8)	122 (61.3) 36 (52.2)	31 (15.6) 10 (14.5)	12 (6.0) 5 (7.2)	1.45	0.11
<b>Diastólica</b> <80 mmHg >80 mmHg	200 ( 74.6) 68 (25.4)	86 (43.0) 25 (36.8)	75 (37.5) 24 (35.3)	28 (14.0) 13 (19.1)	11 (5.5) 6 (8.8)	1.27	0.24

\*American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes Care. 35 (2012).

### Cuadro 13. CONCENTRACIONES DE MARCADORES DE INFLAMACIÓN POR GRUPO.

#### Método con oftalmoscopia indirecta:

Variable	Población Total	Sin retinopatía	RDNP leve	RDNP Moderada, Severa y RDP	P
<b>IL-6</b>	5.08 (0-24.88)	4.46 (0-23.70)	6.03 (0-22.19)	11.38 (0-39.09)	0.40
<b>IFN- γ</b>	110.41 (0.001-358.27)	109.46 (0-361.59)	151.08 (8.37-308.31)	149.09 (14.25-396.76)	0.77
<b>IL-10</b>	32.26 (4.17-135.30)	39.90 (4.01-129.18)	20.75 (0-104.81)	37.72 (7.48-178.62)	0.71
<b>RESISTINA</b>	26 (14.42-36.58)	25.13 (14.34-34.59)	28.62 (15.74-38.45)	28.38 (10.33-44.04)	0.20
<b>VCAM</b>	362.51 (278.32 -425.80)	358.46 (227.40-243.53)	385.47 (294.31-434.30)	382.84 (277.66-455.80)	0.16
<b>ICAM</b>	165.56 (122.11 . 229.79)	165.56 (120.62-230.54)	156.59 (123.14-223.70)	163.24 (121.52-220.32)	0.87
<b>E-SELECTINA</b>	14.03 (9.77-21.98)	13.91 (9.76-23.19)	14.47 (7.95-22.33)	14.23 (10.72-19.33)	0.98

\* Valor de p <0.05

\*\* ICAM= Molécula de adhesión intracelular 1, VCAM= Molécula de adhesión vascular 1, IL= Interleucina, IFN Interferón.

\*\*\*Se utilizó prueba Kruskal Wallis para comparar grupos

\*\*\*\*Datos expresados en mediana y rango intercuartil

No se observaron diferencias en las medianas de los marcadores de inflamación interleucinas y moléculas de adhesión por el método de oftalmoscopia indirecta. (Cuadro 14)

## CUADRO 14. CONCENTRACIONES DE MARCADORES DE INFLAMACIÓN POR GRUPO. Método con Fluorangiografía:

### Método con Fluorangiografía:

Variable	Población Total	Sin retinopatía	RDNP leve	RDNP Moderada	RDNP Severa y RDP	P
<b>IL-6</b>	5.08 (0-24.88)	4.46 (0-23.70)	11.38 (0-39.09)	2.65 (0-17.48)	20.80 (6-78.33.6)	0.78
<b>IFN- <math>\gamma</math></b>	110.41 (0.001-358.27)	36.90 (4.01-129.1)	149.09 (14.2-396.7)	63.62 (0 -246.37)	149.09 (18.09 - 603.71)	0.63
<b>IL-10</b>	32.26 (4.17-135.30)	109.46 (0-361.59)	37.72 (7.48-178.62)	14.13 (0.15-62.20)	43.19 (7.26-158.94)	0.45
<b>RESISTINA</b>	26 (14.42-36.58)	25.130 (14.34-34.59)	28.38 (10.33-44.04)	19.30 (6.45-38.26)	28.58 (17.51-46.05)	0.47
<b>VCAM</b>	362.51 (278.32 - 425.80)	358.46 (277.4-423.53)	382.84 (277.6-455.80)	361.66 (270.67-434.40)	363.38 (295.76-471.31)	0.48
<b>ICAM</b>	165.56 (122.11 . 229.79)	165.56 (120.6-230.54)	163.24 (121.5-220.32)	155.57 (128.80-238.83)	178.63 (145.64-300.58)	0.22
<b>E-SELECTINA</b>	14.03 (9.77-21.98)	13.91 (9.76-23.19)	14.23 (10.72-19.33)	12.95 (8.61-18.32)	18.79 (14.30-21.17)	0.68

\* Valor de p <0.05

\*\* PCR-HS= Proteína C Reactiva, ICAM= Molécula de adhesión intracelular 1, VCAM= Molécula de adhesión vascular 1, IL= Interleucina, IFN Interferón.

\*\*\*Se utilizó prueba Kruskal Wallis para comparar grupos

\*\*\*\*Datos expresados en mediana y rango intercuartil

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

Posteriormente se compararon las medianas de concentración de marcadores de inflamación con los sujetos sin retinopatía. En este análisis encontramos diferencias en VCAM

**CUADRO 15. ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN. Método con oftalmoscopia indirecta:**

Variable	Sin retinopatía	RDNP Leve	RDNP Moderada, Severa y RDP	$\chi^2$	p	IC <sub>95</sub>
<b>IL6</b>						
≥4.46	123 (71.9)	24 (14.0)	24 (14.0)	1.42	0.10	(0.85-2.359)
<4.45	125 (79.1)	19 (12.0)	14 (8.9)			
<b>IFN-γ</b>						
≥110.41	95 (73.1)	18 (13.8)	17 (13.1)	1.12	0.38	(0.647-1.968)
<110.41	99 (77.6)	17 (13.1)	14 (10.8)			
<b>IL-10</b>						
≥32.26	127 (78.4)	16 (9.9)	19 (11.7)	0.70	0.10	(0.425-1.164)
<32.26	121 (72.5)	27 (16.2)	19 (11.4)			
<b>RESISTINA</b>						
≥26.00	119 (72.6)	24(14.6)	21 (12.8)	1.39	0.11	(0.845-2.309)
<26.00	129 (78.2)	19 (11.5)	17 (10.3)			
<b>VCAM</b>						
≥362.51	116 (70.7)	25 (15.2)	23 (14.0)	1.70	0.02*	(1.026-2.830)
<362.51	132 (80.0)	18 (10.9)	15 (9.1)			
<b>ICAM</b>						
≥165.56-843.83	124 (75.6)	21 (12.8)	19 (11.6)	1.00	0.53	(0.612-1.661)
<165.56	124 (75.2)	22 (13.3)	19 (11.5)			
<b>E-SELECTINA</b>						
≥14.03-927	120 (73.2)	25 (15.2)	19 (11.6)	1.225	0.25	(0.743-2.022)
<14.03	128 (77.6)	18 (10.9)	19 (11.5)			

\* Valor de p <0.05

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

No se observaron diferencias en las medianas de los marcadores de inflamación interleucinas y moléculas de adhesión por el método de fluorangiografía. (Cuadro 15)

**CUADRO 16. ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN. Método con Fluorangiografía:**

Variable	Sin retinopatía	RDNP leve	RDNP Moderada	RDNP Severa y RDP	X <sup>2</sup>	p	IC <sub>95</sub>
<b>IL6</b>							
≥5.605	56 (46.3)	38 (31.4)	14(11.6)	13(10.7)	0.71	0.01*	(0.44-1.170)
<5.605	55 (37.4)	61 (41.5)	27(18.4)	4(2.7)			
<b>IFN-γ</b>							
≥101.54	46 (44.2)	38 (36.5)	12(11.5)	8(7.7)	0.89	0.39	(0.520-1.537)
<101.54	45 (40.5)	40 (36.0)	21(18.9)	5(4.5)			
<b>IL-10</b>							
<35.765	55 (45.1)	43 (32.2)	15(12.3)	9(7.4)	0.73	0.13	(0.451-1.201)
≥35.765	56 (38.4)	56 (38.4)	26(17.8)	8(5.5)			
<b>RESISTINA</b>							
≥25.64	56 (43.8)	43(33.6)	19 (14.8)	10(7.8)	0.85	0.31	(0.528-1.398)
<25.64	55 (39.3)	56 (40.0)	22 (15.7)	7(5)			
<b>VCAM</b>							
≥348.78	56 (39.4)	54 (38.0)	22 (15.5)	10(7.0)	1.22	0.24	(0.752-1.996)
<348.77	55 (43.7)	45 (35.7)	19 (15.1)	7(5.6)			
<b>ICAM</b>							
≥158.35	56 (39.2)	56 (39.2)	20 (14.0)	11(7.7)	1.25	0.21	(0.772-2.048)
<158.34	55 (44.0)	43 (34.4)	21 (16.8)	6(4.8)			
<b>E-SELECTINA</b>							
≥13.96	56 (39.7)	52 (36.9)	19 (13.5)	14(9.9)	1.194	0.09	(0.743-1.945)
<13.96	55 (43.3)	47 (37.0)	22 (17.3)	3(2.4)			

\* Valor de p <0.05

En los cuadros 17 y 18 se muestra el análisis multivariados con los dos métodos empleados. Con el método de oftalmoscopia indirecta (cuadro 17) observamos que el tiempo de evolución con DM2 incrementa el riesgo de presentar retinopatía

diabética y se asocian las moléculas de inflamación IL6 e IL10, y el tabaquismo en exfumadores.

## **Cuadro 17. ANÁLISIS MULTIVARIADO POR FACTORES DE RIESGO PARA RD.**

### **Método con oftalmoscopia indirecta:**

<b>VARIABLE</b>	<b>P</b>	<b>RM</b>	<b>IC 95</b>
<b>Sexo</b>	0.10	1.56	(0.29-1.12)
<b>Edad</b>	0.74	1.02	(0.97-1.03)
<b>Tabaquismo</b>			
Fumador actual	0.29	0.62	(0.30-1.43)
Exfumador	0.04	0.33	(0.16-0.96)
<b>Glucosa</b>	0.41	1.30	(0.68-2.48)
<b>HbA1c</b>	0.93	1.03	(0.50-2.09)
<b>HDL</b>	0.33	0.30	(0.02-3.33)
<b>TAS</b>	0.88	0.88	(0.38-2.02)
<b>TAD</b>	0.76	0.76	(0.32-1.82)
<b>Triglicéridos</b>	0.44	0.78	(0.43-1.44)
<b>LDL</b>	0.77	1.09	(0.59-2.00)
<b>Tiempo de Evolución(años)</b>	0.02	2.88	(1.12-7.43)
6-10	<0.001	6.72	(2.61-17.29)
11-15	<0.001	9.94	(3.29-30.04)
16-20	<0.001	17.98	(5.65-57.20)
20 y más			
<b>IL6</b>	0.04	2.12	(1.03-4.37)
<b>IL10</b>	0.002	0.30	(0.14-0.64)
<b>VCAM</b>	0.20	1.49	(0.80-2.77)
<b>Resistina</b>	0.56	1.20	(0.63-2.28)

\* Valor de p <0.05

\*\* , VCAM= Molécula de adhesión vascular 1, IL= Interleucina,

\*\*\*Regresión logística lineal

En el cuadro 18 se muestra el análisis multivariado con el método de fluorangiografía que al igual se muestra asociación con tiempo de evolución, y no se muestra ninguna asociación con las moléculas de inflamación.

### **Cuadro 18. ANÁLISIS MULTIVARIADO POR FACTORES DE RIESGO PARA RD**

#### **Método con Fluorangiografía:**

<b>VARIABLE</b>	<b>P</b>	<b>RM</b>	<b>IC 95</b>
<b>Sexo</b>	0.27	0.70	(0.38-1.31)
<b>Edad</b>	1.00	1.02	(0.97-1.02)
<b>Tabaquismo</b>			
Fumador actual	0.94	1.03	(0.46-2.27)
Exfumador	0.07	0.47	(0.20-1.06)
<b>Glucosa</b>	0.88	1.04	(0.56-1.91)
<b>HbA1c</b>	0.33	1.40	(0.70-2.80)
<b>HDL</b>	0.47	0.30	(0.02-3.33)
<b>TAS</b>	0.22	1.63	(0.74-3.59)
<b>TAD</b>	0.08	0.50	(0.23-1.09)
<b>Triglicéridos</b>	0.81	1.06	(0.61-1.87)
<b>LDL</b>	0.50	1.21	(0.68-2.14)
<b>Tiempo de Evolución( años)</b>	0.27	1.46	(0.73-2.91)
6-10	0.25	1.52	(0.73-3.15)
11-15	0.02	3.39	(1.16-9.91)
16-20	0.002	11.88	(2.42-58.25)
20 y más			
<b>IL6</b>	0.29	0.70	(0.37-1.35)
<b>IL10</b>	0.55	0.82	(0.43-1.56)
<b>E- Selectina</b>	0.30	1.33	(0.76-2.31)
<b>Resistina</b>	0.55	0.83	(0.46-1.49)

\* Valor de p <0.05

\*\*IL6= Interleucina 6, IL1= Interleucina 10.

\*\*\*Regresión logística línea

## 13. Discusión

---

La retinopatía diabética es una de la complicación más frecuente y precoz de la diabetes, constituye una de las principales causas de morbilidad y discapacidad, con importantes repercusiones biológicas, debido a que disminuye la calidad de vida de quienes la padecen. Su prevalencia es muy variada, se presenta desde un 25 a un 71%, de acuerdo a la población y método diagnóstico utilizado en cada estudio. En nuestro estudio observamos una prevalencia de 25%, la cual es parecida a la encontrada en estudios realizados en poblaciones de primer nivel de atención y utilizando oftalmoscopia indirecta como método diagnóstico, donde encontraron una prevalencia del 28.5%.<sup>38, 28</sup>

El riesgo de desarrollo y progresión de retinopatía depende en gran medida del mal control glucémico, del diagnóstico tardío de diabetes, tabaquismo, bajo nivel socioeconómico, daño renal, edad del paciente y tiempo de evolución de diabetes.<sup>39,40</sup> En nuestro estudio encontramos una tendencia de mayor prevalencia de retinopatía en los grupos de edad de más de 60 años.

El aumento en el predominio de retinopatía en sujetos diabéticos va emparejado con la duración de la diabetes, haciéndose evidente posterior a los 15 años de evolución.<sup>41</sup> En nuestro estudio la mayor prevalencia de retinopatía se observó en el grupo de pacientes con antigüedad de diabetes de 11 a 15 años con oftalmoscopia indirecta una prevalencia de 34.8% y 46.7% de 16 a 20 años manteniéndose elevada, con fluorangiografía hay una mayor prevalencia de 6-10 años con 59.1 y posteriormente se eleva con los años de evolución de 20 y más. Al comparar por grupo, se observó que la mediana de tiempo de evolución del grupo de retinopatía es menor que la del grupo con retinopatía con mediana de 6 (3-11) años respectivamente ( $p= 0.04$ ).

El descontrol metabólico también es un factor importante de riesgo de desarrollo de retinopatía. La glucosa<sup>42</sup>, hemoglobina glucosilada<sup>43</sup> y las dislipidemias están asociadas a la presencia de retinopatía. En nuestro estudio observamos una asociación estadísticamente significativa con mayores niveles de porcentaje de HbA1c, y cifras de glucosa en presencia de retinopatía y una posible tendencia y aunque no se muestran diferencias en el perfil de lípidos, si observamos una tendencia de concentraciones mayores en el grupo de retinopatía. La American Diabetes Association (ADA) establece cada año los estándares de control metabólico para pacientes diabéticos <sup>44</sup> por lo que analizamos glucosa, HbA1C, Colesterol LDL y HDL en base a estos criterios.

La hiperglucemia sostenida es el principal desencadenante de las complicaciones de la diabetes, incluida la retinopatía. Produce anormalidades moleculares por el aumento en la oxidación de glucosa y lípidos, generando la formación de productos avanzados de la glicación (AGE) y estrés mitocondrial. Por este mecanismo se eleva el estrés oxidativo que daña el endotelio y genera la disfunción vascular que afecta a los microvasos sanguíneos por la reduplicación de la membrana basal y oclusión vascular <sup>45,46 ,47</sup> Se desarrolla en el organismo un proceso de inflamación crónico que genera un círculo vicioso, por un lado la hiperglucemia produce inflamación y por el otro, el organismo intenta detener el proceso inflamatorio para permitir la reparación del daño tisular. De esto, que el proceso inflamatorio juegue un papel muy importante en el desarrollo de complicaciones microvasculares de la diabetes, ya que genera un círculo vicioso entre inflamación y daño tisular, este daño a su vez provoca la disfunción de tejidos como el endotelio vascular donde se expresan moléculas de adhesión vascular y de inflamación. En nuestro estudio observamos asociación estadísticamente significativa con oftalmoscopia indirecta en las concentraciones

en el grupo de retinopatía diabética VCAM ( $p=0.02$ ). En un estudio en compararon la relación de los marcadores de inflamación de disfunción endotelial reportan significativamente elevados los valores de VCAM en comparación con las otras moléculas de adhesión vascular <sup>48</sup>. VCAM se expresa débilmente en el endotelio en reposo, pero es altamente regulados hasta a la estimulación con mediadores inflamatorios. Los leucocitos se adhieren a través de la integrina VLA-4 para VCAM-1 en el endotelio. Similares como para ICAM-1, la agrupación de la VCAM-1 induce la señalización intracelular, que conduce a la producción de ROS, la fosforilación de p38, y la proteína tirosina fosfatasa 1B activación. Claramente, la unión de leucocitos a ICAM-1 o VCAM-1 induce múltiples efectos en el endotelio la mayor parte de que sirven para promover la interacción entre los leucocitos y el endotelio, así como la extravasación posterior. Como un enfoque complementario para evaluar una potencial disfunción endotelial en respuesta a la diabetes, la expresión de la VCAM. Otros estudios demuestran su relación, Matsumoto en Japon reporta una asociación con los niveles de VCAM y E - selectina, pero no de ICAM. <sup>49</sup>

En el análisis de riesgo con el método de fluorangiografía observamos que la prevalencia de retinopatía es mayor con mayores concentraciones de los marcadores de inflamación IL-6 ( $p=0.01$ ) es estadísticamente significativa. Debido a que el proceso inflamatorio en la diabetes es un círculo vicioso, donde de forma simultánea hay daño y reparación es posible encontrar que no todos los marcadores se encuentran elevados o bajos respecto a su mecanismo de acción, puesto que la presencia o elevación de unos inhibe o estimula la de otros.

El descontrol metabólico, el tiempo de evolución con diabetes, la edad de los sujetos y la hipertensión arterial se han asociado al incremento de la prevalencia de retinopatía, sin embargo la inflamación subclínica, un proceso

crónico y persistente que causa daño tisular en este caso a nivel vascular es un factor que pudiera ser de riesgo para el desarrollo de complicaciones crónicas en la diabetes. <sup>50,51,52,53</sup> En nuestro estudio en el análisis multivariado observamos que IL6 e IL-10, fueron significativos, confiriendo un riesgo bajo pero significativo para la presencia de retinopatía diabética.

Es importante señalar el papel de nuestras interleucinas ya que la IL-6 es una citocina multifuncional que tiene funciones proinflamatorias y angiogénicas a través de la inducción de VEGF. Se ha informado de que la IL-6 está implicada en la ruptura de la barrera sangre-retina.<sup>54</sup> En pacientes con RD, el nivel de la inflamación aumenta gradualmente a medida que el proceso patogénico proliferativa y el progreso neovascularización. En pacientes con RD, el nivel de la inflamación aumenta gradualmente a medida que el proceso patogénico proliferativa y el progreso neovascularización. <sup>55,56</sup>

IL-10, que es producida por los monocitos y los macrófagos, es una de las principales citocinas antiinflamatorias. IL-10 límites de la inflamación mediante la reducción de la síntesis de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1 y TNF- , por la supresión de la expresión del receptor de citoquinas y por la inhibición de la activación del receptor <sup>57</sup>. Además, la IL-10 previene la angiogénesis mediante la regulación negativa de la expresión de VEGF <sup>58</sup>. De acuerdo con los resultados anteriores, las concentraciones de IL-10 en las muestras de los pacientes diabéticos fueron significativamente menores que las concentraciones de los controles no diabéticos <sup>59, 60,61</sup>. Nuestros resultados sugieren que bajos niveles circulantes de IL-10 (anti-inflamatoria y antiangiogénica) y IL-12 (antiangiogénica) están involucrados en la patogénesis de la RD.

Los procesos inflamatorios juegan un papel importante en el desarrollo de etapas tempranas en la retinopatía diabética.

## 14. Conclusiones

---

La prevalencia de retinopatía diabética encontrada en la población de estudio fue de 25% por oftalmoscopia indirecta y 50% con fluotangiografía por lo tanto, es importante el diagnóstico oportuno debido al riesgo de estos sujetos de desarrollar complicaciones más severas como hemorragias, edema macular, ceguera.

La identificación de datos de retinopatía por los médicos en la consulta es prioritaria y debe realizarse en cualquier nivel de atención, ya que será la única forma de detectar a los sujetos en riesgo y aplicar medidas preventivas para disminuir los efectos del paciente. Es importante la valoración oftalmológica en el paciente diabético ya que esta complicación es asintomática y se diagnostica de forma tardía. La fase tratable precoz de esta complicación es clínicamente silenciosa. Con el fin de instituir la fotocoagulación con láser eficaz y la prevención de la ceguera, la detección a tiempo es crucial. En consecuencia, existe una necesidad de exámenes periódicos fondo de ojo de todos los diabéticos. Debido a la alta prevalencia de la DM en México la mayoría de los centros de atención primaria son limitados.

La retinopatía diabética es una complicación frecuente de la diabetes en nuestro medio que se deriva de atención inadecuada en las medidas preventivas. Los requisitos técnicos para la gestión de algunas de las complicaciones existentes aún no están disponibles. La fluorangiografía es una importante herramienta de diagnóstico que debe ser popularizado.

La retinopatía diabética (DR) es las causas más frecuentes de ceguera económicamente activas del paciente. La probabilidad de desarrollar esta enfermedad aumenta con el número de pacientes diabéticos en nuestro país, así

como su supervivencia. En general, la progresión DR es predecible, de cambios mínimos (apenas detectable mediante oftalmoscopia) a daño avanzado que requiere tratamiento quirúrgico. Sin embargo, en México, la detección tardía requiere con frecuencia la cirugía de retina

La inflamación subclínica causada por la hiperglucemia persistente es un factor importante en el desarrollo de retinopatía diabética, las moléculas de inflamación relacionadas con un mayor riesgo en la presencia de la complicación en etapas tempranas son IL-6 e IL-10.

Estos datos son importantes para planificar estrategias de prevención de la ceguera y la aplicación de la atención óptima de los pacientes diabéticos en nuestro país.

## 15. Cronograma de actividades

---

	Búsqueda de bibliografía	Realización de protocolo	Captación de pacientes	Valoración Oftalmológica y toma de muestras	Análisis Estadístico	Redacción de Informe final	Entrega de Tesis
Ago- Sep. 2011							
Oct.- Nov 2011							
Dic- Ene 2012							
Feb-Mar 2012							
Abr-May 2012							
Jun-Jul 2012							
Ago-Sept 2012							
Oct-Nov 2012							
Dic-Ene 2013							
Feb-Mar 2013							
Abr- May 2013							
Jun- Jul 2013							

## 16. Referencias bibliográficas

---

1. American Diabetes Association: report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*.2001; 24:S5-S20.
2. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; American Diabetes Association; *Diabetes Care*. 2011; 34: pags.
3. Amos AF, McCart DJ, Zimmet P. The Rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14(suppl 5):S1-85.
4. Armando Arredondo, PhD, Esteban De Icaza. Costos de la Diabetes en América Latina: Evidencias del Caso Mexicano. *Value in health*.2011; 14 S 8 5 . S 8 8
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of diabetes. *Diabetes Care*.2004; 27:1047-53.
6. Mahía V, Pérez PL. La Diabetes Mellitus y sus complicaciones vasculares: un problema social de salud.*Rev Cubana Angiol Cir Vasc*.2000; 1:68-73.
7. Prado-Serrano A, Guido-Jiménez MA, Camas-Benítez JT; Prevalencia de retinopatía diabética en población mexicana. 2009; 83(5): 261-266.
8. Socarrás M, Amaro C, Blanco A. Interrelación entre lo biológico y lo social en relación con factores de riesgo cardiovasculares en pacientes diabéticos obesos tipo 2.*Rev. Cubana Invest Biomed*.2002; 21:7-12.

9. Larsen M, Horder M, Mogensen EF. Effect of long term monitoring of glycohemoglobin levels insulin-dependent diabetes mellitus. NEJM 1990; 323:1021-1025.
10. Nathan et al. Effect of intensive treatment of DM of the development and long term complication in IDDM. NEJM 1993; 329; 977-986.
11. Ferreras P, Rozman, C. Medicina Interna.14ªEd.España.Editorial Harcout 2000; 2:2222-2223.
12. Sivenius K, Niskanen L, Voutilainen-Kaunisto R, Laakso M, Uusitupa M; Aldose reductase gene polymorphisms and susceptibility to microvascular complications in Type 2 diabetes; Diabetic Medicine. 2004 ; 21: 1325 . 1333.
13. . Simó Canonge R; Fisiopatología de la retinopatía diabética; Av Diabetol; 1999.;16: 49-53.
14. Barría von-Bischhoffshausen F, Martínez-Castro F; Guía Práctica Clínica de Retinopatía Diabética para Latinoamérica; Programa Visión 2020 IAPB para América Latina 2010.
15. , Oficjalska-Mÿ czak J, Misiuk-Hojjő M. Proliferative Diabetic Retinopathy- The influence of diabetes control on the activation of the intraocular molecule system. Diabetes Res Clin Pract. 2009; 84(1):46-50.
16. Álvarez R, Retinopatía Diabética, Boletín de la Escuela de Medicina. 2006; 31(3): 92-96.
17. Olmos P, Araya-Del-Pino A, González C, Laso P, Iribarra V, Rubio L; Fisiopatología de la retinopatía y nefropatía diabéticas; Rev Méd Chile. 2009; 137: 1375-1384.

18. UKPDS. Overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease (UKPDS 16). *Diabetes* 44.1995. 1249-1258.
19. Argento C. *Oftalmología General. Introducción para el especialista, 1ª Edición*. Rosario: Editorial Corpus 2007; 352-361.
20. Antonetti D, Barber A, Bronson S and Col. Diabetic Retinopathy: Seeing Beyond Glucose-Induced Microvascular Disease. 2006; 55 (9): 2401-11.
21. Barría von-Bischhoffshausen F, Martínez-Castro F; *Guía Práctica Clínica de Retinopatía Diabética para Latinoamérica; Programa Visión 2020 IAPB para América Latina* 2010.
22. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología; *Complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus tipo 2; Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2004.; 12 (2): S31-S44.
23. Wong J, Molyneaux L, Constantino M, Twigg SM, Yue DK; Timing Is Everything: Age of Onset Influences Long-Term Retinopathy Risk in Type 2 Diabetes, Independent of Traditional Risk Factors; *Diabetes Care*. 2008.; 31 (10): 1985-1990.
24. Hemmingsen B, Lund S, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen A, Wetterslev J; Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials; *BMJ*. 2011; 343.
25. Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A; Optimal cutoff points for the detection of undiagnosed type 2 diabetes, hypertension and metabolic syndrome in Mexican adults; *Salud Pública de México*. 2012.; 54 (1):13-19.

26. Ho-Yee-Ting J, Martin DK; Basic and Clinical Aspects of Gene Therapy for Retinopathy Induced by Diabetes; *Current Gene Therapy*. 2006.; 6: 193-214.
27. Anda-de-Turati M, Granados-Arriola J, Quiroz-Mercado H; Marcadores genéticos en retinopatía diabética proliferativa en mexicanos portadores de diabetes mellitus no insulino dependiente; *An Med Soc Med Hosp ABC*. 2000.; 45 (2): 61-64.
28. Klein R, Klein B. Vision disorders in diabetes. In: National Diabetes Data Group, ed. *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995:293. 337.
29. Zhang X, Saddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, Gregg EW, Albright AL, Klein BE, Klein R. Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* 2010; 304(6):649-56.
30. González-Villalpando M, González-Villalpando C, Arredondo-Pérez B, Martínez Díaz SV, Mitchell B, Rivera Martínez D, Klein R, Haffner SM, Stern MP. Moderate to severe diabetic retinopathy is more prevalent in Mexico City than in San Antonio, Texas. *Diabetes Care* 1997; 20(5):773-777.
31. González-Villalpando C. Epidemiología de la Diabetes Mellitus 2 en México. *Med Int Méx* 1998; 14:S5-S7.
32. Secretaría de salud .Boletín semanal de Epidemiología. Semana 46,2001.Dirección General de Epidemiología .México. Secretaría de Salud.
33. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286(3):327-334.

34. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341(25):1906-1912.
35. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993 103(2):565-575.
36. JH Lee, W Lee, Kwon Oh, JH Kim, Ow Kwon, KH Kim, JB Lim. Cytokine profile of peripheral blood in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic retinopathy.
37. Taoufik Khalfaoui, Gérard Lizard, Amel Ouertani-Meddeb. Adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) and diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Histology* 2008; 39(2):243-249.
38. Sabag-Ruiz E, Alvarez-Félix A, Celiz-Zepeda S, Gómez-Alcalá AV. Chronic complications of diabetes mellitus. What is the prevalence of diabetes in a family medical unit? *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006; 44(5):415-21.
39. Sharew G, Ilako DR, Kimani K, Gelaw Y. Prevalence of diabetic retinopathy in Jimma University Hospital, Southwest Ethiopia. *Ethiop Med J.* 2013;51(2):105-13.
40. Moreno A, Lozano M, Salinas P. Diabetic retinopathy. *Nutr Hosp.* 2013 ;28 Suppl 2:53-6.
41. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its Complications. Part 1:Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva 1999.

42. Zhu CH, Zhang SS, Kong Y, Bi YF, Wang L, Zhang Q. Effects of intensive control of blood glucose and blood pressure on microvascular complications in patients with type II diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol.* 2013 18;6(2):141-5.
43. Sheu SJ, Liu NC, Ger LP, Ho WL, Lin JY, Chen SC, Horng YH, Lam HC. High HbA1c level was the most important factor associated with prevalence of diabetic retinopathy in Taiwanese type II diabetic patients with a fixed duration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(9):2087-92.
44. ADA American Diabetes Association. «Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.*2012.
45. Johnny Tang, MD<sup>1,3</sup> and Timothy S. Kern, PhD, Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2011; 30(5): 343. 358.
46. Zhang W, Liu H, Al-Shabrawey M, Caldwell RW, Caldwell RB. Inflammation and diabetic retinal microvascular complications. *J Cardiovasc Dis Res.* 2011;2(2):96-103.
47. Aguilar F. «Procedimientos diagnósticos.» Cap. 7 de *Neuropatía diabética. Aspectos prácticos, diagnósticos, terapéuticos y medidas profilácticas.*, de F R Aguilar, 2009. 143-175. México: Alfil,
48. Barbara E.K. Klein, MD, MPH, Michael D. Knudtson, MS, Michael Y. Tsai, PhD<sup>2</sup>, and Ronald Klein, MD, MPH. The Relation of Markers of Inflammation and Endothelial Dysfunction to the Prevalence and Progression of Diabetic Retinopathy. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy.

49. ] K. Matsumoto, Y. Sera, Y. Ueki, G. Inukai, E. Niuro, and S. Miyake, %Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetic microangiopathy and ma-croangiopathy,+ Diabetic Medicine.2002; 19(10):822. 826.
50. Bonnet S, Maréchal G. [Influence of arterial hypertension on diabetic retinopathy]. J Mal Vasc. 1992;17(4):308-10.
51. Srivastava BK, Rema M. Does hypertension play a role in diabetic retinopathy? J Assoc Physicians India. 2005;53:803-8.
52. Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. Diabetes Care. 1998;21(1):143-56.
- 53.Li X, Wang Z. Prevalence and incidence of retinopathy in elderly diabetic patients receiving early diagnosis and treatment. Exp Ther Med. 2013;5(5):1393-1396.
- 54.Moriarty AP, Spalton DJ, Moriarty BJ, Shilling JS, Ffytche TJ, Bulsara M. Studies of the blood-aqueous barrier in diabetes mellitus. Am J Ophthalmol. 1994;117:768. 71.
- 55.Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. Ophthalmology. 2003;110:1690. 6.
- 56.Lotz M. Interleukin-6: a comprehensive review. Cancer Treat Res. 1995; 80: 209. 33.
- 57.Rubio-Perez JM, Morillas-Ruiz JM. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. ScientificWorldJournal. 2012;12: 756.

58. Silvestre JS, Mallat Z, Duriez M, Tamarat R, Bureau MF, Scherman D, Duverger N, Branellec D, Tedgui A, Levy BI. Antiangiogenic effect of interleukin-10 in ischemia-induced angiogenesis in mice hindlimb. *Circ Res.* 2000; 87:448. 52.
59. Hernández C, Segura RM, Fonollosa A, Carrasco E, Francisco G, Simó R. Interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and IL-10 in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2005; 22:719. 22.
60. Liu J, Shi B, He S, Yao X, Willcox MD, Zhao Z. Changes to tear cytokines of type 2 diabetic patients with or without retinopathy. *Mol Vis.* 2010; 16:2931. 8.
61. Cheung CM, Vania M, Ang M, Chee SP, Li J. Comparison of aqueous humor cytokine and chemokine levels in diabetic patients with and without retinopathy. *Mol Vis.* 2012; 18:830. 7.

## 17. Anexos

---

### **Anexo 1. INDICACIONES PARA LOS PACIENTES**

Si usted desea participar en el estudio, es importante que el día de su cita:

- Acuda el día \_\_\_\_\_ entre 7:30 am al consultorio numero 48 ubicado en el tercer piso de la consulta externa del Hospital Carlos McGregor Sánchez Navarro.
- Ayuno de 12 horas (cenar un día antes a las 7 de la tarde).
- Traiga una lista de todos los medicamentos que toma (las cajas o envases).
- Traer los medicamentos que tenga que tomarse en la mañana.
- Traiga un desayuno habitual para que lo consuma después de la toma de las muestras.
- Acuda con un acompañante ya que se le realizara una dilatación de pupila y tendrá una visión borrosa por 3 horas.

## Anexo 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**HRG No. 1 DR. CARLOS MCGREGOR SANCHEZ NAVARRO**  
**UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**

### **Consentimiento para participar en el estudio de investigación**

Debido a que usted es un paciente con diabetes mellitus tipo 2, se le invita a participar en el estudio llamado "Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2+ Este estudio será realizado en 384 pacientes diabéticos de las unidades de medicina familiar No. 4 y No. 28 del Instituto Mexicano del Seguro Social durante 1 año. Las evaluaciones se llevaran a cabo en el Hospital General Regional No.1.

### **Pregunta de investigación:**

Esta investigación busca conocer la respuesta a dos preguntas principales:

**Pregunta 1:** ¿Cuál es la prevalencia de retinopatía en pacientes con diabetes tipo 2?

**Pregunta 2:** ¿Cuál es la asociación de los marcadores de la inflamación IFN  $\gamma$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , VCAM, ICAM y E-Selectina con la retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2?

## **Procedimientos**

Si usted acepta participar en el estudio, se le citara por la mañana y en ayuno para tomarle muestras de sangre venosa de alguno de sus brazos, se le extraerán 5 tubos de sangre, se le realizara un cuestionario sobre su estado de salud y sus hábitos, y una valoración oftalmológica la cual consiste en prueba de agudeza visual, tensión intraocular, además de que se le aplicarán 2 gotas en cada ojo de medicamentos tópicos (tetracaína, pilocarpina al 10% y fluoresceína sódica), posteriormente se le realizará fondo de ojo bajo dilatación pupilar de los cuales ninguno causa dolor. Las muestras se procesaran en el laboratorio del Hospital General Regional No. 1

## **Resultados**

Los resultados se le darán a conocer en 5 días hábiles a partir de la toma de las muestras en el consultorio N-48 del tercer piso del edificio de consulta externa del Hospital General Regional No.1 en un horario de 7:30 a, a 2:00 pm

**Beneficios:** Los beneficios para usted de participar en este estudio serán evaluar el control de su diabetes y detectar oportunamente alguna la proliferación de vasos anormales en su retina. Con su participación en el estudio también le dará beneficios futuros a la sociedad en la medida que encontremos cuales son los mejores factores predictivos para la retinopatía en los pacientes con diabetes.

Si se le diagnostica retinopatía, se le canalizará con el médico indicado para que le de tratamiento y seguimiento de su padecimiento, así como recomendaciones para disminuir los síntomas del mismo, información oral y escrita de medidas preventivas.

**Riesgos o molestias:** La toma de sangre puede causar molestias temporales o moretones en el sitio de la punción y en algunas ocasiones puede haber desmayo. La prueba de sensibilidad no causa ninguna molestia ni dolor.

**Expediente:** Se revisará su expediente así como la información que se obtenga para los propósitos de este estudio. La información que resulte de su participación en esta

investigación que pueda ser importante para sus necesidades de manejo médico actuales o futuras, serán colocadas en su expediente.

**Costos y pagos:** Su participación en este estudio no tendrá costo alguno para usted.

**Confidencialidad:** En este estudio, sus médicos tomarán nota de sus iniciales, sexo, edad, peso, altura y otras características. No se le identificara a usted personalmente en ninguno de los informes de este estudio. La información obtenida de los cuestionarios, datos personales y estudios de laboratorio se mantendrá de forma confidencial.

**Preguntas:** Si tiene alguna pregunta sobre el estudio puede realizarlas a la Q.C Abril Rebolledo Castillejos al teléfono 56395822 Ext. 20749 de lunes a viernes de 7 a 13 hrs o con el Dr. Jorge Escobedo De la Peña al teléfono 5639-4688 ó 5597-8857, de lunes a viernes de 8 a 14 hrs.

**Derechos legales y firmas:** Su firma indica que usted acepta participar en el estudio descrito anteriormente.

### **Consentimiento voluntario**

Todo lo anterior se me ha explicado y todas mis preguntas han sido contestadas. Entiendo que se me invita a preguntar sobre cualquier aspecto del estudio de investigación durante el desarrollo del mismo y que esas preguntas que haga en el futuro serán contestadas por los investigadores que aparecen en este formato. Al firmar este formato acepto participar en el estudio de investigación.

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente

Testigo 1:

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

Nombre: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Parentesco

\_\_\_\_\_  
Dirección

Testigo 1:

Nombre: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Parentesco

\_\_\_\_\_  
Dirección

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

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

### Anexo 3. Exploración Oftalmológica

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad de diagnostico de DM: \_\_\_\_\_ Folio: \_\_\_\_\_

**Agudeza Visual** O.D. \_\_\_\_\_ O.I. \_\_\_\_\_  
**T.I.O.** O.D. \_\_\_\_\_ O.I. \_\_\_\_\_

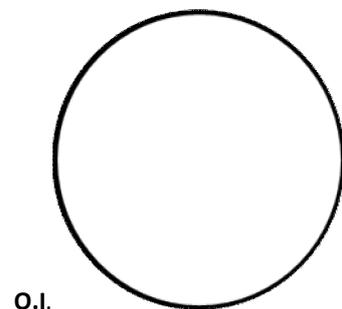
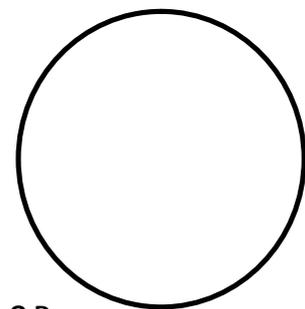
**S. ANTERIOR:** O.D. \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
O.I. \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**RUBEOSIS IRIS:** O.D. Si ( ) No ( ) O.I. Si ( ) No ( )

**CRISTALINO**

O.D.  O.I. 

**Fondo de Ojo** O.D. \_\_\_\_\_  
O.I. \_\_\_\_\_



Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

	O.D.	O.I.
<b>FO. Papila</b>		
Excavación		
Coloración		
Neovasos		
<b>ÁREA MACULAR</b>	<b>O.D.</b>	<b>O.I.</b>
EMCS		
EMNCS		
<b>PATRÓN VASCULAR</b>	<b>O.D.</b>	<b>O.I.</b>
Adelgazado		
Tortuoso / Arrosariamiento		
Perdida en relación A-V		
Aumento de Banda refleja Arteriolar		
<b>RETINA</b>	<b>O.D.</b>	<b>O.I.</b>
Microhemorragias		
Exudados duros		
Exudados blandos		
AMIR		
Neovasos		
Tracción/desprendimiento		
<b>HEMORRAGIA</b>	<b>O.D.</b>	<b>O.I.</b>
Subhialoidea o Preretiniana		
Retiniana		
Vitrea		
<b>HUELLAS DE LASER</b>	<b>O.D.</b>	<b>O.I.</b>
PFC		
Selectivo		

Dx: O.D. RTDB RTDNP (L) (M) (S) RTDP (CAR) (S/CAR) RTDPA ( ) EMCS ( ) EMNCS ( )

Dx: O.I. RTDB RTDNP (L) (M) (S) RTDP (CAR) (S/CAR) RTDPA ( ) EMCS ( ) EMNCS ( )

F. A. R.

O.D.

O.I.

COMENTARIOS:

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No.1

## Anexo 4. RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

<b>I. FICHA DE IDENTIFICACIÓN</b>					
1.1 Fecha _____ (dd-mm-aa)					
1.2 Nombre: _____					
1.3 No. Afiliación: _____					
1.4 Sexo		1.5. Edad		años	
_____ 1. Masculino		_____ 2. Femenino			
1.6 Estado civil: _____ 1. Soltero _____ 2. Casado _____ 3. Unión libre _____ 4. Divorciado _____ 5. Viudo					
1.7 Consultorio: _____		1.8 Turno: _____ 1. Mat _____ 2. Vesp		1.9 UMF: _____	
1.10 Domicilio: _____					
1.11 Teléfono: _____		Otro teléfono para recados: _____			
<b>II. ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES</b>					
2.1 ¿Tiene familia con diabetes mellitus tipo 2?					
2.1.1 Madre		2.1.3 Hermana		2.1.5 Otro	
_____ 1. Si _____ 2. No		_____ 1. Si _____ 2. No		_____ 1. Si _____ 2. No	
2.1.2 Padre		2.1.4 Hermano		2.1.6 Otro	
_____ 1. Si _____ 2. No		_____ 1. Si _____ 2. No		_____ 1. Si _____ 2. No	
<b>III. Antecedentes personales patológicos</b>					
3.1 ¿En el último mes ha padecido alguna de las siguientes enfermedades?					
3.1.1 Resfriado		3.1.2 Faringitis		3.1.3 Neumonía	
_____ 1. Si _____ 2. No		_____ 1. Si _____ 2. No		_____ 1. Si _____ 2. No	
3.1.4 Diarrea(GEPI)		3.1.5 IVU		3.1.6 Traumatismo	
_____ 1. Si _____ 2. No		_____ 1. Si _____ 2. No		_____ 1. Si _____ 2. No	
3.1.7 TVP		3.1.8 Otra enfermedad		3.1.9 Otro	
_____ 1. Si _____ 2. No		_____ 1. Si _____ 2. No		_____ 1. Si _____ 2. No	
3.2 ¿En el último año se ha sometido a cirugía?					
3.2.1 Cirugía 1		3.2.2 Cirugía 2		3.2.3 Cirugía 3	
_____ Fecha ____/____/____ (dd-mm-aa)		_____ Fecha ____/____/____ (dd-mm-aa)		_____ Fecha ____/____/____ (dd-mm-aa)	
3.3 ¿En los últimos 3 días ha consumido bebidas alcohólicas? _____ 1. Si _____ 2. No					
3.4 ¿En los últimos 3 días ha realizado ejercicio mayor al que habitualmente realiza? _____ 1. Si _____ 2. No					
3.5 ¿En los últimos 3 días, se ha expuesto a la luz solar por más de 3 horas en un día? _____ 1. Si _____ 2. No					
3.6 ¿Alguna vez ha padecido alguna de las siguientes enfermedades?					
_____ Escarlatina		_____ Artritis reumatoide		_____ LES	
_____ Osteoartritis		_____ Fiebre reumática		_____ Problemas de la tiroides	
_____ Gota		_____ Ulcera de estómago		_____ Cáncer	
_____ EPOC		_____ Enfermedad del riñón		_____ VIH	
_____ Enfermedad vascular cerebral		_____ Enfermedad del hígado		_____ Enfermedades de la vesícula biliar	
3.7 ¿Ha fumado alguna vez en su vida? _____ 1. Si _____ 2. No					
3.7.1 ¿Ha fumado más de 100 cigarrillos en su vida?		3.7.2 ¿Fuma actualmente?		3.7.3 ¿A que edad comenzó a fumar?	
_____ 1. Si _____ 2. No		_____ 1. Si _____ 2. No		_____ años	
3.7.4 ¿Cuántos tiempo lleva fumando?		3.7.5 ¿Cuántos cigarrillos consume al día?		3.7.6 ¿Convive con personas fumadoras?	
_____ años		_____ cigarrillos		_____ 1. Si _____ 2. No	
3.7.7 ¿Desde hace cuánto tiempo?		3.7.8 ¿Cuánto tiempo permanece cerca de la persona fumadora?		3.7.9 Otro	
_____ años		_____ horas		_____ años	

Prevalencia de retinopatía diabética y su asociación con marcadores de inflamación en pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital general de zona No. 1

3.8 ¿Ha ingerido alguna vez en su vida bebidas alcohólicas?	1. Si	2. No
3.8.1 ¿Ingiere bebidas alcohólicas actualmente?	1. Si	2. No
3.8.2 ¿A que edad comenzó a ingerir bebidas alcohólicas?	_____ años	
3.8.3 ¿Con que frecuencia consume bebidas alcohólicas?	_____	
3.8.4 ¿Qué cantidad de copas consume?	_____	
3.8.5 ¿A qué edad dejó de tomar?	_____ años	
<b>IV. EVOLUCIÓN DE DIABETES</b>		
4.1 ¿A qué edad se le diagnosticó la diabetes mellitus tipo 2?	_____ años	
4.2 ¿Que tratamiento toma?:		
4.2.1 Glibenclamida	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	_____ mg/día _____ (duración en meses)
4.2.2 Metformina	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	_____ mg/día _____ (duración en meses)
4.2.3 Pioglitazona	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	_____ mg/día _____ (duración en meses)
4.2.4 Rosiglitazona	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	_____ mg/día _____ (duración en meses)
4.2.5 Insulina	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	_____ UI/día _____ (duración en meses)
4.2.5.1 Tipo: _____		
4.2.6 Acarbosa	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	_____ UI/día _____ (duración en meses)
4.2.7 Otro: _____		
4.3 ¿Le han diagnosticado hipertrigliceridemia? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
4.3.1 ¿Toma tratamiento? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
4.3.2 Especifique: <input type="checkbox"/> Benzafibrato <input type="checkbox"/> Otro: _____		
4.4 ¿Le han diagnosticado hipercolesterolemia? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
4.4.1 ¿Toma tratamiento? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
4.4.2 Especifique: <input type="checkbox"/> Pravastatina <input type="checkbox"/> Otro: _____		
4.5 ¿Su doctor le ha dicho que tenga alguna complicación de la DM tipo 2? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
¿Cuál de las siguientes?		
4.5.1 Neuropatía diabética	Tiempo de evolución: _____ (meses)	
Tratamiento: _____		
4.5.2 Nefropatía diabética	Tiempo de evolución: _____ (meses)	
Tratamiento: _____		
4.5.3 Retinopatía diabética	Tiempo de evolución: _____ (meses)	
Tratamiento: _____		
5.6 Peso _____ Kg		
5.7 Talla _____ Mts		
5.8 Cintura _____ cm		
5.9 Cadera _____ cm		
5.10 Tensión arterial _____ mmHg		
<b>VI. LABORATORIOS</b>		
6.1 Glucosa	_____ mg/dl	
6.2 Hemoglobina 1AC	_____ %	
6.3 Colesterol total	_____ mg/dl	
6.4 Colesterol LDL	_____ mg/dl	
6.5 Colesterol HDL	_____ mg/dl	
6.6 Colesterol VLDL	_____ mg/dl	
6.8 Triglicéridos	_____ mg/dl	