

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y BIOLOGICAS

“DR. IGNACIO CHÁVEZ”

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACÁN

UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 80



EFFECTO DE LA ROSIGLITAZONA SOBRE LA RESPUESTA CELULAR INFLAMATORIA EN LA CICATRIZACIÓN DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.

T E S I S

que para obtener el grado de
Especialista en Medicina Familiar
presenta:

Omar Abraham Villaseñor Figueroa.

ASESOR DE TESIS:

M. en C. Oscar A. de la Fuente Sánchez.

CO ASESOR DE TESIS:

Valentín Roa Sánchez

**Morelia Michoacán
Marzo 2007**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR. EDUARDO C. PASTRANA HUANACO

COORDINADOR DELEGACIONAL DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. BENIGNO FIGUEROA NÚÑEZ

COORDINADOR DELEGACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JAVIER RUIZ GARCÍA

COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA

UMF 80

DR. VALENTÍN ROA SÁNCHEZ

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA FAMILIAR

UMF 80

**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS
DE HIDALGO**

M. EN C. VICTOR MANUEL FARIAS RODRÍGUEZ
JEFE DE LA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y BIOLÓGICAS “DR. IGNACIO CHÁVEZ”

ESP. EN MED. FAM. RAFAEL VILLA BARAJAS
COORDINADOR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA FAMILIAR

ASESOR:

Dr. Oscar Alberto de la Fuente Sánchez

Maestro en Ciencias Médicas

Especialista en Cirugía Plástica, Reconstructiva y estética

Hospital general Regional No. 1

Instituto Mexicano del Seguro Social

CO-ASESOR:

Dr. Valentín Roa Sánchez

Especialista en Medicina Familiar

Profesor Titula de la Especialidad de Medicina Familiar

UMF 80

Instituto Mexicano del Seguro Social

Colaboradores:

Dr. Jesús Ramírez Enríquez.

Maestro en Ciencias Médicas
Especialista en Medicina Interna y Endocrinología
Hospital general regional No 1.
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Ruth Amalia Estrada A.

Maestra en Ciencias Médicas, Especialista en Patología
Hospital general regional No 1.
Instituto Mexicano del Seguro Social

Carlos Gómez Alonso

Matemático, Analista Coordinador “A”
Unidad de Informática del Centro de Investigación Biomédica de Michoacán
Hospital general regional No 1.
Instituto Mexicano del Seguro Social

AGRADECIMIENTOS

A mi familia:

Por sus sabios consejos, su apoyo y su confianza para darme el ánimo de seguir adelante a pesar de las adversidades; a quienes me han visto crecer y desarrollarme y que jamás me negaron la oportunidad de llegar a las metas que me he propuesto.

A mis maestros:

Por no dudar de mi capacidad brindándome la confianza para compartir sus experiencias y su sabiduría, por dejarme aprender las cosas buenas y borrar las cosas malas.

A mis Asesores de tesis:

Por brindarme la oportunidad de conocerme, conocer mis defectos y virtudes, por descubrir mis límites y capacidades, por no abandonar ésta honorable labor de ser médico.

A los colaboradores:

Que con su desinteresada participación la realización de éste trabajo fue un gran logro.

A mis pacientes:

Que indudablemente son el mejor libro de medicina, y que gracias a su participación, pudimos lograr ésta meta buscando un beneficio en su salud.

I

RESUMEN

RESUMEN

Efecto de la Rosiglitazona sobre la respuesta celular inflamatoria en la cicatrización de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

INTRODUCCIÓN: La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), está condicionada por múltiples mecanismos fisiopatológicos, asociada a factores ambientales y genéticos, provocando resistencia a la insulina y disfunción de la célula β del páncreas; la cicatrización se encuentra alterada por presentar un estado inflamatorio persistente, produciendo señales químicas alteradas y disfunción celular para reparar los tejidos.

OBJETIVO: Evaluar el efecto de la Rosiglitazona sobre la respuesta celular inflamatoria en pacientes con DM2, bajo un modelo de cicatrización por biopsia.

MATERIAL Y METODOS: Se estudiaron 12 pacientes (91.66% mujeres, 8.33% hombres) de la UMF 80 del IMSS, con DM2 tratados con Glibenclamida-Metformina, entre 40 y 70 años de edad (54.5 ± 4.8 años), entre 5 y 15 años de diagnóstico (7.5 ± 2.3 años), en descontrol metabólico (glucosa en ayuno >140 mg/dl), sin daño renal ni hepático, ni patologías que interfirieran en el proceso de cicatrización y sin tratamiento con esteroides. Se formaron dos grupos en forma aleatoria, a uno se le administró Rosiglitazona vía oral 4mg/día 3 meses y al otro se ajustó el tratamiento. La variable dependiente fue la respuesta celular inflamatoria y la independiente el uso de Rosiglitazona. Se les realizaron estudios bioquímicos para valorar el control metabólico y una biopsia de piel en forma estandarizada pre y posterior a la intervención farmacológica, se midió la velocidad de cierre y los tejidos se analizaron al microscopio.

RESULTADOS: El grupo con Rosiglitazona demostró diferencias significativas en la glucosa en ayuno ($p=.034$), en los tejidos aumentó la proliferación vascular ($p=0.041$), y el número de vasos sanguíneos ($p=0.030$) y disminuyó el grado de inflamación local ($p=0.042$) en comparación al grupo sin Rosiglitazona.

CONCLUSIONES: La Rosiglitazona mejora la cicatrización en pacientes con DM2 así como la glucosa de ayuno.

Palabras Clave: DM2, Rosiglitazona, cicatrización, inflamación.

II

SUMMARY

SUMMARY

Rosiglitazone effect on the inflammatory cellular response in the healing of patients with Diabetes Mellitus type 2.

INTRODUCTION: The Type 2 Diabetes Mellitus (DM2), is conditioned by multiple physiopathology mechanisms, associated to environmental and genetic factors, causing insulin resistance and β cell dysfunction in pancreas; the healing is altered to present persistent an inflammatory state, producing altered chemical signals and cellular dysfunction to repair skin.

OBJECTIVE: To evaluate the effect of the Rosiglitazone on the inflammatory cellular response in patients with DM2, under a model of healing by biopsy.

MATERIAL AND METHODS: 12 patients studied (91.66% women, 8.33% men) of UMF 80 of the IMSS, with DM2 in treatment with Glyburide-Metformin, between 40 - 70 years of age (54.5 ± 4.8), between 5 - 15 years of diagnosis (7.5 ± 2.3), in metabolic uncontrolled (glucose in $> 140\text{mg/dl}$ before breakfast), without neither hepatic or renal damage, nor pathologies that interfered in the healing process and without treatment with steroids. Two groups in random form formed, to one him gave Rosiglitazone oral administration 4mg/day by 3 months and the control group the treatment be adjusted. The dependent variable was the inflammatory cellular response and independent the use of Rosiglitazone. Biochemical determinations were made to them to value the metabolic control, and a biopsy of skin in standardized form pre and subsequent to the pharmacologic intervention, was measured the speed of closing and the biopsies were analyzed by microscope.

RESULTS: The group with Rosiglitazone demonstrated significant differences in the glucose ($p=.034$); in the biopsies, increased to the vascular proliferation ($p=0.041$), the number of blood vessels ($p=0.030$), diminishing the degree of local inflammation ($p=0.042$) in comparison to the group without Rosiglitazone.

CONCLUSIONS: The Rosiglitazone improves the healing in patients with DM2 as well as the glucose before breakfast.

Key words: DM2, Rosiglitazone, healing, inflammation.

III

Abreviaturas

ABREVIATURAS

AGE	Productos Finales de Glucosilación Avanzada
cm	Centímetros
DM 1 y 2	Diabetes Mellitus tipo 1 y 2
FAP	Factor Activador de Plaquetas
HbA _{1c}	Hemoglobina Glucosilada
IC	Indice de Confianza
ICAM 1 y 2	Moléculas de Adhesión Intercelular
ICC	Indice Cintura Cadera
IL	Interleucina
IMC	Indice de Masa Corporal
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de Mercurio
NF κ B	Factor de Necrosis Tumoral Kappa B
PAd	Presión Arterial Diastólica
PA _s	Presión Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reactiva
PPAR	Receptor Activado por Proliferador de Peroxisomas
RAGE	Receptores de Productos Finales de Glucosilación Avanzada
ROS	Especies Reactivas de Oxígeno
RZG	Rosiglitazona
SIAIS	Sistema de Información de Atención Integral de la Salud
TGO	Transaminasa Glutámico Oxalacética
TGP	Transaminasa Glutámico Pirúvica
TNF α	Factor de Necrosis Tumoral alfa
UI	Unidades Internacionales
VCAM	Moléculas de Adhesión Celular Vascular
VEGF	Factor de Crecimiento Vascular Endotelial

IV

RELACION DE TABLAS Y FIGURAS

RELACION DE TABLAS Y FIGURAS

CONTENIDO	Página
<u>Tabla I</u> Media y DE en edad, tiempo de diagnóstico de DM2 y parámetros bioquímicos de los pacientes en estudio	42
<u>Tabla II</u> Comparación pre y post intervención de las medidas de cierre de las heridas	44
<u>Tabla III</u> Comparación de los resultados de las biopsias a los 10 minutos de realizada la herida con aguja hipodérmica	46
<u>Tabla IV</u> Comparación de los resultados de las biopsias a los 5 días posteriores a la biopsia inicial	47
<u>Tabla V</u> Comparación de variables pre y post (t de student para muestras relacionadas)	51
<u>Figura 1</u> Distribución de la población de acuerdo a sexo	41
<u>Figura 2</u> Medición del cierre de las heridas	43
<u>Figura 3</u> Diferencias de glucosa en ayuno pre y post tratamiento	48
<u>Figura 4</u> Diferencias de HbA _{1c} pre y post tratamiento	49
<u>Figura 5</u> Diferencias en los lípidos pre y post tratamiento	50

V

INTRODUCCION

INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica degenerativa que se debe a múltiples factores, divididos en dos grandes grupos: factores modificables como el estilo de vida y el medio ambiente, y los factores no modificables como el factor genético, raza, género, edad, etc.

Se ha observado que en los últimos años se ha incrementado la detección de casos nuevos de Diabetes Mellitus en la población mundial, existiendo en el mundo una cifra reportada en el año 2000 por la OMS, de aproximadamente 155 millones de diabéticos, de los cuales 83 millones son mujeres y 72 millones son hombres. En México, según la Encuesta Nacional de Salud 2000, existen 5.3 millones de diabéticos.

Las complicaciones de la Diabetes Mellitus, ocuparon la primera causa de muerte del 2000 al 2003 (INEGI), con una tasa de 46.26 a 56.73 respectivamente. Estas son cifras evidentemente alarmantes, si tomamos en cuenta el gran número de personas que se encuentran con intolerancia a la glucosa sin haberse diagnosticado y que se les retrasa su manejo oportuno.

Como médicos de primer contacto debemos de crear una cultura de prevención a la población en general en pacientes y familiares que presentan factores de riesgo modificables para aplazar la aparición de la enfermedad, con el objetivo también de retrasar las complicaciones agudas y crónicas de la misma evolución natural de la enfermedad, que generan crisis que repercuten en la funcionalidad de la familia.

VI

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

El proceso de cicatrización va muy relacionado con la respuesta inflamatoria, que es fundamentalmente una respuesta de carácter protector cuyo objetivo final es librar al organismo de la causa inicial de lesión celular. Durante la reparación, el tejido lesionado es sustituido por la regeneración de las células parenquimatosas nativas, por la proliferación del tejido fibroblástico (cicatrización), o con mayor frecuencia, por la combinación de ambos procesos.

La respuesta inflamatoria tiene lugar en el tejido conjuntivo vascularizado e implica a los constituyentes celulares y extracelulares del mismo, consiste en una dilatación de los vasos sanguíneos, que favorece el paso de líquido (plasma), sustancias (mediadores químicos de inflamación) y células (neutrófilos, monocitos, eosinófilos, linfocitos, basófilos y plaquetas) desde la sangre a los tejidos, por lo que éstos aumentan de volumen y temperatura, que llevan a las fases de la cicatrización: coagulación, inflamación, fibroplasia, remodelación, contracción y epitelización. (1)

Además, algunas células de la sangre se activan en determinadas circunstancias, especialmente cuando detectan la presencia de microbios llamada "inflamación celular", y liberan sustancias que atraen a otras células de defensa del organismo, conocidas como "inflamación humoral"; algunas de las sustancias liberadas son las prostaglandinas y los leucotrienos.(2)

La inflamación aguda tiene una evolución relativamente breve, con una duración que oscila entre minutos, horas y pocos días; sus características principales son la exudación de fluidos y proteínas plasmáticas (edema) y la emigración de leucocitos (predominantemente neutrófilos).

La inflamación crónica tiene una duración mayor y se caracteriza histológicamente por la presencia de linfocitos y macrófagos, y por la proliferación de vasos sanguíneos y tejido conjuntivo. (3)

La función primaria de la piel es servir como barrera de protección contra el medio ambiente (4), cuando pierde su continuidad, el proceso de cicatrización mantiene la integridad cutánea. La cicatrización presenta tres eventos: Inflamación, proliferación celular (epitelización, angiogénesis, fibroplasia) y remodelado (4,5). Al finalizar este proceso el resultado es la formación de tejido cicatrizal. En algunos animales de escala evolutiva previa, este proceso reparador se logra por regeneración de los tejidos a partir de células madre conservadas hasta la edad adulta (6). En el humano solo un proceso regenerativo se encuentra conservado al menos parcialmente y este es la angiogénesis (7, 8, 9).

La extravasación requiere de la formación y ruptura sucesivas de los contactos intercelulares entre leucocitos de la sangre y células endoteliales; éstos contactos son mediados por selectinas (selectina P endotelial), que es una lectina (proteína que se une a los hidratos de carbono). La inflamación, así como los procesos infecciosos, producen liberación o exocitosis de selectina P de la célula endotelial, que aparece sobre la membrana plasmática, en consecuencia, los leucocitos cercanos se adhieren al endotelio (marginación, primera fase de la inflamación); debido a la fuerza del torrente sanguíneo, se desplazan a menor velocidad (rodamiento, segunda fase de la inflamación); se activan integrinas β_2 por el factor activador de plaquetas (FAP) que es un fosfolípido celular endotelial, al mismo tiempo que la selectina P; la fijación del FAP a su receptor sobre los linfocitos T, activa la integrina $\alpha_2\beta_2$, que a su vez se fija a las moléculas de adhesión intracelular 1 y 2 endoteliales (ICAM-1 e ICAM-2, que pertenecen a la familia de las inmunoglobulinas), éstas son independientes de calcio y favorecen la dispersión de linfocitos T sobre el endotelio y se desplazan entre las células vecinas al interior del tejido subyacente (diapédesis y migración, 3ra y cuarta fases de la inflamación).(10)

Al bloquearse cualquiera de éstos mecanismos, el proceso de cicatrización dependiente de la inflamación se verá alterado. Se ha demostrado que al disminuir la subunidad $\beta 2$ de integrinas, no existe adhesión celular y por lo tanto no hay migración. ⁽¹¹⁾

En la respuesta inflamatoria se disparan agentes vasodilatadores, quimiotácticos, cininas y la activación de los sistemas de coagulación y las vías del complemento. En la etapa temprana de la respuesta inflamatoria predominan los neutrófilos que se reemplazan en fase tardía por los macrófagos. ^(12,13)

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una condición heterogénea que no puede atribuirse a un solo mecanismo fisiopatológico, asociada a factores ambientales (modificables) y a factores genéticos (multigénica); se caracteriza por varias anormalidades metabólicas que incluyen una función deficiente de las células β del páncreas y la resistencia a la insulina en los músculos esquelético, el tejido adiposo y el hígado. ⁽¹⁴⁾

Las heridas en los pacientes con diabetes tipo 2, sanan bajo señales químicas alteradas por un estado inflamatorio persistente que se genera por la interacción de productos de gluco-oxidación avanzada (AGE : advanced glycosylation end products) ⁽¹⁵⁾ con su receptor (RAGE – receptor of advanced glycosylation end products), más aún en el estado hiperglucémico ^(16, 17), se incrementa el estado inflamatorio, ^(18, 19) que produce en la fase inflamatoria de la cicatrización, alteraciones en la secuencia de sus eventos celulares debido a que la guían los macrófagos dañados en sus funciones primordiales: adherencia, quimiotaxis, fagocitosis y actividad bactericida, ^(20,21) así como la interacción de los RAGE con sus ligandos, que explica uno de los mecanismos de disfunción vascular crónica en los pacientes con DM2 ⁽²²⁾ que provoca el retraso en el cierre de las heridas.

La interacción AGE/RAGE deteriora la cicatrización por activación del factor nuclear Kappa B (NF- κ B = nuclear factor kappa B), que induce la síntesis de citocinas, ⁽²³⁾ como las interleucinas 1 y 6 (IL-1 y 6), moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) entre otras. El bloqueo de la interacción AGE/RAGE en experimentos en ratones, restablece la efectividad de la cicatrización ^(24, 25).

Los niveles elevados de insulina, en estados de resistencia a la insulina o DM2, aumentan la actividad de transcripción del NF κ B inducida por angiotensina II, hiperglucemia y AGE en células musculares lisas vasculares ⁽²⁶⁾.

La activación del NF κ B produjo muerte y apoptosis de células endoteliales en estados de hipoxia, ⁽²⁷⁾ fenómeno asociado a inhibición de bcl-2. Además, concentraciones elevadas de glucosa inducen por vía de la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS = reactive oxygen species), la activación de c-Jun NH2-terminal cinasa (JNK = c-Jun NH2-terminal kinase) e inicio de la cascada de caspasas a partir de caspasa 3 finalizando en apoptosis endotelial. ⁽²⁸⁾ Por lo tanto, la hiperglucemia y la interacción AGE/RAGE están asociadas, con alteraciones en la cicatrización, trastornos en la vasculogénesis y las funciones vascular y endotelial ⁽²⁹⁾.

En la DM2, la alteración de la angiogénesis se ha mejorado con la administración de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF = vascular endotelial growth factor). ⁽³⁰⁾ Esta angiogénesis mediada por VEGF requiere de una vía de integrina vascular específica: la α V β 5 integrina. ⁽³¹⁾

Con un reducido VEGF en heridas de ratones diabéticos, la sobre expresión en endotelio de Angiopoietina-2 con su receptor Tie 1, esta asociada con una disminución en el número de células endoteliales, comparada con aquellos de cicatrización normal. ⁽³²⁾ En condiciones no diabéticas la Angiopoietina 1 y 2 se

expresan de manera constitutiva y disminuyen a partir del día siete de ocurrida una lesión al igual que la activación de sus receptores Tie 1 y 2.

La angiopoyetina 1, el VEGF y los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR = Peroxisome Proliferator–Activated Receptors) entre otros, forman parte de mecanismos anti-inflamatorios de la pared vascular que contrarrestan la activación del NF κ B generada por interacciones entre células endoteliales y musculares lisas con los efectos físicos y biológicos de los componentes de la sangre ⁽³³⁾.

Los PPAR se reportan expresados en endotelio y células musculares lisas de los vasos sanguíneos, en monocitos, macrófagos y adipocitos, que inhiben la expresión de las moléculas de adhesión intercelular VCAM-1 e ICAM-1. ⁽³⁴⁾ Participan en vías de interés clínico: la diferenciación celular, la sensibilidad a la insulina y la aterogénesis. ⁽³⁵⁾

La Rosiglitazona es un antidiabético oral del grupo relativamente nuevo de las tiazolidinedionas, que aumenta la sensibilidad a la insulina en el hígado, el tejido adiposo y el músculo. Entre los mecanismos más importantes está la activación de un receptor en el núcleo celular, (PPAR- γ). Este receptor, que se expresa en el tejido adiposo de los mamíferos, regula la transcripción de varios genes relacionados con la diferenciación de los pre adipocitos y en la captación de glucosa mediada por insulina en los tejidos periféricos, ⁽³⁶⁾ mejora la captura de glucosa por el músculo esquelético y disminuye los niveles séricos de ácidos grasos libres y de TNF α , ⁽³⁷⁾ acción similar a la producida por la insulina cuando se administra en forma aguda. ⁽³⁸⁾ Además promueve la supervivencia celular y disminuye la apoptosis en los linfocitos. ⁽³⁹⁾

Los PPAR γ logran reducir la síntesis de citocinas que demuestran potentes efectos antiproliferativos, ⁽⁴⁰⁾ e inhiben la producción de interleucinas (IL) que aumentan la capacidad de linfocitos T citotóxicos ⁽⁴¹⁾ como la IL2 e IFN γ

(interferón γ) de las células T tipo 1 (Th1) al bloquear la producción de IL12, (42) y permiten por medio de la molécula CD86, estimulación de los linfocitos T tipo 2 (Th2) para producir IL4, IL5 e IL10 que son inmunomoduladoras e inmunosupresoras, inhibidoras o reguladoras de las Th1. (41)

De las Tiazolidinedionas, la Rosiglitazona tiene una afinidad a los PPAR y 100 y 190 veces mayor que la Pioglitazona y Troglitazona respectivamente. (43)

La Rosiglitazona disminuye los niveles séricos de glucosa, por medio de la inducción de adiponectina de alto peso molecular bloquea los efectos de la activación del NFkB producidos por la interacción AGE/RAGE y los niveles de TNF α . Mejora la sensibilidad a la insulina y los niveles de VEGF. (44) Con sus propiedades anti-inflamatorias, se cree que disminuye la titulación de Proteína C Reactiva, considerada como factor predictivo independiente de riesgo cardiovascular. (45)

Estos fenómenos en conjunto están involucrados en la apoptosis de las células endoteliales y en una menor formación de nuevos vasos sanguíneos durante la angiogénesis. (46, 47, 48)

En modelos animales adecuados la rosiglitazona redujo significativamente los niveles plasmáticos de la glucosa, la insulina y los triglicéridos. (49, 50)

La Rosiglitazona aumenta la ingestión de alimentos y por tanto el peso y el tejido adiposo de los roedores, aunque ese efecto no se ha informado en los seres humanos. (51) Sin embargo, las tiazolidinedionas aumentan el tejido adiposo pardo, que disipa energía por la vía de la oxidación de los ácidos grasos, mecanismo que podría relacionarse con su disminución a la resistencia a la insulina. (52)

Desde su aparición, las Tiazolidinedionas, han sido sujetas de múltiples estudios debido al descubrimiento de sus beneficios; uno de ellos es el estudio TRIPOD, en él se utilizó Troglitazona en personas susceptibles de desarrollar DM2, y logró con éste medicamento disminuir en hasta un 50% el desarrollo de la enfermedad al mejorar la sensibilidad a la insulina, sin embargo se observó que éste medicamento produjo altos índices de insuficiencia hepática por lo que actualmente está en desuso. ⁽⁵³⁾

Previamente se han realizado estudios con otros hipoglucemiantes orales del tipo de sulfonilureas y biguanidas como es el estudio EPIC, en el que se asocia la mortalidad por el aumento de riesgo cardiovascular directamente proporcional al aumento de la HbA_{1c} (hemoglobina glucosilada), y el estudio UKPDS, en el que se demuestra reducción en las complicaciones micro y macrovasculares al lograr disminuir las titulaciones de HbA_{1c}, al tomar en cuenta el resto de factores de riesgo coronario, pero que no mejoraba la función de la célula β del páncreas, y si llevaba a la progresión de la enfermedad, ⁽⁵⁴⁾ como previamente se había contemplado en el estudio de Diabetes Prevention Program (DPP), que a pesar del tratamiento no farmacológico (dieta y ejercicio), donde se lograba reducir la hiperglucemia y la resistencia a la insulina, la enfermedad evolucionaba en su historia natural, y en un periodo de 6 años existía disfunción de la célula β que amerita tratamiento farmacológico. ⁽⁵⁵⁾

Actualmente se encuentran en desarrollo dos estudios en los que se espera que la Rosiglitazona juegue un papel muy importante. En el estudio DREAM, se busca investigar si Rosiglitazona vs Ramipril pueden disminuir el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 en personas con intolerancia a la glucosa o con hiperglucemia de ayuno, con resultados próximos a publicarse. ⁽⁵⁶⁾

El estudio ADOPT, se basa en el estudio previo UKPDS, en el que se considera que los agentes antidiabéticos comunes (Metformina, Sulfonilurea), no mejoran la función de las células β en la DM2, por lo que se espera tener

resultados favorables con la adición de Rosiglitazona, también próximos a publicar sus resultados. (57)

A pesar de muchos estudios de investigación en Diabetes y Rosiglitazona sobre riesgo cardiovascular, poco se ha estudiado sobre la cicatrización con éste tipo de medicamentos. (58)

VII

PLANTEAMIENTO

DEL

PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica que requiere de un cuidado médico continuo y atención por parte de un equipo multidisciplinario en salud, así como de la participación activa del paciente para su auto manejo, con el fin de prevenir las complicaciones agudas y reducir el riesgo de las complicaciones a largo plazo.

Se ha observado a cualquier nivel de atención médica, que el descontrol de la glucemia conlleva a la presencia de complicaciones crónicas de la misma como lo son las angiopatías y neuropatías diabéticas produciendo daños importantes en órganos vitales. También observamos retraso en la cicatrización, alteraciones en la coagulación, predisposición a la infección de las heridas e incremento de daño por el proceso isquémico en sitios de pobre irrigación, además de un proceso de recuperación prolongado, probablemente por la alteración en los procesos fisiopatológicos celulares.

El tratamiento con las tiazolidinedionas como la Rosiglitazona, ha demostrado reducir la progresión de la enfermedad aterosclerótica, al reducir la progresión del engrosamiento de la capa íntima-media de los vasos sanguíneos, aumenta la reactividad vascular, disminuye la gluconeogénesis hepática que evita la glucotoxicidad, así como la disminución en la lipólisis al evitar la liberación de ácidos grasos libres y disminuir la lipotoxicidad, aumenta las lipoproteínas de alta densidad, disminuye las lipoproteínas de baja densidad, e incide directamente sobre la resistencia a la insulina al aumentar la captura de glucosa en la célula muscular principalmente, y llevar la glucosa a tejido graso sin llegar a hiperinsulinismo además de tener efecto dual al proteger a la célula β del páncreas al reducir la apoptosis de las mismas, (59, 60, 61) y por lo tanto, modifica en forma positiva la respuesta celular inflamatoria en pacientes con diabetes.

Nuevos hallazgos señalan que este efecto parece ser cierto también para pacientes que no padecen diabetes. (62)

Por lo anterior, se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es el efecto de la Rosiglitazona a dosis de 4mg/día vía oral durante 3 meses, en la respuesta celular inflamatoria en pacientes con DM2?

VIII

JUSTIFICACION

JUSTIFICACION

En la Unidad de Medicina Familiar No. 80 del IMSS, en el año 2003, de acuerdo al Sistema de Información de Atención Integral de la Salud (SIAIS), ⁽⁶³⁾ la Diabetes Mellitus se ubicó en el segundo lugar como motivo de consulta externa por ser una de las enfermedades de mayor demanda que representa el 7.27% en el total de consultas otorgadas a diabéticos, así como la primera causa de muerte a nivel nacional por complicaciones de la misma.

La falta de un adecuado control glucémico, puede llevar a un deterioro de la cicatrización que se refleja en un problema dentro de las complicaciones tardías de la DM2. Por lo anterior, se requieren buscar alternativas que representen mejores métodos de evaluación y medición dentro del ámbito del control glucémico y considerar si los criterios actuales son suficientes para predecir la evolución de la enfermedad a largo plazo.

Otro problema agregado en el estudio de cicatrización del paciente diabético lo representa el Síndrome del Pie Diabético, donde no existe una homogeneidad de las lesiones, siendo el modelo más estudiado de cicatrización en DM2 lo que representa serias dificultades para su evaluación, y carecemos hasta la fecha de una estadística confiable de la misma.

Es una meta de la Medicina Familiar promover la atención desde un nivel preventivo en éste tipo de patologías, para evitar que se presenten las complicaciones tardías de la DM2, o de acuerdo a la evolución natural de la enfermedad, retrasarlas con la ayuda de fármacos que actualmente se encuentran disponibles solo en segundo y tercer nivel de atención en el IMSS, como lo es la Rosiglitazona; ya que al mejorar el control de la enfermedad, mejora la calidad de vida de los pacientes y por lo tanto mejora también la salud de la familia.

IX

OBJETIVOS

E

HIPOTESIS

HIPOTESIS

La Rosiglitazona a dosis de 4mg/día vía oral durante tres meses, modifica la respuesta celular inflamatoria en pacientes diabéticos tipo 2 descontrolados y mejora la cicatrización de las heridas.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la Rosiglitazona a dosis de 4mg/día vía oral durante tres meses, sobre la respuesta celular inflamatoria en pacientes diabéticos tipo 2.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el tipo celular predominante en la respuesta celular inflamatoria y la angiogénesis en pacientes diabéticos tipo 2.
2. Medir la velocidad de cierre y la respuesta celular inflamatoria de las heridas, comparando sus características antes y después del tratamiento con Rosiglitazona en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.
3. Cuantificar el control metabólico, pruebas de funcionamiento renal y hepático, y compararlo antes y después de la intervención farmacológica.

X

MATERIAL

Y

METODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

Ensayo clínico controlado. Estudio experimental, comparativo, longitudinal, prospectivo, realizado en la UMF 80 del IMSS en Morelia, de Septiembre de 2004 a Agosto de 2006 en pacientes diabéticos tipo 2 con descontrol metabólico adscritos a la UMF 80.

Tipo de muestreo: Al azar, determinándose ambos grupos por medio de tabla de números aleatorios, con reposición.

Grupo experimental: elegido por medio de tabla de números aleatorios para administración de Rosiglitazona.

Grupo control: pacientes con ajuste en la dosis de los fármacos que se encuentren empleando.

Población en estudio:

Pacientes con DM2 en descontrol metabólico, adscritos a la UMF No. 80 del IMSS.

Tamaño de muestra:

El tamaño de la muestra se obtuvo con la ecuación para diferencia de medias que siguen una distribución normal: ⁽⁶⁴⁾

$$n = \frac{\sigma^2 (Z_{1-\beta} + Z_{1-\alpha})^2}{(\mu_0 - \mu_1)^2}$$

Donde:

n = número de pacientes a estudiar

σ^2 = Varianza de niveles de glucosa en descontrol = 72

α = Valor de confianza de la prueba = 0.05

β = Valor del poder de la prueba = 0.20

$Z_{1-\alpha}$ = Desviación estándar de α (0.95) = 1.64

$Z_{1-\beta}$ = Desviación estándar de β (0.80) = 0.84

μ_0 = Media de niveles de glucosa en descontrol = 215

μ_1 = Nivel de glucosa plasmática esperado = 140

Sustituyendo:

$$n = \frac{(72)^2 (0.84 + 1.64)^2}{(215 - 140)^2} = \frac{(5184)(6.15)}{(75)^2} = \frac{31881}{5625} = 5.6$$

n = 5.6 pacientes por grupo.

Criterios de Inclusión

Pacientes con DM2 en descontrol metabólico (glucosa en ayuno mayor de 140mg/dl).

Con edad entre 40 y 70 años.

Ambos sexos.

Tiempo de evolución de la DM2 entre 5 y 15 años.

Tratamiento con glibenclamida/Metformina.

Consentimiento informado por escrito.

Criterios de No Inclusión

Edema de Miembros Superiores o que esté amputado alguno de ellos.

Pacientes con DM1

Con alguna enfermedad concomitante que altere el proceso de cicatrización.

Pacientes menores de 40 y mayores de 70 años de edad.

Tiempo de evolución menor a 4 años o mayor a 16 años.

Presencia de complicaciones tardías de la DM2.

Hepatopatía (alteración de alanino-amino-transferasa 2.5 veces mayor de su valor normal), así como la presencia de Insuficiencia Cardíaca Grados III y IV según criterios de la New York Heart Association. ⁽⁶⁵⁾

Nefropatía conocida.

Pacientes que se encuentren bajo tratamiento con esteroides en forma aguda o crónica.

Criterios de Exclusión

Pacientes que deseen retirarse del estudio.

Pacientes que no cumplan con el protocolo de estudio.

Pacientes que durante el protocolo del estudio requieran de un tratamiento que no permita continuar con el esquema del protocolo establecido.

Reacción adversa grave al medicamento.

Resultados de glucemia mayor a 400mg/dl.

Variable dependiente:

Respuesta celular inflamatoria.

Variable independiente:

Uso de Rosiglitazona

Operacionalización de Variables:

- *Respuesta Celular Inflamatoria*

Número de vasos sanguíneos	Cantidad de vasos sanguíneos observados
Grado de Inflamación	Grado 1: leve. Grado 2: Moderada. Grado 3: Intensa. Grado 4: Muy intensa.
Proliferación Vascul ar *	+: leve. ++: moderada. +++: Intensa. ++++: Muy Intensa.
Cantidad de Leucocitos *	+: escasa. ++: leve. +++: moderada. ++++: intensa.
Cantidad de Linfocitos *	+: escasa. ++: leve. +++: moderada. ++++: intensa.
Cantidad de Monocitos *	+: escasa. ++: leve. +++: moderada. ++++: intensa.

* Se codificó de valores ordinales a valores discretos:

+ = 1

++ = 2

+++ = 3

++++ = 4

- *Rosiglitazona*

Tratamiento de 4mg al día por vía oral durante 3 meses

Recursos humanos:

Un investigador

Un asesor, Médico Especialista en Cirugía Reconstructiva

Un coasesor, Médico especialista en Medicina Familiar

Un Médico Especialista en Medicina Interna y Endocrinología

Una Especialista en Patología Clínica

Un cito tecnólogo

Cuatro químicos fármaco biólogos

Un Matemático-estadista.

Material:

* Hojas de papel Bond tamaño carta.

* Bolígrafos

* Hojas de papel milimétrico

* Cinta métrica

* Báscula

* Esfigmomanómetro de mercurio marca Ortoprocess

* Estetoscopio marca Rapapport de doble campana

* Consultorio con mesa de exploración, escritorio y sillas

* Fluoresceínangiografía de retina con medio de contraste yodado

* Radiografía Tele de tórax posteroanterior

* Ligadura de hule para toma de muestras

* Jeringas estériles de plástico de 10ml sin aguja con pivote luer lock macho estéril

* Agujas marca BD Yale, tipo hipodérmica con pabellón luer lock hembra, calibre 20G y long 38mm

* Guantes de látex estériles marca Ambiderm tamaño mediano

* Tubos de ensayo estériles para muestras de sangre con anticoagulante tipo citrato de sodio para TP/TPT, y tipo EDTA (Etilen-Diamino-Tetra-Acético) para Citometría hemática y hemoglobina glucosilada.

- * Tubos de ensayo estériles para muestras de sangre sin anticoagulante para química sanguínea, perfil de lípidos y pruebas de funcionamiento hepático.
- * Punch de la marca Biopunch-Fray Products. Corp. de 3 y 4mm de diámetro
- * Aparato marca Sysmex Modelo KX-21N para procesamiento de citometría hemática.
- * Aparato automatizado Marca Hitachi Diagnostics – Roche- modelo 911 Automatic Analyzer, para el procesamiento de muestras de química sanguínea y perfil de lípidos y pruebas de funcionamiento hepático
- * Aparato marca Sysmex modelo CA-500 Series para el procesamiento de pruebas de coagulación
- * Isodine espuma al 0.1%
- * Xilocaína simple al 2%
- * Agua estéril
- * Campos estériles
- * Gasas de 10x10 y 5x5 cm
- * Tijeras de mayo rectas
- * Pinzas de Kelly rectas
- * Pinzas de disección sin dientes
- * Microporo marca 3M de 0.5cm de ancho
- * Frascos estériles para biopsias de piel
- * Solución de formol al 3.7% búfer
- * Cápsulas para fijación de biopsias en parafina
- * Parafina
- * Microtomo
- * Laminillas de vidrio para microscopio
- * Cubre objetos
- * Porta laminillas
- * Microscopio de luz
- * Hematoxilina y Eosina
- * Vernier milimétrico

- * Cámara fotográfica digital marca SONY, 7.2 megapíxeles
- * Base para cámara fotográfica de 30cm
- * Cámara de video digital, marca SONY Mavika
- * Computadora portátil HP Pavilion XH535, Pentium 4, con los programas de Microsoft Office 2003: Word (procesador de textos y gráficos), Excel (bases de datos y hojas de cálculo), Power Point (presentaciones). Adobe 6.0, paquete estadístico SPSS versión 12.0 para Windows.
- * Memory USB marca Kingston data traveler de 1GB
- * Equipo Multi funcional (escáner, copiadora e impresora) marca HP modelo PSC 1210

Metodología:

Se realizó una invitación por convocatoria abierta a todos los pacientes diabéticos de la UMF 80 que desearan participar en el estudio, y se hizo una invitación personal a aquellos pacientes conocidos de la misma unidad que cumplieran con los criterios del estudio.

Se reunieron en forma programada (anexo 1) y se les explicó a los pacientes que aceptaron participar, las características, el diseño y la metodología del estudio, y se les pidió que escribieran sus datos en una ficha de identificación, la cual, ingresó en una base de datos donde se les otorgó un número para realizar la selección definitiva por medio de tabla de números aleatorios.

A los pacientes seleccionados se les solicitó su autorización por escrito para los procedimientos quirúrgicos por medio de un consentimiento bajo información (anexo 2) en el que se especifica su participación así como los objetivos del estudio y las posibles complicaciones que se pudieran presentar. Firmaron la carta de consentimiento bajo información y se procedió a realizar historia clínica

completa, en busca de condiciones que pudieran considerarse en los criterios de no inclusión del estudio.

Se realizaron estudios de laboratorio en ayuno en forma programada incluyendo: Citometría hemática completa (por impedancia de luz en el aparato marca Sysmex Modelo KX-21N del laboratorio clínico del HGR 1 del IMSS en Morelia); hemoglobina glucosilada (Separación de la HbA_{1c} y cuantificación por aglutinación reversa con anticuerpo monoclonal en el Centro de Enfermedades Crónicas y Procedimientos Especiales, SC de Morelia), glucosa (con método enzimático colorimétrico por glucosa oxidasa en el aparato automatizado Marca Hitachi Diagnostics – Roche- modelo 911 Automatic Analyzer); ácido úrico, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos y pruebas de funcionamiento hepático (en aparato automatizado por métodos enzimáticos colorimétricos Marca Hitachi Diagnostics – Roche- modelo 911 Automatic Analyzer); tiempos de coagulación (TPT por ionización de calcio hasta formación de coagulo, TP por aumento de turbidez-aumento de luz dispersa en aparato marca Sysmex modelo CA-500 Series del laboratorio clínico del HGR 1 del IMSS Morelia).

Se realizaron estudios complementarios para descartar Insuficiencia Cardíaca por medio de Tele radiografía de tórax posteroanterior, y se realizó Fluoresceínangiografía de retina para descartar complicaciones macro y microvasculares existentes que pudieran modificar los resultados del estudio.

A los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se les dividió en forma aleatoria en 2 grupos por medio de tabla de números aleatorios, uno de ellos recibió rosiglitazona 4mg/día por vía oral durante tres meses, al cual se le llamó Grupo “Con RSG”, y al otro grupo se le ajustó su tratamiento con los medicamentos habituales (Glibenclamida y Metformina) llamándolo Grupo “Sin RSG”, por un periodo de tres meses para intentar llevarlos a control; a los pacientes con descontrol metabólico mayor de 400mg/dl, se les excluyó y fueron enviados a atención médica especializada de urgencias.

Se les programó para realizar las biopsias de piel en forma estandarizada en dos fases, la primera antes de recibir tratamiento en estudio y la segunda 3 meses después del tratamiento todas con técnica quirúrgica estéril (asepsia - antisepsia y colocación de campo estéril) con material estéril y desechable.

En la primera fase se realizó biopsia de piel de la cara antero lateral del antebrazo izquierdo 3 cm por debajo del pliegue del codo y 3 cm de la línea media en sentido lateral con una profundidad de 4mm (incluyendo tejido celular subcutáneo) bajo anestesia local con 0.5 ml de xilocaína simple al 2%, por medio de punch (marca Biopunch-Fray Products. Corp.) con calibre de 3mm, a los 10 minutos posterior a haber realizado lesión dérmica con el bisel de una aguja (marca BD Yale, tipo hipodérmica con pabellón luer lock hembra, calibre 20G y long 38mm), se realizó hemostasia y se cubrió la herida con microporo marca 3M de 0.5cm, se colocó la muestra de tejido en solución de formol al 3.7% buffer para montaje en laminilla por cortes finos (se guardó en envase estéril antes de su inclusión en parafina, como se recomienda por el laboratorio R&D Systems, Inc. Catálogos: TA4829, AF835 y AKO02), y lectura al microscopio con hematoxilina/eosina.

Se interpretaron las biopsias en la forma ya descrita en operacionalización de variables.

Previa medición de la herida en fase de cicatrización con vernier milimétrico, en sentido longitudinal y transversal, se realizó biopsia de la lesión a los 5 días contados a partir de la primera biopsia, con punch de misma marca con calibre de 4mm realizando el mismo tratamiento para la pieza quirúrgica.

Se midió la herida a los 7 días de la segunda biopsia en sentido longitudinal y transversal, y se realizó el registro fotográfico de las mismas, así como a los 14 días más, hasta su cierre definitivo.

En la segunda fase, posterior al tratamiento, se realizaron los mismos estudios de laboratorio y se procedió a la realización de biopsias en la misma localización y el mismo protocolo, pero ahora del antebrazo derecho, con la misma técnica y planos anatómicos, dando el mismo manejo al tejido de biopsia para su análisis microscópico y evaluar las posibles diferencias en cuestión.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresaron en términos de medias \pm desviación estándar para las variables continuas, y para las variables discretas en términos de frecuencia y porcentaje. De acuerdo con el criterio de Kolmogorov-Smirnov se eligió el modelo paramétrico de T de student. Para contrastar el tiempo pre tratamiento vs post tratamiento, se eligió el modelo pareado (T de student de muestras relacionadas); y para analizar los grupos con y sin Rosiglitazona, se utilizó el modelo independiente (T de student para muestras independientes) para valorar la homogeneidad de las variables y poderlas comparar. Se reportaron cifras estadísticamente significativas al tener el valor de $p < 0.05$.

Algunas variables ordinales se codificaron a discretas, se les aplicó previamente T-Wilcoxon (intragrupo) y U de Mann-Withney (intergrupo), se observaron resultados similares a los aplicados con T de student.

Los datos se analizaron en el paquete estadístico SPSS versión 12.0 para Windows.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Este estudio se ajustó a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud (NOM 2800-04-032-0007 de septiembre de 1999) en materia de experimentación en seres humanos (Título segundo capítulo VI, artículo 59; Título

tercero capítulo III, artículo 72; Título sexto, capítulo único, artículos 113 al 120), así como a la Declaración de Helsinki, con modificación en la 52ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (AMM), realizada en Edimburgo, Escocia, en Octubre de 2000.

Además de especificar que el propósito de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

Y que en la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos. Se debe de suspender el experimento en marcha si se observa que los riesgos que implica, son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos. La investigación médica solo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

Cada individuo debe de recibir información sobre los objetivos, métodos, beneficios, riesgos, etc. Sobre el estudio, reservándose el derecho a participar en forma libre y voluntaria, así como retirar su consentimiento del estudio en cualquier momento.

Por lo anterior, a los pacientes de nuestro estudio, se les hizo firmar su consentimiento por escrito ajustándose a éstas normas. (Anexo 2)

XI

RESULTADOS

RESULTADOS

Se entrevistaron a un total de 61 mujeres y 16 hombres, derechohabientes adscritos a la UMF No.80 perteneciente al IMSS, de los cuales solo aceptaron participar 46 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se aceptaron 14 pacientes por medio de tabla de números aleatorios (7 por grupo para disponer de pacientes para reemplazo); abandonó el estudio un paciente por incumplimiento en sus citas del protocolo al parecer por temor a lo explicado en los procedimientos y por comentarios de familiares, y otro más por presentar proceso infeccioso de las vías aéreas superiores durante la segunda fase de toma de biopsia, terminó por completo el protocolo de estudio un total de 12 pacientes (6 por grupo) (fig. 1): 11 mujeres (91.66%) y un hombre (8.33%), todos con clase de Riesgo quirúrgico ASA II, según criterios de la American Society of Anesthesiology, por presentar una enfermedad concomitante como la Diabetes Mellitus tipo 2. (Anexo 3)

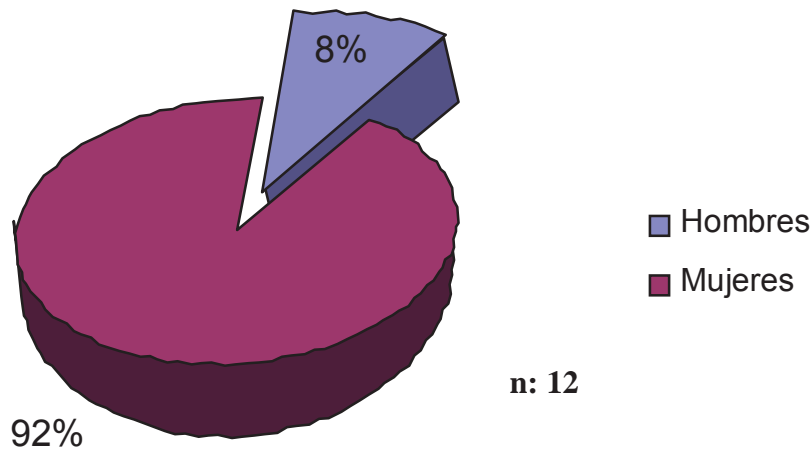


Fig. 1 Distribución de la población de acuerdo a sexo

Se observó un promedio de edad de 54.5 ± 4.8 años y tiempo de evolución de la diabetes de 7.5 ± 2.3 años, se demostró ausencia de falla renal (creatinina sérica 0.77 ± 0.16), así como ausencia de falla hepática (TGO 25.57 ± 13.69 UI, y TGP 25.71 ± 8.53 UI) y descontrol metabólico (glucosa sérica 215.9 ± 72.08 mg/dl y Hemoglobina glucosilada $11.98 \pm 1.08\%$). (Tabla I)

Tabla I: Media y Desviación Estándar en edad, tiempo de diagnóstico de DM2 y parámetros bioquímicos de los pacientes en estudio. (n: 12)

<i>Variable</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación Estándar</i>
-----------------	--------------	----------------------------

Edad (años)	54.5	4.8
Tiempo de diagnóstico DM2 (años)	7.5	2.3
Creatinina Sérica (mg/dl)	0.77	0.16
TGO (UI)	25.57	13.69
TGP (UI)	25.71	8.53
Glucosa Sérica en ayuno (mg/dl)	215.9	72.08
Hemoglobina Glucosilada (%)	11.98	1.08

Se realizó el análisis de la información por medio de t de student para muestras independientes en todas las variables y se observó homogeneidad en los resultados previos a la intervención farmacológica en cada uno de los grupos.

Posterior al tratamiento, se aplicó t de student para muestras relacionadas, para evaluar las diferencias en cuestión pre vs post al tratamiento a los grupos Con Rosiglitazona y Sin Rosiglitazona.

Se realizó la medición del cierre de las heridas de la misma forma que en la pre intervención farmacológica, y se compararon los resultados con t de student para muestras pareadas. (Fig. 2)

DIFERENCIAS EN LA CICATRIZACION DE PACIENTES CON DM2



Fig. 2 Medición del cierre de las heridas

El cierre de las heridas presentó diferencias significativas a los 5 días de lesión en el grupo Sin Rosiglitazona, con una $p = .106$ vs $p = .043$ del grupo con Rosiglitazona en su medida transversal, y en el cierre a los 19 días (cierre final), en el grupo Sin Rosiglitazona una $p = .652$ vs $p = .026$ del grupo con en su cierre transversal, y mejoró en ambos casos, el cierre de las heridas con el grupo que se le administró el medicamento. El resto de las mediciones de cierre no demostraron diferencias significativas. (Tabla II):

Tabla II: Comparación pre y post intervención de las medidas de cierre de las heridas. (n: 12)

Cierre (mm)			Pre	Post	Dif de Med	IC (95%)		T	P
						<i>Bajo</i>	<i>Alto</i>		
↳	Sin	Longit	26±4.05	30.3±2.33	4.33	-9.2	.57	-2.27	.072

	RSG	Transv	33±5.21	28.66±1	4.33	-1.32	9.99	1.969	.106
	Con	Longit	30.17±3.4	28.16±2.2	2	.24	3.75	2.92	0.33
	RSG	Transv	30.5±3.98	27.8±4.49	2.66	.124	5.2	2.69	.043
12 d (cierre2)	Sin	Longit	28.5±2.3	39.4±.9	-10.9	-13.4	-8.3	-11.0	.000
	RSG	Transv	30±2.5	38.1±.4	-8.1	-10.5	-5.7	-8.63	.000
	Con	Longit	27.17±3.3	39.5±1.04	-12.33	-15.6	-9.03	-9.6	.000
	RSG	Transv	29.33±3.2	38.16±.4	-8.83	-11.9	-5.69	-7.2	.001
19 d(cierre 3)	Sin	Longit	23.5±2.8	22.6±2.65	.833	-1.4	3.0	.955	.383
	RSG	Transv	25.5±2.8	26.3±3.5	-.833	-5.3	3.6	-.479	.652
	Con	Longit	24±2.28	25±4.69	-1.00	-4.98	2.98	-.645	.547
	RSG	Transv	29.67±1.5	24.5±3.39	-4.83	-8.78	-0.88	-3.14	.026

La lectura de las biopsias tuvo diferencias significativas en el grupo al que se administró Rosiglitazona.

El número de vasos en el grupo Con RSG mostró $p = .030$ vs $p = .080$ del grupo Sin RSG, mejorando significativamente el número de vasos posterior a la intervención en la biopsia tomada a los 10 minutos de producir la herida. (Tabla III)

El grado de inflamación local demostró en el grupo Con RSG $p = .013$ vs $p = .002$ del grupo Sin RSG, tuvo un menor grado de inflamación comparado con el grupo sin el medicamento, por lo tanto la RSG disminuyó el grado de inflamación en las biopsias a los 10 minutos de producirse la herida. (Tabla III)

En la proliferación vascular en el grupo Con RSG $p = .041$ vs $p = .203$ del grupo Sin RSG, demostrando mayor proliferación vascular en el grupo en el que

se intervino farmacológicamente en las biopsias a los 10 minutos de lesión. (Tabla III)

Respecto a la diferenciación celular, los leucocitos predominaron en todas las biopsias en comparación a los linfocitos y monocitos, aunque los leucocitos tuvieron un comportamiento siempre homogéneo (Tabla III). Los Linfocitos Con RSG resultaron con una $p = .004$ vs $p = .175$ del grupo Sin RSG con una diferencia altamente significativa disminuyendo la cuenta de linfocitos del grupo de intervención con Rosiglitazona. Y, los monocitos, en el grupo Con RSG $p = .025$ vs $p = .175$ del grupo Sin RSG, teniendo menor cuenta celular en el grupo Con RSG. (Tabla III)

Los resultados de las biopsias a los 10 minutos de realizar la herida con aguja hipodérmica, se compararon mediante t de student para muestras relacionadas, con los siguientes resultados (Tabla III):

Tabla III: Comparación de los resultados de las biopsias a los 10 minutos de realizada la herida con aguja hipodérmica, (n: 12)

Variable		Pre	Post	Diferencia de Medias	IC (95%)		t	P
					Bajo	Alto		
# de Vasos	Sin RSG	24±5.5	36.67±11.5	-12.67	-27.5	2.17	-2.19	.080
	Con RSG	18.17±8.8	33±12.6	-14.83	-27.5	-2.1	-3.0	.030
Grado Inflam.	Sin RSG	1.83±.4	3.67±.5	1.83	-2.62	-1.0	-5.96	.002
	Con RSG	2.33±.5	3.5±.837	-1.16	-1.95	-.37	-3.79	.013

Prolif. Vasc.	Sin RSG	3.17±.7	3.67±.516	-.5	-1.37	.378	-1.46	.203
	Con RSG	2.5±.837	3.5±.837	-1.0	-1.9	-.06	-2.73	.041
Leuc.	Sin RSG	1±0	1.33±.8	-1.0	-.333	-1.1	-1.0	.363
	Con RSG	1±0	1±0	0	*	*	*	*
Linf.	Sin RSG	1.67±.5	1.33±.5	.333	-.209	.875	1.58	.175
	Con RSG	1.83±.4	1±0	.833	.405	1.2	5.0	.004
Monoc.	Sin RSG	1.67±.5	1.33±.5	.333	-.209	.875	1.58	.175
	Con RSG	1.67±.51	1±0	.667	.125	1.2	3.16	.025

* No fue posible computar.

Los resultados de las biopsias tomadas 5 días posteriores a la biopsia inicial, fueron comparados con t de student para muestras relacionadas, se encontraron diferencias con significancia estadística únicamente en el grado de inflamación, al disminuir en el grupo Con RSG ($p = .042$) vs el grado de inflamación en el grupo Sin RSG ($p = .415$), el resto de las variables no tuvo significancia estadística. (Tabla IV)

Tabla IV: Comparación de los resultados de las biopsias a los 5 días posteriores a la biopsia inicial. (n: 12)

Variable	Pre	Post	Diferencia de Medias	IC (95%)		t	P
				Bajo	Alto		

# de Vasos	Sin RSG	15.1±6.08	16.5±8.7	-1.33	-9.26	6.59	-.432	.684
	Con RSG	14.83±6.8	15.33±8.7	-.50	-6.71	5.71	-.207	.844
Grado Inflam.	Sin RSG	3.5±.837	3±.894	.50	-.947	1.94	.889	.415
	Con RSG	3.67±.516	2.83±.408	.833	.043	1.62	2.71	.042
Prolif. Vasc.	Sin RSG	2.5±.837	2.5±.548	0	-.664	.664	0	1
	Con RSG	2±.894	2.33±.516	-.333	-.875	.209	-1.58	.175
Leuc.	Sin RSG	3.5±.837	2.83±.408	.667	-.417	1.75	1.58	.175
	Con RSG	3.33±.816	3±.894	.333	-1.24	1.91	.542	.611
Linf.	Sin RSG	2.17±.408	2±0	.167	-.262	.595	1	.363
	Con RSG	1.83±.408	2±0	-.167	-.595	.262	-1	.363
Monoc.	Sin RSG	2.17±.408	2±0	.167	-.262	.595	1	.363
	Con RSG	1.83±.408	2±0	-.167	-.595	.262	-1	.363

Respecto al control metabólico existió significancia estadística al encontrar en la glucosa de ayuno: $p = .034$ en el grupo con Rosiglitazona vs $p = .283$ del grupo sin el medicamento que demuestra que mejoró la glucosa en ayuno en el grupo con Rosiglitazona. (Fig. 3)

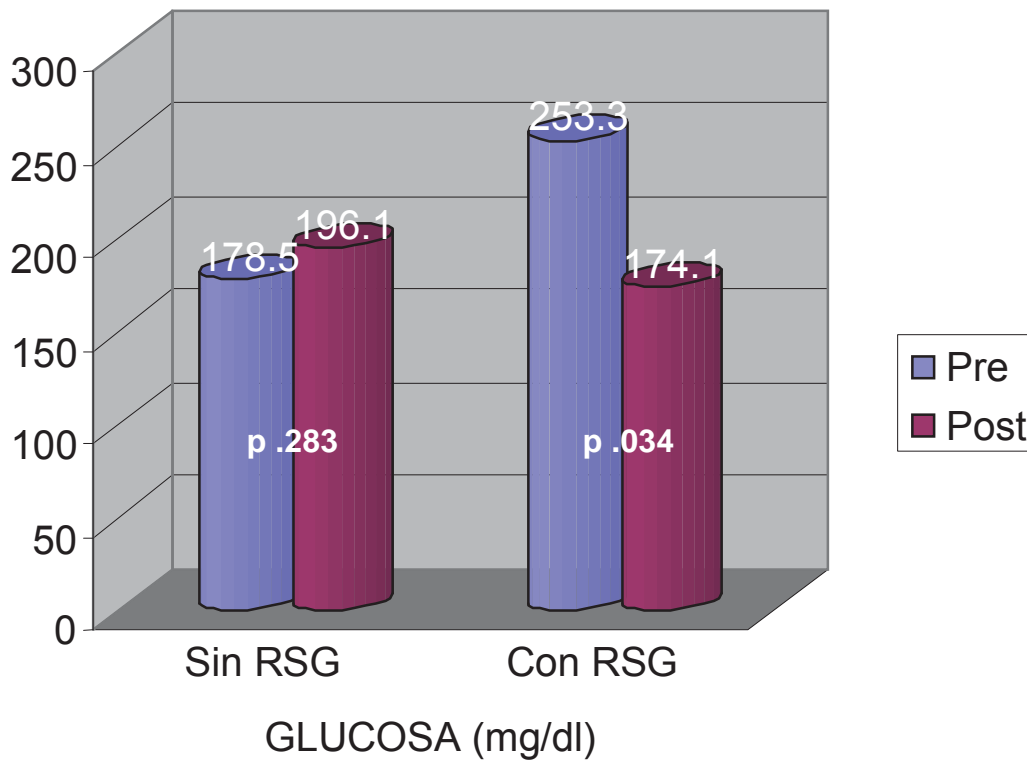


Fig. 3 Diferencias de glucosa en ayuno pre y post tratamiento

La hemoglobina glucosilada no tuvo el mismo éxito, se encontró en el grupo con Rosiglitazona $p = .557$ vs $p = .001$ del grupo sin el medicamento, y se observó mejor respuesta sin la Rosiglitazona. (Fig. 4)

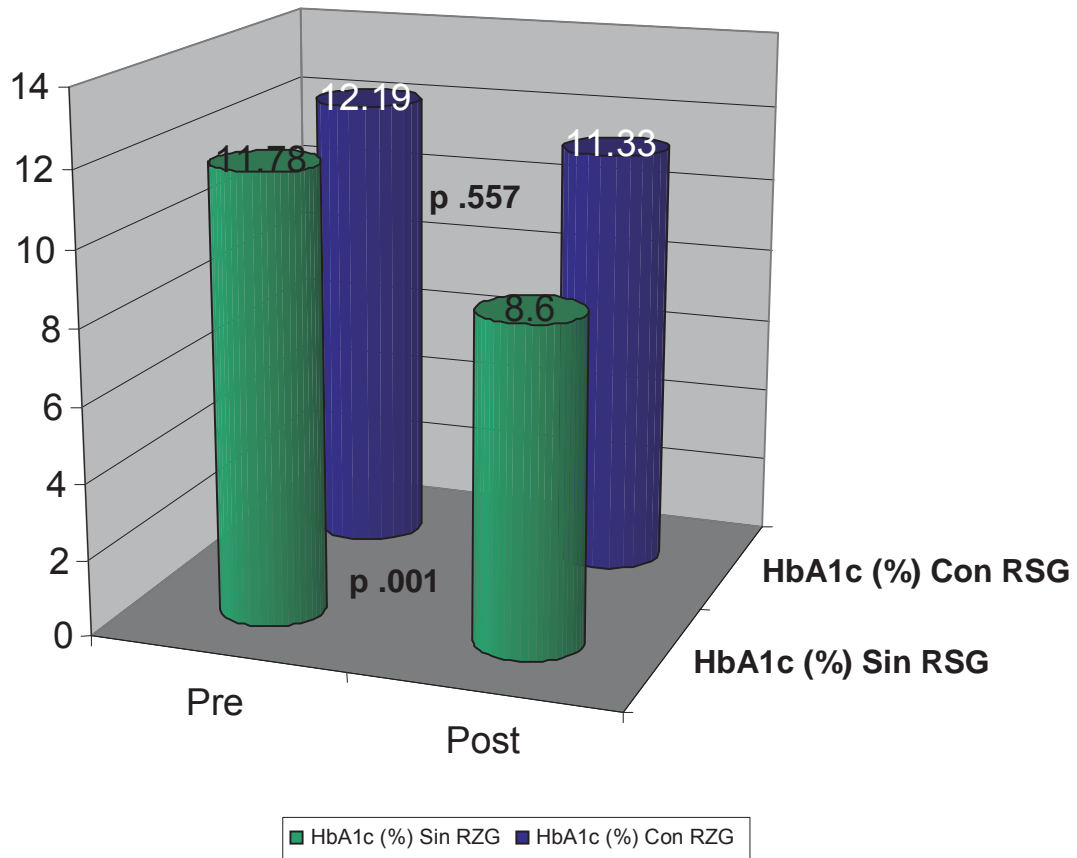


Fig. 4 Diferencias de HbA_{1c} pre y post tratamiento

El colesterol con Rosiglitazona: $p = .006$ vs Sin Rosiglitazona: $p = .037$; Triglicéridos con el medicamento: $p = .086$ vs $p = .547$ sin él, y se demostró disminución de los niveles con el uso del medicamento con diferencia significativa en el colesterol del grupo Con RSG. (Fig. 5)

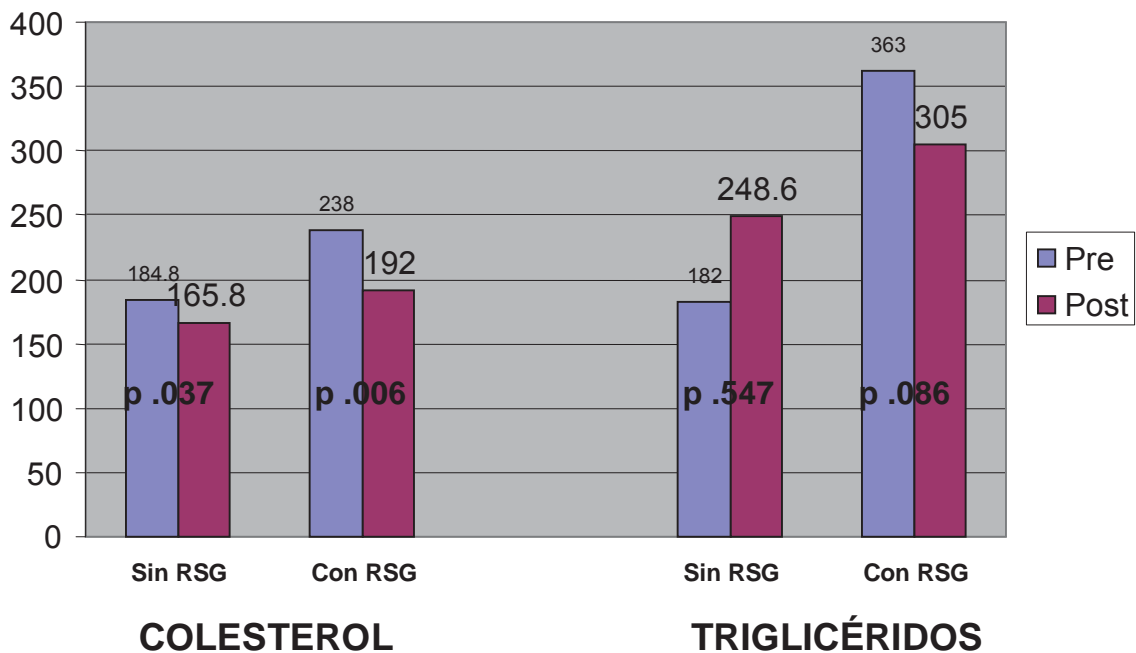


Fig. 5 Diferencias en los lípidos pre y post tratamiento

En la función renal se encontraron diferencias altamente significativas ($p=0.000$) en la creatinina en ambos grupos, debido quizá al control metabólico, pero sin diferencias entre ellos. (Tabla V)

La función hepática se vio menos afectada en la TGO del grupo Con RZG al incrementarse en menor grado con $p = 0.001$ vs $p = 0.002$ del grupo Sin RZG. La TGP no demostró diferencia entre ambos grupos. (Tabla V)

Tabla V: Comparación de variables pre y post (t de student para muestras relacionadas). (n:12)

Variable		Pre	Post	Dif M	IC(95%)		t	P
					<i>Bajo</i>	<i>Alto</i>		
IMC	Sin RSG	70.6±2.7	72.6±2.5	-.82	1.98	3.2	-1.8	.125
	Con RSG	28.2±3.4	28.99±3.1	-.698	-2.11	.72	-1.26	.262
ICC	Sin RSG	.88±.03	.88±.03	-.001	-.02	.02	-.17	.872
	Con RSG	.92±.04	.92±.04	-.001	-.03	.02	-.136	.897
Pas	Sin RSG	130.5±19	126.6±14.1	3.83	-21.4	29	.391	.712
	Con RSG	148±30	120±13.7	27.5	-7.4	62.4	2.02	.099
PAd	Sin RSG	87.6±10.7	76.1±10.6	11.5	-3.94	26.9	1.914	.114
	Con RSG	91±12	72.5±10.7	18.5	-.093	37	2.55	.051
Creat	Sin RSG	.88±.11	.44±.25	-3.5	-3.8	-3.2	-32.5	.000
	Con RSG	.66±.15	.43±.15	-3.7	-3.88	-3.5	-50.6	.000
TGO	Sin RSG	29.1±14.4	113.8±34.6	-84.6	-122	-47	-5.7	.002
	Con RSG	18.6±3.9	86±22.7	-68	-91.6	-44.3	-7.38	.001
TGP	Sin RSG	26.83±7.88	34.6±8.9	-33.7	-42.8	-24.6	-9.55	.000
	Con RSG	22.3±6.3	32±6.1	-30.3	-36.8	-24.3	-12.5	.000

XIII

DISCUSION

DISCUSION

Este estudio se caracterizó por la utilización de Rosiglitazona durante 3 meses a la dosis de 4mg/día, en los resultados, no se observan diferencias en cuanto a la HbA_{1c}, probablemente por el tiempo que se utilizó o por la dosis empleada, ya que en estudios internacionales se ha llegado a utilizar por periodos más largos de tiempo, y por lo general a dosis de 8mg/día, lo que no fue posible en el presente estudio por situaciones de presupuesto, ya que no se pudo conseguir el financiamiento necesario. Además, se observa en los resultados de

estudios previos que las Tiazolidinedionas no mejoran en forma significativa los niveles de HbA_{1c}.

Al igual que se pudo modificar el resultado de la HbA_{1c}, al estar los pacientes de mayor tiempo de diagnóstico en el grupo de intervención, a pesar de haberse elegido en forma aleatoria, y quizá ya a la existencia de la disfunción de las células β del páncreas, el medicamento no logró el efecto esperado.

Se observaron diferencias significativas en cuanto a la glucosa de ayuno, disminuyó su concentración en el grupo de intervención, así como los niveles séricos de creatinina (sin observar diferencia entre ambos grupos), quizá porque el control metabólico de todos los pacientes mejoró la función renal.

Se demostró que la Rosiglitazona efectivamente disminuyó la concentración de colesterol en sangre, aunque no se pudieron medir los niveles de lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad por carecer de presupuesto para las mismas.

En cuanto a la cicatrización, microscópicamente se encontraron cambios significativos en el grupo de estudio con el medicamento, al mejorar la angiogénesis y disminuir el grado de inflamación local, aún sin tener diferencias en la celularidad de las heridas.

XIII

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

En los pacientes que participaron en el estudio, portadores de Diabetes Mellitus tipo 2, derechohabientes de la UMF 80 del IMSS en Morelia, Michoacán, y que cumplieron por completo con los criterios de inclusión, se pudo observar que:

La mayoría de los participantes fueron mujeres (91.66%) y con minoría de hombres (8.33%), con un promedio de edad de 54.5 ± 4.8 años y tiempo de diagnóstico de DM2 de 7.5 ± 2.3 años.

Respecto al control metabólico existió significancia estadística al encontrar en la glucosa en ayuno disminución de los niveles plasmáticos en mayor magnitud en el grupo Con Rosiglitazona que en el grupo Sin Rosiglitazona. La hemoglobina glucosilada no tuvo el mismo éxito, encontrando en el grupo Sin Rosiglitazona mejor respuesta disminuyendo su porcentaje en comparación al grupo que se le dio el tratamiento.

El colesterol en el grupo Con Rosiglitazona disminuyó en forma significativa a comparación del grupo Sin Rosiglitazona. Los Triglicéridos también disminuyeron pero sin significancia estadística.

Las funciones renal y hepática no estuvieron afectadas con la administración vía oral de Rosiglitazona a dosis de 4mg/día durante 3 meses.

El cierre de las heridas tuvo diferencias significativas; a los 5 días se observó una velocidad de cierre mayor en el grupo Con Rosiglitazona en su medida transversal, así como en el cierre a los 19 días (cierre final), mejor velocidad de cierre Con Rosiglitazona en su eje transversal, con mejoría en ambos casos, el cierre de las heridas con el grupo que se le administró el medicamento. El resto de las mediciones de cierre no demostraron diferencias significativas.

Las lecturas de las biopsias tuvieron diferencias significativas en el grupo donde se administró Rosiglitazona, en el cual podemos concluir que la cicatrización se vio favorecida por la proliferación y el número de vasos encontrados, así como en la disminución en el grado de Inflamación local, en las muestras de tejido a los 10 minutos de haber realizado herida con aguja hipodérmica.

En las biopsias a los 5 días de haberse producido la lesión, únicamente se obtuvieron datos significativos al disminuir el grado de inflamación del grupo Con

RSG, en el grupo Sin RSG no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

En el resto de los parámetros no existió relevancia estadística.

Debido a lo anterior, se concluyó que la Rosiglitazona, mejora la cicatrización de las heridas en cuanto a tener una mejor respuesta de tipo vascular y no tanto a nivel celular; así como disminución del grado de inflamación a nivel local en el sitio de lesión en forma aguda, además de mejorar el control metabólico demostrado al referirnos a la glucosa de ayuno, colesterol, triglicéridos y sin provocar daño renal ni hepático. Macroscópicamente también demostró una velocidad de cierre mejor en las heridas de los pacientes diabéticos.

XIV

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

Debido a los resultados observados, nos da pie a promover la ampliación del estudio de la Rosiglitazona en otras áreas de investigación, tal es el caso del síndrome metabólico, donde quizá también pueda influir al utilizar éste medicamento.

En cuanto a la Medicina Familiar, se debe de abrir el campo a la investigación en todos los niveles, para formar médicos experimentados y actualizados, con el objetivo de tener una mejor calidad en los pacientes, y sobre todo, prevenir las enfermedades y/o evitar la presencia de complicaciones que generen gastos mayores tanto a las familias como a las instituciones de salud, por lo que la investigación no se convierte en un gasto, sino en una inversión que favorece a la población en general.

Respecto a la DM2, se deben buscar alternativas de detección de complicaciones en forma temprana, tal es el caso del presente estudio en el que podemos, por medio de una muestra de tejido conocer el grado de daño que pueden tener los pacientes diabéticos que pudieran explicar las alteraciones en la cicatrización de las heridas y enfocar una atención más estrecha a los mismos pacientes.

Consideramos el presente estudio como una oportunidad de conocer más a fondo la cicatrización en pacientes diabéticos, dando opción a mejorar y complementar ésta investigación con la finalidad de encontrar soluciones a las complicaciones que éstos pacientes presentan.

XV

SUGERENCIAS

SUGERENCIAS

Es obligación de todo médico la actualización, por lo que debemos de recordar siempre estar a la vanguardia en los conocimientos, y no existe otro método más que el estudio y la investigación, así como la docencia, porque al enseñar también se aprende.

La atención médica debe ser oportuna y de calidad, y a nivel institucional se deben de disponer de los medios diagnósticos y terapéuticos más confiables y efectivos para llevar a cabo nuestro objetivo: la salud.

Es indispensable contar en las unidades de primer nivel, con cuantificación de la HbA_{1c}, ya que es el mejor indicador de control de los pacientes diabéticos, así como los medicamentos como la Rosiglitazona, que han demostrado ser seguros y eficaces.

No dejar pasar la oportunidad la detectar a tiempo las enfermedades crónicas degenerativas que repercuten en el ámbito familiar, como lo es la DM2 entre muchas otras.

En cuanto a la investigación, se debe de contar siempre con el apoyo de las instituciones, ya sean públicas o privadas, en cuanto al financiamiento, ya que es en beneficio de las mismas para mejorar la salud de la población.

Gracias a los resultados observados, podemos recomendar el uso de la Rosiglitazona en pacientes diabéticos que se someterán a algún procedimiento quirúrgico, al igual de pacientes que presenten el síndrome de resistencia a la insulina o diabéticos de reciente diagnóstico como terapia inicial ya sea monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes orales.

XVI

REFERENCIAS

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kelman I, et al. Cuidados y Cicatrización de Heridas. En Schwartz CM, Shires T, Fischer J. Principios de Cirugía. 7ª Edic McGraw Hill Interamericana, vol1, pg:289-327.
2. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. NEJM 1999; 341:738-746.

3. Robbins SL, Kumar V, Cotran R. Cellular Pathology I: cell injury and cell death. En Cotran R, Kumar V, Robbins S. Pathologic Basis of Disease. 6° Edic 2002; pg: 1-111
4. Singer A. Cutaneous wound healing. NEJM 1999; 341: 738-746.
5. Harding KG. Healing chronic wounds. BMJ 2002; 3: 160-324.
6. McBrearty BA. Genetic analysis of a mammalian WH trait. PNAS 1998; 95: 117-927.
7. Moore MAS. Putting the neo into neoangiogenesis. J Clin Invest 2002; 109(3):313-315.
8. Reyes M. Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow. J Clin Invest 2002; 109(3):337-346.
9. Schatteman GC. Blood derived angioblast acceler blood flow in diabetic mice. J Clin Invest 2000; 78: 106-571.
10. Lodish, Berk, Zipursky, Matsudaira, Baltimore, Darnell. Biología celular y molecular. 4a Edición. Editorial Médica Panamericana; 2000. p:972-976.
11. Gerard K. Biología Celular y Molecular. 2ª Edic 1996, Interamericana McGraw Hill; pg: 260-261.
12. Harding KG, Morris HI, Patel GK. Healing chronic wounds. BMJ 2002; 324: 160-163.
13. Trelid C, Kerstein M. Overview of wound healing in a moist environment. Am J Surg 1994; 167: 2-10.
14. Alpízar Salazar M, Sotomayor Gallardo A, Castro Ramos MA, Zárate Aguilar A, Madrazo Navarro M. Diabetes mellitus, prioridad institucional. Rev Salud Comunitaria IMSS 1998; 2(1):31-35.
15. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. J Clin Invest 2001; 108: 949-955.
16. Morigi M. Leukocyte endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NFκB dependent fashion. J Invest Clin 1998; 101(9):1905-1915.

17. Booth G, Stalker TJ, Lefer AM. Elevated ambient glucose induces acute inflammatory events in the microvasculature Effects of insulin. *Am J Endocrinol Metab* 2001; 280(6):E848-856.
18. Lin Y. Hyperglycemia-induced product of acute phase reactants in adipose tissue. *JBC* 2001; 83: 276-420.
19. Schmidt AM. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest* 2001; 108:949-955.
20. Delamaire M. Impaired Leukocyte Functions in Diabetic Patients. *Diabetic Medicine* 1997; 14(1): 29-34.
21. Liu Bing-Fen. Low Phagocytic Act of Resid Periton Macroph in Diabetic Mice. *Diabetes* 1999; 48: 2074-2082.
22. Schmidt AM. Activation of receptor for advanced glycation end products. *Circ Res* 1999; 84(5): 489-497.
23. Kislinger T, Ne CML. Adducts of proteins are ligands for RAGEs that activate cell signaling pathway and modulate gene expression. *JBC* 1999; 274 (31): 740-749.
24. Goova MT. Blockade of RAGE restores effective WH in diabetic mouse. *Am J Pathol* 2001; 159(2): 513-525.
25. Pierce GF. Commentary Inflammation in nonhealing diabetic wounds. *Am J Path* 2001; 159(2): 399-402.
26. Golovchenko I. Hyperinsulinemia enhances transcriptional activity of nuclear factor kB induced by angiotensin II hyperglycemia and AGEs in VSMC. *Circ Res* 2000; 87: 746-752.

27. Matsushita H. Hypoxia induced endoth apopt through NFkB med bcl 2 suppress. *Circ Res* 2000; 86: 974-981.
28. Ho FM. High glucose-induced apoptosis in human endothelial cells is mediated by sequential activation of c-Jun NH2-terminal kinase and caspase-3. *Circulation* 2000; 101:2618-2624.

29. Gutterman DD. Vascular dysfunction in hyperglycemia. *Circulation Research* 2002; 90: 5-7.
30. Rivard A. Rescue of diabetes related impairment of angiogenesis by intramuscular gene therapy with adeno VEGF. *Am J Path* 1999; 154(2):355-363.
31. Ferrara N, Davis-Smith T. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9(6): 669-676.
32. Kämpfer H. Expressional Regulation of Angiopietin 1 and 2. *Laboratory Investigation* 2001; 81(3):361-373.
33. Tedgui A, Mallat Z. Anti-Inflammatory Mechanisms in the Vascular Wall. *Circ Res* 2001; 88(9): 877-887.
34. Pasceri V, Wu HD. Modulation of Vascular Inflammation In Vitro and In Vivo by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-g Activators. *Circulation* 2000; 101: 235-238.
35. Rosen ED. Spiegelman PPAR a Nucl Regul of Metab, Different, and Cell Growth. *JBC* 2001; 34:276-377.
36. Phillips LS, Grunberger G, Millar E, Patwardhan R, Rappaport EB, Salzman A. Once- and Twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 24(2): 308-315.
37. Olefsky JM. Treatment of insulin resistance with PPARg agonists. *J Invest Clin* 2000; 106:467-472.
38. Rieusset J. Insulin acutely regulates the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor in human adipocytes. *Diabetes* 1999; 48(4):699-705.
39. Wang YL. TZD activation of PPARg Can Enhance Mitochondrial Potential and Promote Cell Survival. *JBC* 2002 ; 277 (35):31781-31788.

40. Clark RB, et al. The nuclear receptor PPAR γ and immunoregulation:PPAR γ mediates inhibition of helper T cells responses. *J Immunol* 2000; 164:1364-1371.
41. Mendoza JF. Las Interleucinas IL 7, IL 8, IL 9, IL 10, IL 11, IL 12, IL 13, IL 14, IL 15, IL 16, IL 17 e IL18. En Soto CI, Cáceres JR, Mendoza JF, Weiss B. Las

citocinas en la hematopoyesis y el sistema inmunológico: Mecanismos celulares y moleculares. 1ª Edic 1999 Méx, Edit Plaza y Valdés Editores; pg: 221-250.

42. Yang XY, et al. Activation of human T lymphocytes is inhibited by peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) agonist. PPAR γ co-association with transcription factor NFAT. *J Biol Chem* 2000; 275:4541-4544.

43. Cantello BC. The synth of BRL 49653 a novel and potent antihyperglyc agent. *Bio Org Med Chem Lett*; 4:1181-1184.

44. Pistroch F, Passauer J, Fisher S, Fuecker K, Hanefeld M, Gross P. In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetes Care* 2004; 27: 484-490.

45. Pearson TA. PCR: Predictor independiente de Riesgo coronario. *Circulation* 2003; 107: 499-511.

46. Baba T. The oral insulin sensitizer thiazolidinedione increases plasma VEGF in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24:953-954.

47. Dimmeler S. Endothelial cell apoptosis in angiogenesis and vessel regression. *Circ Res* 2000; 87:434-439.

48. Stefanec T. Endothelial apoptosis. *Chest* 2000; 117:841-854.

49. Kim JK, Fillmore JJ, Gavrilova O, Chao L, Higashimori T, Choi H, et al. Differential effects of rosiglitazone on skeletal muscle and liver insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *Diabetes* 2003; 52: 1311-1318.

50. Koh EH, Kim MS, Park JY, Kim HS, Youn JY, Park HS, et al. Peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR)-alfa activation prevents diabetes in OLEFT rats: comparison with PPAR-gamma activation. *Diabetes* 2002; 52: 2331-2337.

51. Krische, Daniel. The glitazones: proceed with caution. *West J Med* 2000. 173:54-57.

52. Krentz, AJ, Bailey CJ, Melander A. Thiazolidinediones for type 2 diabetes. *BMJ* 2000. 321:252-253.

53. Duchanan TA. TRIPOD: TZG previene el desarrollo de Diabetes Mellitus en personas suceptibles. *Diab* 2002; 51: 2796-2803.

54. Turner RC, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study 23. *BMJ* 1998; 316: 823-828.
55. Levy J, et al. DPP: Intervención en el estilo de vida y metformina en pacientes con alto riesgo para DM tipo 2. *Diab Med* 1998; 15: 290-296.
56. Gerstein HC, The DREAM trial investigators. Rational, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: The DREAM trial. *Diabetología* 2004; 47 (9):1519–1527.
57. Viberti GV, et al. A Diabetes Outcome Progresión Trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of Rosiglitazone, Glyburide and Metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:1737–1743.
58. Barrera A, De la Fuente O, Ruiz J. Efecto de la hiperglucemia sobre la cicatrización de segunda intención en Diabetes Mellitus tipo 2. Tesis de Post grado, Agosto 2003 UMSNH/IMSS UMF 80, Morelia Michoacán, México.
59. Sistema de Información de Atención Integral de la Salud (SIAIS), IMSS, Delegación Michoacán. 2003.
60. Matthews DR. Efficacy and safety of Piolitazone vs Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double blind, randomized trial. *J Clin Endocr Metab* 2004; 89:6068-6076.
61. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardan R, Rappaport EB. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocr Metab* 2001; 86:280-288.
62. Finegood DT, McArthur MD, Kojwang D, Topp B. β cell Mass Dynamics in Zucker Diabetic Fatty Rats: Rosiglitazone prevents the rise in Net Cell Death. *Diab* 2001; 50:1021-1029.
63. Sidhu JS, Kaposzka Z, Markus HS, Kaski JC. Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 May;24(5):930-4.

64. Rosner B. Hipótesis Testing: One-sample Inference. En Rosner B. Fundamentals of Biostatics. Boston, Mass. Duxbury Press; 1982. p. 189-194.
65. Kriche, D. The glitazones: proceed with caution. West J Med 2000; 173:54-57.

XVII
RELACION
DE
ANEXOS

(ANEXO 1)

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Septiembre 2004	Enero a Diciembre 2005	Febrero a Mayo 2006	Julio a Agosto 2006
Redacción y aprobación de proyecto de tesis	X			
Captación y proceso de muestras		X		
Análisis de Resultados			X	
Avance de tesis del 100%				X

(ANEXO 2)

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION REGIONAL MICHOACAN – COLIMA

**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION PARA
PARTICIPACION VOLUNTARIA EN PROYECTO DE INVESTIGACION
CLINICA**

Morelia, Michoacán a _____

Yo _____

Con número de afiliación: _____ de la UMF N° 80 del IMSS

ACEPTO EN FORMA VOLUNTARIA PARTICIPAR en el proyecto de Investigación titulado:

***EFECTO DE LA ROSIGLITAZONA SOBRE LA RESPUESTA
CELULAR INFLAMATORIA EN LA CICATRIZACIÓN DE
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.***

El cual se encuentra aprobado y REGISTRADO ante el H. Comité de Investigación Local del HGR N° 1 del IMSS en Morelia, Michoacán con Fecha: 05 de Abril de 2005; y con N° de Registro: 2005.1602.015

El objetivo de este trabajo es demostrar si tiene algún efecto el uso de la rosiglitazona en la respuesta celular inflamatoria sobre la cicatrización en heridas de pacientes que padezcan Diabetes Mellitus tipo 2, bajo el siguiente procedimiento:

Bajo anestesia local con 0.4 ml de xilocaína simple al 2%, se realizará una biopsia por medio de punch (marca Biopunch-Fray Products. Corp.) calibre 3.0 mm en la parte anteroexterna del antebrazo izquierdo en su tercio proximal, con técnica quirúrgica cerrada (asepsia-antisepsia y colocación de campo estéril), a los 10 minutos posterior a lesión tegumentaria con el bisel de una aguja hipodérmica con pabellón luer lok hembra, calibre 20G y long 38mm, colocando la muestra de tejido en solución de formol al 3.7% buffer para montaje en laminilla por cortes finos y lectura al microscopio con inmuno-histoquímica.

Se me cuantificará previamente la glucemia central en ayuno y perfil de lípidos, (mediante métodos enzimáticos colorimétricos), tiempos de coagulación, así como hemoglobina glucosilada (mediante electroforesis con gel de agarosa) para evaluar si tengo descontrol metabólico; posteriormente en caso de tener descontrol, se me

intentará llevar a control en un periodo de tres meses agregando el uso de la Rosiglitazona en mi tratamiento habitual (demostrándolo por mismas técnicas de laboratorio), para repetir el protocolo de estudio y evaluar las posibles diferencias en cuestión. Así como pruebas de funcionamiento hepático y renal, previo y posterior al uso de Rosiglitazona para identificar posibles efectos adversos.

El investigador responsable me ha informado sobre los posibles riesgos, inconvenientes o molestias tales como sangrado o dolor, durante y/o posterior a los procedimientos, infección de la herida, entre otros y beneficios derivados de mi participación en el estudio; así como a tener acceso a mis resultados, y se ha comprometido a responder a cualquier pregunta y aclararme dudas que le plantee acerca de mi participación o cualquier asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que yo lo considere conveniente.

El investigador responsable me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

En base a lo que se me ha explicado previamente con un lenguaje claro y sencillo, y que he comprendido por completo los aspectos que tratan en éste documento:

CONSIENTO

En que se me realicen los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que me fueron explicados y que doy por enterado(a) en la presente declaración.

Nombre y Firma del Paciente

Investigador Responsable

Testigo

Testigo

(ANEXO 3)

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1
VALORACION PREOPERATORIA DE MEDICINA INTERNA

Nombre del paciente:										
Cédula:				Servicio que solicita:						
Edad		Sexo	<i>masc</i>	<i>fem</i>	Cirugía a realizar:					
FACTORES DE RIESGO										
Tabaquismo:	si		no		Desnutrición	si	no	Farmacoalergias	si	no
	activo		inactivo							Cuál:
Diabetes Mellitus	si		no		Glucemia actual			Hemotransfusiones	si	no
	Control		Sin control							
HTAS	si		no		Otros:	si	no	Fármacos utilizados:		
	Control		Sin control							
EXPLORACION FISICA										
Estado General	<i>Bueno</i>	<i>Regular</i>	<i>Malo</i>	Peso:			Talla:		TA	
Neurológico	<i>Normal</i>	<i>Anormal</i>	Signos:							
Precordial	<i>Ruidos Cardiacos Rítmicos sin otros fenómenos</i>			<i>Anormal</i>	Signos:					
Respiratorio	<i>Adecuada entrada y salida de las áreas pulmonares</i>			<i>Anormal</i>	Signos:					
LABORATORIO										
Hemoglobina	Normal		Anormal		Cantidad:					
Hematocrito	Normal		Anormal		Cantidad:					
Glucosa	Normal		Anormal		Cantidad:					
Creatinina	Normal		Anormal		Cantidad:					
Urea	Normal		Anormal		Cantidad:					
T.P.	Normal		Anormal		Cantidad:					
T.T.P.	Normal		Anormal		Cantidad:					
GABINETE										
Rx Tórax:	Normal		Anormal		Signos:					
EKG:	Normal		Anormal		Signos:					
CLASE DE RIESGO QUIRÚRGICO SEGÚN AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGIST (ASA)										
Clase 1:	Paciente sano									
Clase 2:	Paciente con enfermedad sistémica leve									
Clase 3:	Paciente con enfermedad sistémica severa no incapacitante									
Clase 4:	Paciente con enfermedad sistémica severa incapacitante y en riesgo la vida									
Clase 5:	Paciente con enfermedad grave, con probabilidad de morir en menos de 24hrs.									
U : Se agrega ésta letra en el cuadro adjunto cuando la cirugía es urgente.										
RIESGO TROMBOGÉNICO:	(I)	(II)	(III)	(IV)						
INDICACIONES ESPECIALES :										
MEDICO:				Fecha:		Hora:				