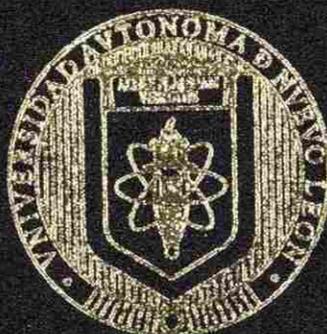


UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE ENFERMERIA

SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION



EVALUACION DE LA MUTAGENICIDAD DE  
TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN PACIENTES  
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Por:

LIC. LUZ MARIA MARTINEZ PEREZ

Como requisito parcial para obtener el grado de  
MAESTRIA EN CIENCIAS DE ENFERMERIA  
Con Enfasis en Salud Comunitaria

ENERO, 2004

TM  
Z6675

.N7

FED

2004

M37

ENV

ENVIRONMENTAL ACTION CENTER  
1000 CALIFORNIA STREET  
SAN FRANCISCO, CA 94109  
415.774.6000

RECEIVED  
FEBRUARY 20 2004

ENVIRONMENTAL ACTION CENTER  
1000 CALIFORNIA STREET  
SAN FRANCISCO, CA 94109  
415.774.6000

RECEIVED  
FEBRUARY 20 2004

ENVIRONMENTAL ACTION CENTER  
1000 CALIFORNIA STREET  
SAN FRANCISCO, CA 94109  
415.774.6000

RECEIVED  
FEBRUARY 20 2004

ENVIRONMENTAL ACTION CENTER  
1000 CALIFORNIA STREET  
SAN FRANCISCO, CA 94109  
415.774.6000

RECEIVED  
FEBRUARY 20 2004

ENVIRONMENTAL ACTION CENTER  
1000 CALIFORNIA STREET  
SAN FRANCISCO, CA 94109  
415.774.6000

RECEIVED  
FEBRUARY 20 2004

ENVIRONMENTAL ACTION CENTER  
1000 CALIFORNIA STREET  
SAN FRANCISCO, CA 94109  
415.774.6000

RECEIVED  
FEBRUARY 20 2004

ENVIRONMENTAL ACTION CENTER  
1000 CALIFORNIA STREET  
SAN FRANCISCO, CA 94109  
415.774.6000

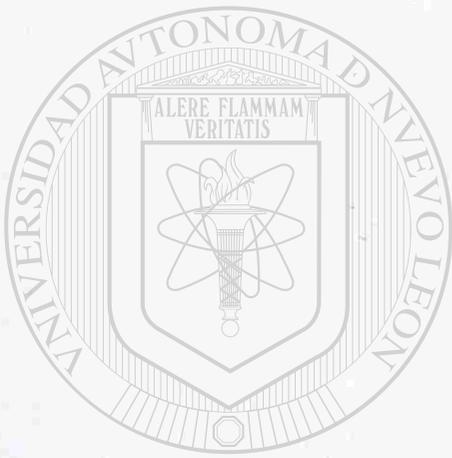
RECEIVED  
FEBRUARY 20 2004

ENVIRONMENTAL ACTION CENTER  
1000 CALIFORNIA STREET  
SAN FRANCISCO, CA 94109  
415.774.6000

RECEIVED  
FEBRUARY 20 2004



1020149415



# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

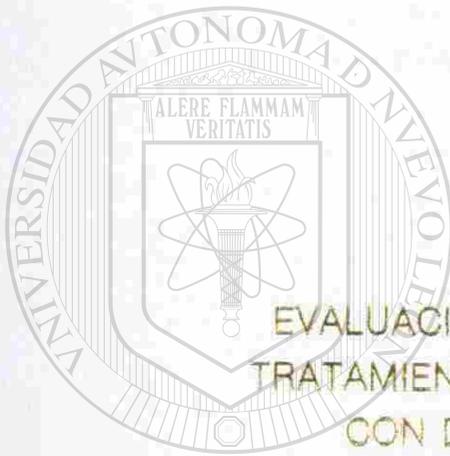
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE ENFERMERIA

SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION



EVALUACION DE LA MUTAGENICIDAD DE  
TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN PACIENTES  
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

Por:

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS  
LIC. LUZ MARIA MARTINEZ PEREZ

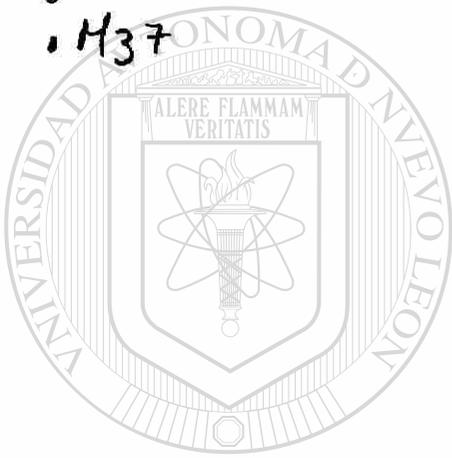
Como requisito parcial para obtener el grado de  
MAESTRIA EN CIENCIAS DE ENFERMERIA  
Con Enfoque en Salud Comunitaria

ENERO, 2004



972477

TM  
26675  
.N7  
FE<sup>n</sup>  
200d  
.M37



# UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

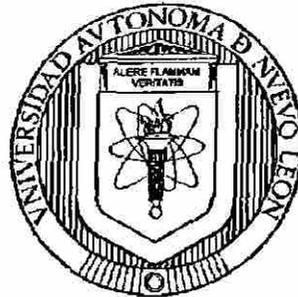


FONDO  
TESIS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE ENFERMERÍA

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



**EVALUACIÓN DE LA MUTAGENICIDAD DE TRATAMIENTOS UTILIZADOS  
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

Por

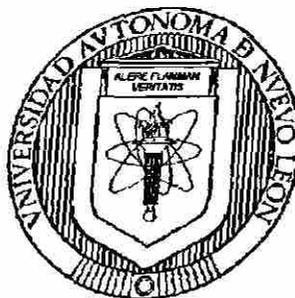
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS  
LIC. LUZ MARÍA MARTÍNEZ PÉREZ



Como requisito parcial para obtener el grado de  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE ENFERMERÍA**  
Con Énfasis en Salud Comunitaria.

ENERO, 2004

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE ENFERMERÍA  
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



**EVALUACIÓN DE LA MUTAGENICIDAD DE TRATAMIENTOS UTILIZADOS  
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Por

**LIC. LUZ MARÍA MARTÍNEZ PÉREZ**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

Director de Tesis

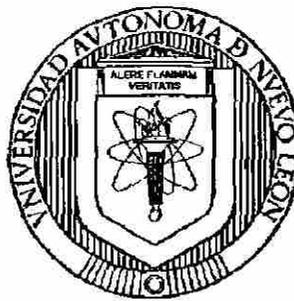
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**RICARDO M. CERDA FLORES, PhD**

*Como requisito parcial para obtener el grado de*  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE ENFERMERÍA**  
*Con Énfasis en Salud Comunitaria*

**ENERO, 2004**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE ENFERMERÍA  
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



**EVALUACIÓN DE LA MUTAGENICIDAD DE TRATAMIENTOS UTILIZADOS  
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Por

**LIC. LUZ MARÍA MARTÍNEZ PÉREZ**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

*Asesor Estadístico*

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS  
RICARDO M. CERDA FLORES, PhD

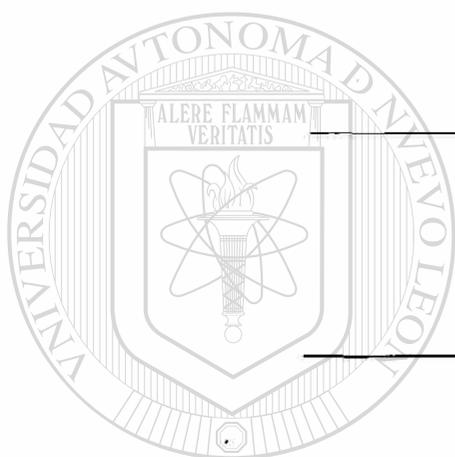


Como requisito parcial para obtener el grado de  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE ENFERMERÍA**  
Con Énfasis en Salud Comunitaria

ENERO, 2004

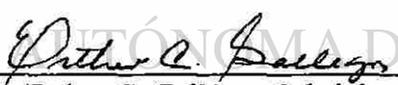
EVALUACIÓN DE LA MUTAGENICIDAD DE TRATAMIENTOS UTILIZADOS  
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Aprobación de Tesis

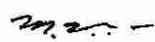


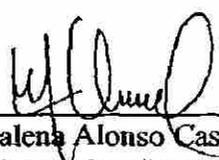
  
Ricardo M. Cerda Flores, PhD  
Director de Tesis

  
Ricardo M. Cerda Flores, PhD  
Presidente

  
Esther C. Gallégo Cabriaes, PhD  
Secretario

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

  
Marco Vinicio Gómez Meza, PhD  
Vocal

  
MSP. Magdalena Alonso Castillo  
Subdirector de Posgrado e Investigación

## AGRADECIMIENTO

Al Lic. Alberto Anaya Gutiérrez y a su amable esposa la Lic. Guadalupe Rodríguez Martínez, por el apoyo brindado para el desarrollo académico de su personal.

Al consejo directivo, al personal administrativo, docente y de servicios generales de la Escuela Preparatoria Técnica “Gral. Emiliano Zapata”, por las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo y sobre todo a esos jóvenes que mostraron interés en mis actividades.

Al Dr. Ricardo M. Cerda Flores; mi director de tesis, por darme las herramientas para construir este sueño, alentándome, corrigiéndome así como el compartir conmigo su experiencia a través de sus sabios consejos.

A la Dras. Elva Irene Cortés Gutiérrez, Martha I. Davila Rodríguez, Emma Ibarra Costilla, por compartir conmigo sus conocimientos y experiencias.

A Víctor Manuel Velásquez Moreno por su enseñanza en el manejo técnico de la prueba citogenética de MN.

A la Universidad Autónoma de Nuevo León, a sí como a los directivos y docentes de la subdirección de Posgrado e Investigación de la Facultad de Enfermería por los conocimientos y facilidades otorgadas.

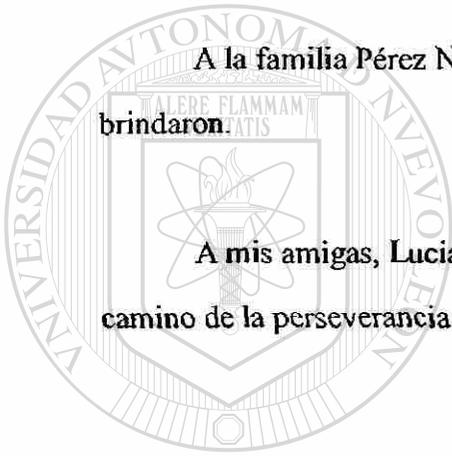
## **DEDICATORIA**

**A Dios por haberme permitido vivir este momento, y por darme fortaleza para seguir adelante en estos días tan difíciles y estar conmigo siempre.**

**A mis padres, por guiarme en el camino de la vida con amor, confianza y comprensión.**

**A la familia Pérez Navarro, por sus sabios consejos y el apoyo que siempre me brindaron.**

**A mis amigas, Lucía, Blanca, Gamboa, Dávila Rosario, por estar unidas en el camino de la perseverancia y porque siempre estuvieron conmigo cuando las necesité.**



UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



## Tabla de Contenido

Contenido	Página
<b>Capítulo I</b>	
<b>Introducción</b>	
Marco Conceptual	3
Estudios Relacionados	4
Definición de Términos	5
Objetivo General	7
Objetivos Específicos	7
Hipótesis	7
<b>Capítulo II</b>	
<b>Metodología</b>	
Diseño del Estudio	8
Población	8
Tamaño de la Muestra	8
Procedimiento de Recolección de la Información	9
<b>Mediciones</b>	
Mediciones Antropométricas-Clínicas	10 <sup>®</sup>
Consideraciones Éticas	13
Análisis Estadístico	14
<b>Capítulo III</b>	
<b>Resultados</b>	
Características Demográficas y Clínicas	15
Análisis Inferencial	17

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
<b>Capítulo IV</b>	
<b>Discusión</b>	<b>23</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>24</b>
<b>Recomendaciones</b>	<b>24</b>
<b>Referencias</b>	<b>25</b>
<b>Apéndices</b>	
<b>A Consentimiento Informado</b>	<b>29</b>
<b>B Encuesta de Datos Sociodemográficos.</b>	<b>30</b>
<b>C Técnica de Micronúcleos en Linfocitos</b>	<b>32</b>
<b>Cultivados de Sangre Periférica con Citoplasma</b>	
<b>Conservado</b>	
<b>D Encuesta de Datos para Selección de los</b>	<b>34</b>
<b>Participantes a Estudiar con y sin DM2</b>	
<b>E Carta de Autorización de la Institución</b>	<b>37</b>

---

**Donde se Llevo a Cabo la Investigación**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

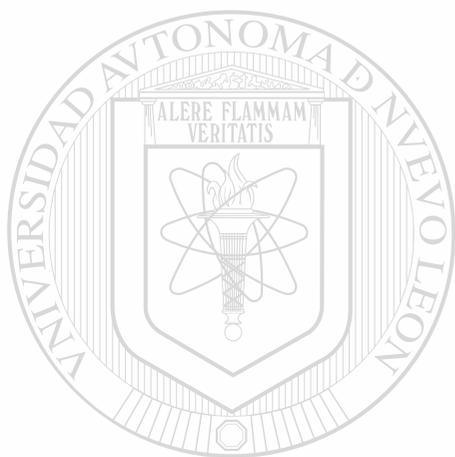


## Lista de Tablas

Tabla	Página
1 Clasificación de sobrepeso y obesidad por índice de masa corporal (NOM).	10
2 Clasificación de sobrepeso y obesidad por índice de masa corporal. Circunferencia de cintura (WHO).	11
3 Características de la población con y sin DM2	16
4 Distribución de los años en que fue diagnosticada la DM2	17
5 Distribución de la edad de los individuos bajo estudio	18
6 Distribución del promedio de IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) por grupo de tratamiento de personas con y sin DM2	19
7 Prueba de Kolmogorov-Smirnov para resultados de MN en cada uno de los grupos de tratamiento y grupo control	20
8 Distribución del promedio del número de MN en linfocitos en sangre periférica en los cuatro grupos de pacientes con DM2 y el grupo control de acuerdo al tratamiento	21
9 Cálculo del poder estadístico del estudio por ANOVA unifactorial	22

## Lista de Figuras

Figura	Página
1 Mecanismo de formación de MN	4
2 Linfocito con citoplasma conservado en donde se muestra los criterios de identificación de MN en célula binucleada	12



# UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



## RESUMEN

Luz María Martínez Pérez  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Facultad de Enfermería

Fecha de Graduación: Enero 2004

Título del estudio: EVALUACIÓN DE LA MUTAGENICIDAD DE  
TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN PACIENTES CON  
DIABETES MELLITUS TIPO 2

Número de Páginas: 37

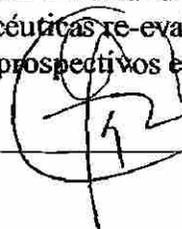
Candidato para obtener el grado de  
Maestría en Ciencias de  
Enfermería con Énfasis en Salud  
Comunitaria

Área de Estudio: Salud Comunitaria

**Objetivo y Método de Estudio:** El presente estudio tuvo como objetivo general el evaluar el efecto mutagénico de diferentes esquemas de tratamiento para el control de la hiperglicemia en los siguientes cuatro grupos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2): GI (Insulina NPH más metformina), GII (Glibenclamida más metformina), GIII (Glibenclamida), GIV (Dieta y Ejercicio) y un grupo sin DM2 (GV) mediante el uso del biomarcador citogenético llamado micronúcleo (MN). Los MN son masas de DNA que aparecen en el citoplasma de la célula durante la interfase y son el resultado de fragmentos cromosómicos que no se han orientado correctamente en la metafase. El diseño fue observacional, descriptivo correlacional. El tamaño de la muestra fue de 38 participantes (mayores a 40 años de edad, con diagnóstico de 5-10 años y con los esquemas ya mencionados). Se realizaron dos medidas antropométricas: peso y estatura para el cálculo del índice de masa corporal. Se tomó además, muestra de sangre para determinar el número de MN en 1000 linfocitos/persona. Al ser analizados los cinco grupos mediante la prueba de Levene no existieron diferencias significativas en las varianzas ( $L=1.279$ ;  $p=0.30$ ). Al aplicar el ANOVA se encontraron diferencias significativas del GI con un mayor promedio de MN en comparación con el resto de los grupos. Al aplicar la prueba de Newmann-Keulls, se observó que todos los grupos con tratamiento farmacológico [GI (7.63), GII (5.10) y GIII (3.33)] fueron diferentes a los GIV (2.40) y GV (1.67) que no lo tuvieron. El poder estadístico del estudio fue del 98%.

**Contribución y Conclusiones:** Los resultados confirman el daño en el DNA mediante el uso de MN en todos aquellos pacientes con DM2, que llevaban algún tratamiento farmacológico (principalmente el grupo con Insulina más metformina). Un aspecto interesante para el campo de la enfermería es que el grupo que llevaba dieta y ejercicio presentó un grado de mutagenicidad mínimo y similar al grupo sin DM2 lo que indica que un posible cambio de estilo de vida del paciente con DM2 evitaría futuras reacciones adversas. Proponemos que las compañías farmacéuticas re-evalúen la mutagenicidad de fármacos para DM2 y mediante estudios prospectivos en humanos.

FIRMA DEL DIRECTOR DE TESIS \_\_\_\_\_



## Capítulo I

### Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad de importancia creciente, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo; en la actualidad se reporta en el mundo entre 120 a 140 millones de personas que padecen DM correspondiendo al tipo 2 el 90 al 95% (Organización Mundial de la Salud [OMS], 1999).

En el mundo tanto la incidencia de la DM2 como la prevalencia de la obesidad, se han incrementado progresivamente en los últimos años, debido al envejecimiento de la población (Nelson, Everhart, Knowler & Bennett, 1988). En México, la DM2 es un problema en salud pública por ocupar la primera causa de mortalidad en el grupo de edad de 55 a 64 años. Actualmente la prevalencia de la DM2 es del 8%, donde aproximadamente uno de cada 10 pacientes manifiestan la enfermedad antes de los 40 años de edad (Garza, Rojas & Cerda, 2000).

Esta enfermedad crónica degenerativa se caracteriza por presentar niveles elevados de glucosa sérica así como una respuesta secretora inadecuada de insulina que conlleva a una predisposición al desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares.

Cabe señalar que dentro de los factores de riesgo se han considerado: Los factores ambientales relacionados con estilo de vida (fumar, consumo de alcohol, dieta, obesidad e inactividad física) y las estructuras étnicas o genéticas de la población (Nelson, Everhart, Knowler & Bennett, 1988).

El tratamiento para los pacientes con DM2 tiene como objetivo lograr niveles normales de glucosa para prevenir las complicaciones crónicas. Dentro de los medicamentos más utilizados están la insulina, glibenclamida, metformina, glitazonas y acarbosa.

Además, diversos estudios han demostrado que la dieta baja en grasas, baja en carbohidratos y alta en fibra, así como un programa de ejercicio con entrenamiento

aeróbico y de resistencia en forma sistemática mejoran el nivel de glicemia. Sin embargo la mayoría de los pacientes requieren la combinación de varios medicamentos para el control clínico y metabólico efectivo y así prevenir complicaciones microvasculares y macrovasculares de la DM2 (Turner, Cull, Frighi & Colman, 1999).

Dentro de las evaluaciones de la mutagenicidad (daño al DNA) de ciertos fármacos sobre el material genético de toda persona con alguna enfermedad, la citogenética cuenta con métodos de evaluación a nivel DNA (la prueba de ensayo cometa) y en el ámbito cromosómico (intercambio de cromátides hermanas ICH y la de micronúcleos MN) (Salamanca, 1991).

La prueba de MN es un método ideado para la identificación de agentes químicos, físicos y biológicos con efectos clastogénicos, es decir agentes químicos capaces de producir fracturas en los cromosomas. Son diversos los trabajos que muestran la confiabilidad de la prueba y el interés que suscita por su simplicidad, fácil conteo y amplio rango de aplicabilidad en el laboratorio (Matter & Granwiler, 1975; Schmid, 1975).

Dentro de las enfermedades crónico-degenerativas, es importante el advenimiento en el siglo XXI del investigador enfermero-genetista. Primero, con los conocimientos adquiridos en genética, podrá realizar evaluaciones más precisas y exactas del perfil genético de un individuo. Segundo, como investigador, diseñará experimentos y finalmente con los conocimientos adquiridos en enfermería, podrá interpretar la información derivada de una investigación, para así en un futuro realizar acciones tendientes a disminuir el riesgo de complicaciones en pacientes con DM2, por medio de la detección temprana y educación en el paciente para lograr el éxito del tratamiento de la enfermedad (Consejo internacional de enfermeras [CIE], 2000; Lewis, 2002; Skirton & Patch, 1999).

Dado lo anterior, el presente estudio observacional, descriptivo correlacional, determinará cuantitativamente el daño del DNA mediante la prueba de MN a cuatro

grupos de pacientes con DM2 con cuatro diferentes esquemas de tratamiento y un grupo control como un indicador valuable del grado de cambios del DNA que ocasiona cada uno de los tratamientos y a su vez comprobará que el tratamiento de dieta y ejercicio manifiesta menor daño en el DNA, siendo así la mejor opción de cuidado para los pacientes con DM2.

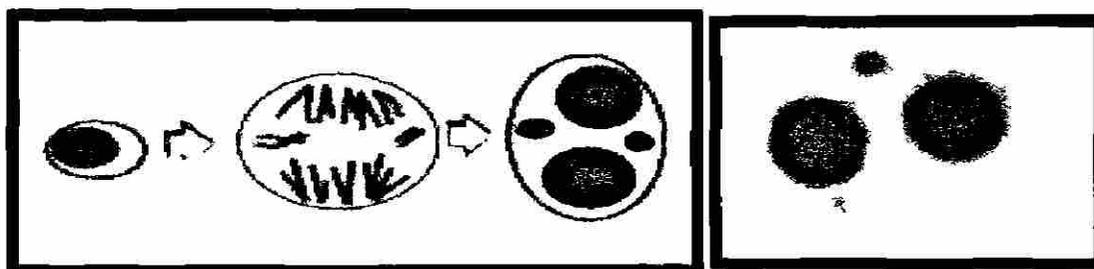
### *Marco Conceptual*

La citogenética es una rama de la biología que se encarga del estudio de los cromosomas en diversas especies. El exceso o disminución en el número, así como la estructura anormal de los cromosomas en humanos (el número normal en humanos es de 46 cromosomas) se ha visto asociado con diversas enfermedades. Por otra parte, ha sido ampliamente aplicada en la caracterización de síndromes (Down, Klinefelter) y a la acción que presentan diversos factores ambientales sobre la producción de mutagénesis (Evans, 1962).

Desde 1962 con la introducción de aberraciones cromosómicas se dan los primeros pasos hacia el uso de análisis de las metafases en la detección de agentes mutagenéticos. Muchos experimentos han revelado los efectos de los mutágenos químicos sobre los cromosomas humanos, observándose las fracturas de los cromosomas. Los MN (figura 1) se originan de los fragmentos de las fracturas de los cromosomas y estos son masas cromáticas con apariencias de pequeños núcleos presentes en el citoplasma que están compuestos de fragmentos cromosómicos o cromosomas completos que quedan rezagados durante la anafase en la división celular. La presencia de MN en los linfocitos es un reflejo de aberración cromosómica durante la mitosis celular (Fenech, Hollan, Chang, Zeiger & Bonassi, 1999).

*Figura 1*

Mecanismo de formación de MN



Por otra parte, se ha observado que los pacientes con DM2, con antecedentes heredo-familiares, que tiene el hábito de fumar, ingerir alcohol, consumir alimentos ricos en calorías así como la inactividad física son los principales factores de riesgo que predisponen a padecer aterosclerosis, cáncer, embolia y lesiones cardiacas (Cundiff, 2002).

Estudios recientes muestran un incremento en el daño de DNA en pacientes con hemoglobina glicosilada mayor al 10% en relación ha pacientes con hemoglobina glicosilada inferior al 6% y sujetos sanos. Sin embargo, el daño cromosómico (MN) no ha sido estudiado en diferentes esquemas de tratamiento para establecer su utilidad como biomarcador clínico, por lo tanto la determinación de MN en estos pacientes puede ser un indicador palpable del grado de mutagenicidad del tratamiento (Hannon et al., 2000).

#### *Estudios Relacionados*

Dado que hasta el momento no existen estudios en la literatura acerca de la asociación de DM2 con el número de MN se presentan a continuación los siguientes trabajos donde se ha aplicado la prueba de MN:

C. Leal, Cerda, E. Leal y Cortés, (2002). Con el propósito de evaluar la mutegénesis por medio de la frecuencia de MN en los diferentes grados de lesión cervical en 30 mujeres con cáncer cervicouterino y. 10 controles. Se encontró diferencia significativa del

número de MN entre los estadios: LGSIL: 7.1/1000 células, HGSIL: 9.7/1000 células, Invasor: 14/1000 células y Control 3/1000. Concluyen que el número de MN puede ser utilizado como biomarcador de prevención en el diagnóstico de cáncer cervicouterino.

Estudios recientes muestran un incremento en los niveles de daño al DNA en pacientes con DM respecto a controles. Hannon et al. (2000); Sardas, Yitmaz, Oztak, Cakir y Karakaya, (2000) reportan un incremento significativo a los niveles de daño al DNA en pacientes insulino dependientes mediante la utilización de la prueba de ensayo cometa.

### *Definición de Términos*

A continuación se definen las variables que serán aplicadas en este estudio.

**Cromosoma** es una estructura que encuentra en el núcleo de la célula durante su división, en forma de bastón fuertemente teñida, y es portadora de información genética. En condiciones normales se observan los 46 cromosomas directamente en el microscopio de luz convencional durante la fase de metafase.

**Mutagenicidad** es el proceso por el cual los factores químicos (por ejemplo el tratamiento de la insulina) aumentan la frecuencia de cambios permanentes y heredables en el número de disposición de los cromosomas. Puede ser evaluado a nivel de cromosoma por el biomarcador de MN.

**Biomarcador** es un indicador predictivo que señala eventos en que un individuo se ha expuesto a químicos en el medio ambiente, pueden ser biológicos (se miden a través de orina y sangre), de susceptibilidad (mide la susceptibilidad del individuo a agentes químicos) y de efecto (se mide a través de la afección de capacidad funcional ante un químico expuesto).

MN es biomarcador de efecto que manifiesta la mutagenicidad que se representan con la presencia de masas que aparecen en el citoplasma de la célula interfásica y son el resultado de fragmentos cromosómicos que no se han orientado

correctamente en la metafase. Estos fragmentos se pueden identificar por medio de la observación directa en un microscopio de luz convencional.

Esquemas de tratamientos en el paciente con DM2, de acuerdo a la Asociación Latinoamericana de Diabetes

**Insulina NPH más metformina.** Es el tratamiento farmacológico que aumenta el transporte de glucosa a través de la membrana celular, indicado en pacientes que no han podido tener un buen control metabólico y con pérdida acelerada de peso, es difícil de instaurar ya que para lograr un control adecuado de glicemia, las dosis y regímenes de dosificación son personalizados, con glicemias  $>270$  mg/dl y hemoglobina glucosilada (HbA1c)  $> 11\%$ .

**Glibenclamida más metformina.** Es el tratamiento farmacológico que reduce la gluconeogénesis y disminuye la resistencia a la insulina (a través de la metformina). Indicado en pacientes con DM2 que no haya logrado alcanzar las metas del control metabólico que se había acordado, después de un mínimo de tres meses con una adecuada dieta y ejercicio físico, con glicemias  $>270$  mg/dl y HbA1c  $> 11\%$ .

**Glibenclamida.** Es el tratamiento farmacológico que aumenta la secreción de la insulina en páncreas y fuera de él. Indicado en pacientes con DM2 que no haya logrado alcanzar las metas del control metabólico que se había acordado después de un mínimo de tres meses con una adecuada dieta y ejercicio físico, sin tratamiento previo de insulina, con glicemias  $<270$  mg/dl y HbA1c  $< 11\%$ .

**Dieta y ejercicio** Es el tratamiento no farmacológico que es capaz de controlar simultáneamente la hiperglicemia mediante la reducción de un 5 a 10% del peso en el paciente obeso, Así como la formulación de un plan de alimentación y de ejercicio físico personalizado y adaptado para cada individuo. Indicado en pacientes con glicemias  $<126$  mg/dl y HbA1c  $< 7\%$ .

### *Objetivo General*

Evaluar el efecto mutagénico en cuatro grupos de pacientes con DM2 que llevan control de su hiperglicemia y un grupo control:

- a) Tres grupos con diferentes esquemas de tratamiento farmacológico
- b) Un grupo con dieta y ejercicio
- c) Un grupo control

### *Objetivos Específicos*

1. Evaluar y comparar el grado de mutagenicidad de cuatro esquemas de tratamientos en individuos no emparentados con DM2 y un control mediante la prueba de MN en los siguientes grupos:

Grupo I. 8 Pacientes tratados con insulina NPH más metformina

Grupo II. 10 Pacientes tratados con glibenclamida más metformina

Grupo III. 9 Pacientes tratados con glibenclamida

Grupo IV. 5 Pacientes tratados con dieta y ejercicio

Grupo V. 6 Sujetos sin DM2 y no fumadores (ya que se ha observado que la nicotina incrementa el número de MN y no se desea tener este factor confundidor en el estudio).

2. Evaluar la asociación entre la mutagenicidad en los cinco grupos de estudio con respecto al siguiente parámetro asociado con la DM2: Índice de masa corporal (IMC) (Norma oficial mexicana [NOM-174-SSA1], 1998; World Health Organization [WHO], 2003).

### *Hipótesis*

Existe una mayor mutagenicidad en el grupo de pacientes con DM2 que llevan por tratamiento insulina y metformina en comparación a) a los tres esquemas de tratamientos para el control metabólico de la enfermedad y b) al grupo control.

## Capítulo II

### Metodología

Este capítulo aborda el diseño del estudio, la población, el tamaño de la muestra, procedimientos de recolección e información, mediciones, consideraciones éticas, y el análisis estadístico que se aplicó para la presente investigación.

#### *Diseño del Estudio*

El diseño del estudio fue de tipo observacional y descriptivo correlacional (Polit & Hungler, 1999).

#### *Población*

Esta conformada por 38 pacientes referidos de la consulta externa de una unidad de Medicina Familiar clasificados en cuatro esquemas de tratamientos y un grupo control.

Grupo I. 8 Pacientes tratados con insulina NPH más metformina

Grupo II. 10 Pacientes tratados con glibenclamida más metformina

Grupo III. 9 Pacientes tratados con glibenclamida

Grupo IV. 5 Pacientes tratados con dieta y ejercicio

Grupo V. 6 Sujetos sin DM2 y no fumadores

#### *Tamaño de la Muestra*

Mediante el programa n'Query Advisor 4.0 se calculó a posteriori el poder estadístico del estudio para un ANOVA unifactorial, obteniendo un tamaño muestra de 5 individuos para cada uno de los 5 grupo, con un valor de alfa de 0.05 y un potencial (1-B) de 0.98 para escala proporcional y para los valores transformados se utilizó el método de raíz cuadrada ( $X' = \sqrt{X+0.5}$ , donde X representa el número de MN por 1000 células)

Para llevar a cabo la inclusión o exclusión de los pacientes, cada uno de ellos fue entrevistado por un médico familiar, Se utilizo una encuesta de 22 reactivos para la selección de los individuos a estudiar con y sin DM2 donde se consideraron datos de hábitos personales, Además de realizar un examen físico para determinar la presencia de complicaciones micro y macrovasculares (ver apéndice D).

Se Incluyeron al estudio: a) todos aquellos individuos de ambos sexos mayores de 40 años de edad, con diagnóstico de DM2 de 5 a 10 años y esquema de tratamiento: insulina-metformina, glibenclamida -metformina, glibenclamida y dieta-ejercicio y b) individuos sin DM2, sin antecedentes de tabaquismo y sin ningún padecimiento de tipo metabólico (grupo control).

Se excluyeron del estudio: a) todos aquellos individuos con y sin DM2 que presentaron complicaciones microvasculares y macrovasculares, b) emparentados (hermanos, padres), c) con enfermedades crónicas degenerativas y d) que tomen bebidas alcohólicas y que fumen (estos dos factores incrementan el número de MN).

---

#### *Procedimiento de Recolección de Información*

Se contó con una lista de pacientes de ambos sexos referidos por el médico de consulta externa. Los sujetos fueron seleccionados conforme a la lista, en caso de que algún paciente no firmara el consentimiento, se seleccionó al paciente que correspondía al número inmediato posterior de la lista.

Todos los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado (ver apéndice A).

Se colectó la información por medio de una encuesta de un total de 21 reactivos donde se consideraron datos sociodemográficos, datos de salud y la toma de mediciones antropométricas-clínicos (apéndice B). Este se recopiló en un horario dispuesto por el participante en un consultorio médico, autorizado por el Director (apéndice E) de la unidad con la finalidad de que se haya contestado con privacidad.

A los pacientes se le indico el día y la hora en que se debio presentar en el laboratorio para la obtención de la muestra sanguinea, mediante una boleta que señaló los datos de identificación, el número de consultorio, así como el nombre de las muestra que se obtendría (MN), además de las indicaciones que necesitaría al presentarse en el laboratorio para la toma de 1 ml de sangre periférica (no fue necesario encontrarse en ayunas).

### Mediciones

#### *Mediciones antropométricas-clínicas.*

A todos los pacientes incluidos en este estudio se les determinaron los siguientes indicadores:

- 1.- IMC (Kg. /mts<sup>2</sup>) como se indica en el cuadro 1 y 2 (NOM-174-SSA1, 1998; WHO, 2003).

#### Tabla 1

Clasificación de sobrepeso y obesidad por índice de masa corporal (NOM).

Obesidad	Exceso de tejido de adiposos en el organismo. IMC $\geq 27$ y en población de talla baja $\geq 25$
Sobrepeso	Estado premórbido de la obesidad, caracterizado por la existencia de IMC $\geq 25$ y $< 27$ , en población adulta de talla baja, $\geq 23$ y $< 25$
Talla baja	Mujeres adultas con estatura $< 1.50$ metros y para el hombre $< 1.60$ metros.

Tabla 2

Clasificación de sobrepeso y obesidad por índice de masa corporal. Circunferencia de cintura (WHO).

	IMC (kg /m <sup>2</sup> )	Circunferencia de cintura Riesgo para la salud comparado con sujetos con peso normal
Bajo peso	< 18.5	
Normal	18.5 – 24.9	Hombres ≤ 102 cm Mujeres ≤ 88 cm
Sobrepeso	25.0 – 29.9	Alto riesgo Hombres > 102 cm Mujeres > 88 cm
Obesidad		
I	30.0 – 34.9	
II	35.0 – 39.9	
III	>40	

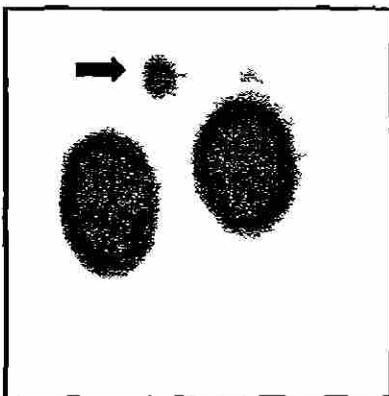
2 -Técnica de MN en linfocitos cultivados de sangre periférica con citoplasma conservado (apéndice C).

Para tener éxito en la obtención de la célula linfocítica con la presencia de MN se necesita realizar el procedimiento en cinco etapas:a) Toma de la muestra: A cada participante se le tomó una muestra de 1 ml de sangre periférica que fue colectada en tubos vacutainer con heparina, b) Cultivo (para crecimiento de las células in vitro), en un frasco de cultivo en condición estéril, agregar medio de RPMI, suero fetal,

fitohemaglutinina (para el estímulo mitogénico), solución de antibióticos (penicilina y estreptomycin), y 8-10 gotas de sangre venosa heparinizada, c) Cosecha (consiste en bloquear la división del citoplasma de una célula después que ha ocurrido la división del núcleo), a las 48 horas de incubación agregar la citocalacina (bloquea la división del citoplasma y permite el inicio de la formación de MN en células binucleadas) y a las 72 horas de incubación ( sin colchicina) transferir a un tubo cónico, centrifugar a 1500 r.p.m. por 10 minutos y descartar el sobrenadante, resuspender con solución hipotónica para lograr una adecuada dispersión de los fragmentos del MN (no incubar), agregar inmediatamente solución fijadora (resuspender, centrifugar y descartar el sobrenadante), agregar solución fijadora y resuspender (repetir tres ocasiones), d) Tinción (identificar las células linfocíticas por medio de una coloración azul), agregar la solución fijadora para gotear y secar al aire, teñir con colorante Wright de fosfatos (buffer 1 y 2) por 3 minuto. e) Cuento, montar la laminilla en el microscopio de luz convencional con el objetivo 40 X, contar las células binucleadas con MN en un total de 1000 células y reportar los resultados (Garza, 1998; Hogster, 1984; Rooney & Czepulkowski, 1992).

Figura 2

Linfocito con citoplasma conservado en donde se muestra los criterios de identificación de MN (flecha) en célula binucleada



- Localizado dentro del citoplasma
- Es de contorno liso
- No presenta refracción
- Teñido con la misma intensidad que el núcleo principal
- Morfología idéntica al núcleo principal.
- Es de forma redonda u ovalada
- Mide desde un tercio hasta una décimosexta parte en comparación al núcleo principal.

### *Consideraciones Éticas*

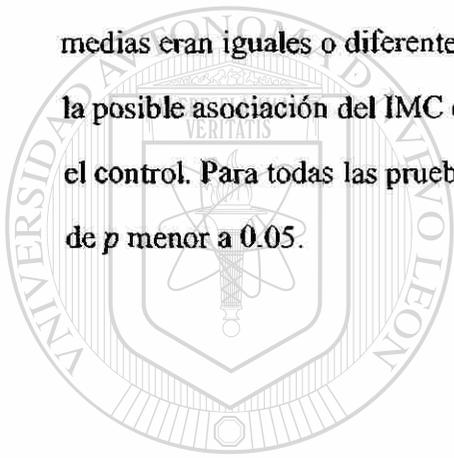
El presente estudio se apegó a los dispuestos en el Reglamentos de la Ley General de Salud en la Materia de Investigación para la Salud (Secretaría de Salud, 1987). En base al artículo 14 fracción VII se contó con el dictamen favorable de la comisión de Ética e investigación de la Facultad de Enfermería de la UANL. Para la realización del estudio.

Se consideró lo establecido en el título II de los aspectos éticos de la investigación en la que el ser humano, del Capítulo I, artículo 13, se respeto la dignidad y la protección de sus derechos y bienestar de los pacientes al solicitar el consentimiento por escrito para participar en el estudio, a quien se le explicó claramente la justificación y objetivos de la investigación así como el procedimiento para contestar, se le dio la garantía de recibir respuestas a cualquier pregunta o aclaración y la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se cree perjudicial en sus actividades. Los doctores y el director de la unidad médica no obtuvieron ninguna información de lo que sucedía en el consultorio, a esto se le aplicó el procedimiento, y se le aclaró que solo el autor estaría presente al momento de la recolección de datos, Para dar cumplimiento al artículo 14 fracción V, VI, VIII artículo 20,21, fracción I, II, IV, VI, VII, VIII, se contó con el consentimiento informado por escrito y se llevó acabo la investigación cuando se tenía la autorización del titular de la Unidad de Medicina Familiar.

Por último en cumplimiento al artículo 17, Fracción II se considera una investigación de riesgo mínimo dado que se aplicó procedimiento común como la prueba de MN, e índice de masa corporal, con una sola extracción de sangre por punción venosa con un volumen de 1 ml en adultos con DM2 y sujetos controles, se llevó la investigación con medicamentos de uso comun para este tipo de pacientes, empleando las indicaciones, la dosis y vía de administración establecidos por el médico a su cargo.

### *Análisis Estadístico*

Al tenerse el tamaño de muestra adecuado, el análisis de los datos se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS Ver. 11.0. Primero, se utilizó la estadística descriptiva para evaluar la normalidad de cada uno de los 5 grupos y la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Segundo, se utilizó la prueba de Levene para constatar homogeneidad de varianzas. Tercero, se utilizó la prueba de ANOVA unifactorial para comparar número promedio de MN e IMC. Cuarto, (en caso de que el ANOVA fuese significativo), se utilizó la prueba de Student-Newmann-Keulls para determinar que medias eran iguales o diferentes. Quinto, se utilizó la correlación de Spearman para ver la posible asociación del IMC con el número de MN para cada uno de los tratamientos y el control. Para todas las pruebas estadísticas se consideró como significativo un valor de  $p$  menor a 0.05.



# UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

### Capítulo III

#### Resultados

En este capítulo se presenta el análisis estadístico descriptivo e inferencial de los resultados. Se incluyen las características demográficas y clínicas de la población, así como el análisis inferencial de la hipótesis experimental aquí planteada.

#### *Características Demográficas y Clínicas*

En la tabla 3, se observa la distribución de algunas de las características de las 38 personas estudiadas donde el 71.1% esta conformado por individuos del sexo femenino, el 97.4% son casados, el 52.6% son originarios del Estado de Nuevo León, el 63.2% de ellos cursaron hasta primaria, el 60.5% de las personas son amas de casa y el 71.1% no realizan ejercicio.

En la Tabla 4 se observa la distribución de los años en que fue diagnosticada la DM2 en los 32 pacientes estudiados: Al 62.5% de ellos le fue diagnosticada hace 10 años y el restante 37.5% entre 5-9 años.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Tabla 3

Características de la población con y sin DM2

Característica	<i>f</i>	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	11	28.95
Femenino	27	71.05
<b>Estado Civil</b>		
Casado	37	97.37
Soltero	1	2.63
<b>Lugar de nacimiento</b>		
Nuevo León	20	52.63
Fuera de Nuevo León	18	47.37
<b>Escolaridad</b>		
No sabe leer ni escribir	7	18.42
Primaria	24	63.16
Secundaria y otros	7	18.42
<b>Ocupación</b>		
Ama de casa	23	60.53
Obrero	7	18.42
Administrador	8	21.05
<b>Ejercicio</b>		
Sí	11	28.95
No	27	71.05

Fuente: Encuesta sociodemográfica (ES)

*n* = 38

Tabla 4

Distribución de los años en que fue diagnosticada la DM2

Años	$n_i$	%
5	6	18.75
7	1	3.13
8	3	9.38
9	2	6.25
10	20	62.50
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>

Fuente: ES

 $n = 38$ *Análisis Inferencial*

En la Tabla 5 se observa la distribución de la edad de los individuos bajo estudio. La prueba de Levene indica que existe homogeneidad de varianzas ( $L=0.867$ ,  $p=0.494$ ) y al aplicar el ANOVA unifactorial (para la comparación de las medias de los 5 grupos), no se encontraron diferencias significativas ( $F=2.09$ ,  $p=0.105$ ). El promedio general de edad fue de  $61 \pm 2$  con un rango de 43 a 76 años.

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Tabla 5

Distribución de la edad de los individuos bajo estudio

Grupo	$n_i$	$\bar{X}_i$	Error Estándar	Valor Mínimo	Valor Máximo
I	8	58	3	43	70
II	10	63	2	56	69
III	9	64	3	54	75
IV	5	64	4	49	76
Control	6	54	4	45	66
Total	38	61	2	43	76

Fuente: ES

 $n = 38$ Levene = 0.867,  $p=0.494$ . ANOVA unifactorial  $F=2.09$ ,  $p=0.105$ 

Grupo I= Insulina más metformina

Grupo III= Glibenclamida

Grupo II= Glibenclamida más metformina

Grupo IV= Dieta y ejercicio

En la tabla 6 se observa la distribución promedio del IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) por grupo de tratamiento de personas con y sin DM2. Al aplicar la prueba de Levene y de ANOVA no se encontró diferencias significativas. Quedando el promedio general de IMC (criterio de la OMS) en  $29.57 \pm 1.01$  con un rango de 18.29 a 55.70.

Con respecto a la asociación entre la mutagenicidad de los cinco grupos de estudio con el IMC de personas con y sin DM2. Al aplicar la prueba de Spearman no se observó correlación entre el IMC y el número de MN por cada grupo como se observa en el cuadro.

Tabla 6

Distribución del promedio de IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) por grupo de tratamiento de personas con y sin DM2

Grupo	$n_i$	$\bar{X}_i$	Error Estándar	Valor		$\bar{X}$ MN	$r_s$ IMC vs MN
				Mínimo	Máximo		
I	8	30.91	3.70	23.68	55.70	7.63	0.518
II	10	31.37	1.69	23.12	39.26	5.10	0.873
III	9	27.10	1.57	18.29	32.89	3.33	0.725
IV	5	30.15	1.67	26.64	35.92	2.40	0.493
Control	6	28.02	1.39	23.51	32.35	1.67	0.694
Total	38	29.57	1.01	18.29	55.70	4.32	

Fuente: ES

$n = 38$

Levene = 1.061,  $p = 0.391$ . ANOVA unifactorial  $F = 0.733$ ,  $p = 0.576$ . Spearman  $r_s = 0.600$ ,  $p = 0.285$

Grupo I= Insulina más metformina

Grupo III= Glibenclámda

Grupo II= Glibenclámda más metformina.

Grupo IV= Dieta y ejercicio

En la tabla 7 se aplica la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para cada uno de los grupos de estudio, obteniendo que la distribución de los resultados de MN en cada grupo corresponden a distribuciones normales ( $p > 0.05$ ), en función a estos resultados las técnicas estadísticas usadas para verificar la hipótesis fueron paramétricas.

Tabla 7

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para resultados de MN en cada uno de los grupos de tratamiento y grupo control

Grupo	K-S	Probabilidad
I	0.632	0.819
II	1.031	0.239
III	0.815	0.521
IV	0.530	0.941
Control	0.998	0.272

Con el propósito de demostrar la hipótesis planteada de que existe una mayor mutagenicidad en el grupo de pacientes con DM2 que llevaban por tratamiento insulina y metformina en comparación a los tres esquemas de tratamientos para el control metabólico de la enfermedad y al grupo control, en la tabla 8 se observa la distribución del promedio del número de MN en linfocitos en sangre periférica en los cuatro grupos de pacientes con DM2 y el grupo control de acuerdo al tratamiento. La prueba de Levene no muestra diferencias significativas de la homogeneidad de la varianza ( $L = 1.279, p = 0.30$ ). Al aplicar el ANOVA se encontraron diferencias significativas del grupo I (Insulina + metformina) con un mayor promedio de MN (7.63) en comparación con los restantes grupos. Cabe señalar que todos los grupos con tratamiento farmacológico fueron diferentes al grupo IV (dieta y ejercicio) y al grupo V (control), estos últimos tuvieron los menores valores promedio de MN de 2.40 y 1.67.

Tabla 8

Distribución del promedio del número de MN en linfocitos en sangre periférica en los cuatro grupos de pacientes con DM2 y el grupo control de acuerdo al tratamiento

Grupo	$n_i$	No. células analizadas	No. MN	$\bar{X}_i$	Error Estándar	Valor Mínimo	Valor Máximo
I	8	8000	61	7.63	0.53	5	9
II	10	10000	51	5.10	0.48	4	9
III	9	9000	30	3.33	0.24	2	4
IV	5	5000	12	2.40	0.51	1	4
Control	6	6000	10	1.67	0.21	1	2
total	38	38000	164	4.32	0.39	1	9

Fuente: ES

$n = 38$

Levene 1.279,  $p = 0.298$ ; ANOVA unifactorial  $F = 28.408$ ,  $p = 0.0001$

Student-Newmann-Keull's:  $\mu_{Control} \neq \mu_{GIV} \neq \mu_{GII} \neq \mu_{GI}$

Grupo I= Insulina más metformina

Grupo III= Glibenclamida

Grupo II= Glibenclamida más metformina

Grupo IV= Dieta y ejercicio

En la tabla 9 se observa el análisis realizado con el paquete nQuery Advisor 4.0 para calcular el poder estadístico del estudio por ANOVA unifactorial, se obtuvo un poder  $(1-B) = 0.98\%$  con la cual un tamaño de la muestra de 5 personas por grupo es suficiente.

Tabla 9

Cálculo del poder estadístico del estudio por ANOVA unifactorial

Prueba de nivel de significancia, $\alpha$	0.050
Número de grupos	5
Medias de varianza, $V = \sum r_i (\mu_i - \mu)^2 / (\sum r_i)$	4.293
Desviación estándar común, $\sigma$	2.380
Tamaño efectivo, $\Delta^2 = V / \sigma^2$	0.7578
Potencial (%)	98
N es múltiplo de $n_1$ , $\sum r_j = \sum n_j / n_1$	5 individuos por grupo
Total del tamaño de la N	38

Grupos	$n_i$	$\bar{X}_i$	$r_i = n_i / n_1$
I	8	7.630	1.00
II	10	5.100	1.250
III	9	3.330	1.125
IV	5	2.40	0.625
Control	6	1.670	0.750
Total	38	4.293	4.750

## Capítulo IV

### Discusión

En el presente estudio se encontró un daño del DNA reflejado por un alto número de micronúcleos en los tres grupos con DM2 que llevaban tratamiento farmacológico, versus a los dos grupos que llevaban dieta más ejercicio y de grupo control.

Hasta el momento, la literatura que versa sobre el presente estudio es nulo en cuanto la asociación de mutagenicidad/ toxicidad de fármacos utilizados en humanos para DM2 (mediante el conteo del número de MN en linfocitos en humanos), solo podemos dar cita de aquellos trabajos donde el biomarcador de MN a sido de gran utilidad. Por ejemplo, en estudios de cáncer cervicouterino estudiado por C. Leal, Cerda, E. Leal & Cortés, (2002) donde se reporta un incremento en el número de MN en células de cáncer cervicouterino en los diferentes estadios de esta enfermedad con respecto al grupo control.

Con lo que respecta al grupo que presentó un mayor grado de mutagenicidad, fue el grupo I que utilizaba Insulina más Metformina. Estudios de Hannon, et al. (2000) y Sardas, Yitmaz, Oztak, Cakir y Karakaya, (2000), utilizando la técnica de ensayo cometa encontraron resultados similares.

Cabe señalar que en este estudio se observó también un incremento en el número de MN en el grupo II tratados con Glibenclamida más Metformina y el grupo III tratado con Glibenclamida. Estos resultados no han sido reportados en la literatura utilizándose linfocitos en seres humanos. Un hallazgo importante fue que el grupo de DM2 que llevaban dieta y ejercicio tuvieron el mismo número de micronúcleos que el grupo control.

Zorrilla y Fernández (1999) consideran que la elevación del número de MN en pacientes con DM2 con tratamiento farmacológico puede incrementar la producción de

la glicosilación, y que ésta asociación puede ser un reflejo en el daño en el DNA. De ser así, existiría un incremento en la frecuencia de mutaciones, y una disminución de la expresión de los genes de la insulina. Lo que manifiesta la hiperglicemia en los pacientes con DM2, y a su vez predispone a las alteraciones estructurales y funcionales de los vasos sanguíneos en la retina y en el glomérulo.

### *Conclusiones*

Del presente estudio podemos concluir que todos los grupos de pacientes con DM2 que llevaban tratamiento farmacológico presentaron un aumento en el número de MN, en comparación con el grupo sometido a dieta más ejercicio y al grupo control. Todos estos hallazgos contradicen lo encontrado por todos aquellos laboratorios farmacéuticos que validan un determinado fármaco para personas con DM2 al utilizar únicamente el conteo del número de MN en ratones in vivo e invitro. De ahí que sea necesario hacer una re-evaluación de cada uno de estos fármacos mediante el diseño de estudios prospectivos en humanos.

### *Recomendaciones*

Para dar una mayor validez a los hallazgos aquí encontrados, se sugiere desarrollar investigaciones prospectivas utilizando la prueba de MN y ensayo cometa a la par, así como la evaluación para cada individuo de los fenotipos antropométricos, bioquímicos, metabólicos y hemodinámicos que comprenda: glucosa, insulina, péptido C, HbA1c, triglicéridos, ácidos grasos libres, colesterol total, HDL-C, LDL-C, y L-6, TNF-alpha, leptina, adiponectina, resistina, PAI-1, fibrinogeno, presión sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, testosterona, IGH-1, microalbuminuria, pruebas de función hepática (AST, ALP), C-RP, porcentaje de grasa corporal, cintura, peso corporal (en Kgs), estatura, y el IMC, para comparar el grado de daño al DNA con diferentes esquemas de tratamiento farmacológico con un período de dos años.

## Referencias

- Asociación latinoamericana de Diabetes. (2000). Para el diagnóstico y manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. *Revista Asociación latinoamericana con Diabetes, 1* (Edición. Extraordinaria),1-64
- Consejo internacional de enfermeras [CIE] (2000). *La enfermera importa. Genética y enfermería*. Recuperado de [http://www.icn.ch/matters\\_geneticsp.htm](http://www.icn.ch/matters_geneticsp.htm) - 28k
- Cundiff, D. K.(2002). Diet and tabacco use, analysis of data from the diabetic control and complications trial, arandomized study. *Medicina en Genética, 4*(1),1-2
- Evans, H. J. (1962). Chromosome aberrations induced by ionizing radiation. *Review. Cytology, 13*, 221-231
- Fenech, M., Hollan, N., Chang, F., Zeiger E. & Bonassi, S. (1999). The Human Micronucleus project an international collaborative study on the use of micronucleus technique for mensurin DNA damage in humans. *Mutagenesis, 14*(6), 512-605
- Garza, R., Rojas, M. A. & Cerda. R.(2000) Prevalence of NIDDM in Mexicans with paraphyletic and polyphyletic surnames. *Human Biology, 12*,721-728
- Garza, S. (1998). *Evaluación de citológicos del calomen cloruro mercurioso mediante las pruebas citogenéticas de ICH y de MN invivo e invitro*. Tesis de licenciatura no publicada.Universidad Autónoma de Nuevo León, México.
- Hannon, M., Okane, M., Moles, K., Weatherup, C., Brnett, C. & Barnett, Y. (2000). Levels of peripheral blood cell DNA damage in insulin dependent Diabetes Mellitus human subjects. *Mutation Research, 460*, 53-60
- Hogster, B. (1984). Micronucleus in limphocytes with preserved A. Method for assessment of cytogenetic damage in man. *Mutation Research, 130*, 63-78.
- Leal, C., Cerda, R., Leal, E. & Cortés, E. (2002). Micronucleus in cervical smears and

women's peripheral blood lymphocytes from with or without cervical uterine cancer. *Mutation Research*, 515, 57-62

Lewis, J. (2002). Genetic in perinatal nursing clinical applications and policy considerations clinical *ISSUES*, 31, 166-192

Matter, B. & Granwiler, L.(1975). The micronucleus test an simple model, in vivo for evaluation drug induced chromosome aberration. Comparative studies with thirteen compounds. *Mutation Research*, 29, 198-199

Nelson, R., Everhart, C., Knowler, W. & Bennett, P. (1988) Incidence, prevalence and risk factors for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Primary Care*, 15, 227-

230

Norma oficial mexicana NOM-174-SSA1(1998) *Para el manejo integral de la obesidad.*

Recuperado de

<http://www.ssa.gob.mx/nom/1/4ssa18.nomk>

Organización Mundial de la Salud. (1999). *The costs of diabetes fact sheets N° 236.*

Recuperado de

<http://www.who.inflinf.fs/en/fact236.html>.

Polit, F. D. & Hungle, P. B. (1999) *Investigación científica en ciencias de la salud.*

México, D.F. Mc Graw-Hill Interamericana.

Rooney, D. F. & Czepulkowski, B. (1992). *Human cytogenetics. Oxford University*

*Press*, 2, 198-200.

Salamanca, F. (1991). *Citogenética Humana. México.:* Panoamericana

Sardas, S., Yitmaz, M., Oztak, U., Cakir, N. & Karakaya, A. (2000). Assessment of DNA strand breakage by comet assay in diabetic patients and the role of antioxidant supplementation. *Mutation Research*, 490, 123-129

Schmid, S. (1975). The micronucleus test. *Mutation Research*, 31, 9-15

Secretaria de Salud (1987). *Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación par la salud.* Recuperado de

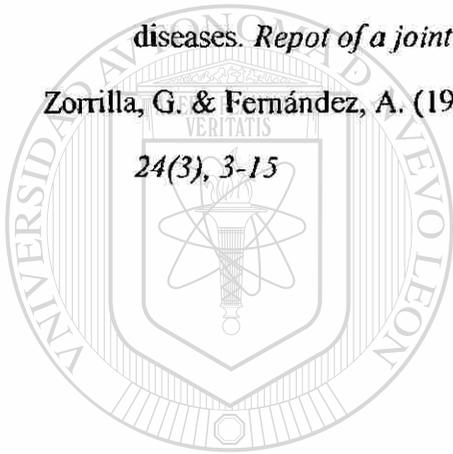
[http://www.ssa.gob.mx/marco\\_juridico/reglamentos\\_ley\\_gral/coninvestigacion.htm](http://www.ssa.gob.mx/marco_juridico/reglamentos_ley_gral/coninvestigacion.htm)

Skirton, H. & Patch, C. (1999). The new genetics and nursing what does it have to do with me. *Nursing Standart*, 14(19), 42,46

Turner, R. C., Cull, C. A., Frighi, V. & Colman P. R. (1999). Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulina in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 281, 2005-2012

World Health Organization. (2003). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *Repot of a joint FAO who expert consultation Geneva*, 1-4

Zorrilla, G. & Fernández, A. (1999) Diabetes Mellitus y estrés oxidativo. *Bioquímica*, 24(3), 3-15

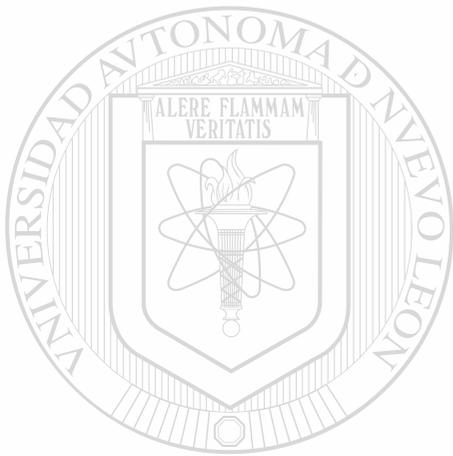


# UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS





Apéndices

UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## Apéndice A

*Consentimiento Informado*

Una vez que se ha sido informado (a) clara y completamente sobre la finalidad del estudio que realiza el Centro de Investigación Biomédica del Noreste por la Lic. Luz María Martínez Pérez acepto colaborar voluntariamente y doy mi autorización para que me apliquen el cuestionario dando respuestas a las preguntas que me formulan.

Así también acepto que se me realicen las mediciones de peso y talla para obtener el IMC y toma de la muestra de sangre para practicarle un examen de MN. He sido informado que no corro riesgo al participar, que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme cuando lo decida, que la información que proporcione será confidencial y se mantendrá en el anonimato.

Se me comunico que se me entregará el resultado IMC y de la prueba de MN cuando estén disponibles los datos.

Fecha: \_\_\_\_\_

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Firma de autorización

\_\_\_\_\_

## Apéndice B

*Encuesta de Datos Sociodemográficos.*

Instrucciones: Favor de leer cada una de las preguntas y escriba la respuesta que corresponda.

## I. Datos personales.

1. Dirección del domicilio en donde vive \_\_\_\_\_

2. Edad en años cumplidos \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ 3. Estado Civil: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_

4. Consultorio \_\_\_\_\_ Turno \_\_\_\_\_ Número de afiliación del IMSS \_\_\_\_\_

5. ¿Consumes tabaco? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

6. ¿Consumes alcohol? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

7. ¿Práctica en forma regular ejercicio? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Qué tipo? \_\_\_\_\_

¿Qué cantidad a la semana? \_\_\_\_\_

9. Cuantos años estudio usted \_\_\_\_\_

## II. Datos de Salud

10. ¿Algún otro miembro de su familia tiene diabetes?

Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

11. ¿Quién? \_\_\_\_\_

12. ¿Además de la diabetes tiene otras enfermedades? \_\_\_\_\_

13. ¿Qué tratamiento usa? \_\_\_\_\_

14. Tiempo en años del diagnóstico la enfermedad \_\_\_\_\_

15. ¿Hace cuanto tiempo fue la última visita a su control de la diabetes?

Semanas \_\_\_\_\_ Meses \_\_\_\_\_

16. ¿Cuál es el tratamiento que tiene indicado para su diabetes?

Insulina \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_ Dosis indicada \_\_\_\_\_

Metformina \_\_\_\_\_ Dosis indicada \_\_\_\_\_

Glibenclamida \_\_\_\_\_ Dosis indicada \_\_\_\_\_

Dieta \_\_\_\_\_ Ejercicio \_\_\_\_\_

III. Mediciones antropométricas-clínicos

17. Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ Circunferencia Cintura \_\_\_\_\_

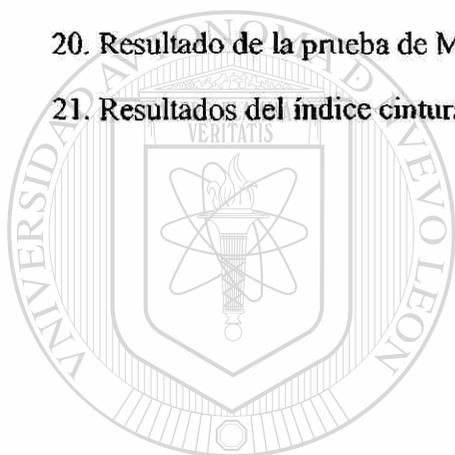
Circunferencia de cadera \_\_\_\_\_

18. Tensión arterial \_\_\_\_\_

19. Resultados del IMC \_\_\_\_\_

20. Resultado de la prueba de MN \_\_\_\_\_

21. Resultados del índice cintura \_\_\_\_\_



UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



## Apéndice C

*Técnica de Micronúcleos en Linfocitos Cultivados de Sangre Periférica con Citoplasma Conservado*

Reactivos a utilizar

1. Medio de RPMI
  2. Suero fetal. Inactivar el complemento a 60 °C por 30 minutos en baño de agua, hacer alícuotas y guardar en congelación.
  3. Fitoheماغlutinina
  4. Solución de antibiótico. Penicilina 1,000,000 U + 5 ml de agua destilada estéril, estreptomycin 1 gr. + 5 ml de agua destilada estéril. Solución stock 0.5 ml de Penicilina + 1.0 de ml de Estreptomycin + 0.5 ml de agua destilada estéril (guardar a congelación), Solución de trabajo 1.0 ml de stok + 9.0 ml de agua destilada estéril fraccionar alícuotas y guardar a congelación).
  5. Heparina
- 
- 6- Citocalacina en condiciones de esterilidad
  7. Solución hipotónica, Kcl al 0.75%
  8. Solución fijadora preparar ácido acético glacial y alcohol metílico absoluto (1:3).
  9. Wright preparar 0.28 gr. Disolver en 100 ml de metanol en agitación constante por 2 horas, Filtrar y guardar en frasco oscuro (reposar 3 días antes de usarlo por primera vez)
  - 10 Buffer 1 preparar Na 2HPO4 0.06 M = 2.13 gr + 250 ml de agua destilada estéril  
Cálculos  $PM = 142$ ;  $M = (gr.) / (PM)$ ;  $gr. (M)(L)(PM)$   
 $gr. = (0.06 M) (0.250 L) (136) = 2.3.0413 gr.$
  11. Buffer 2 preparar KH2PO4 0.06 M 2.0413 gr. + 250 ml. De agua destilada estéril.  
Cálculos  $PM=142$ :  $M= gr. /PM *L$   
 $gr. (M) (L) (PM), gr. = (0.06 M)(0.50 L)(136)=23.0413 gr.$

### *Procedimiento*

De acuerdo a Garza, (1998); Hogster, (1984), Rooney, & Czepulkowski, (1992). modificada por, se estableció el siguiente *procedimiento de la prueba de MN*.

1. Toma de la muestra: A cada participante se le tomó una muestra de 1 ml de sangre periférica que fue colectada en tubos vacutainer con heparina.
2. Cultivo, en un frasco de cultivo en condición estéril, agregar 4 ml de medio de RPMI, 1 ml. suero fetal, 0.3 ml. de fitohemaglutinina, 1 gota de solución antibiótica, 2 gotas de heparina y 8-10 gotas de sangre venosa heparinizada.
3. Cosecha, a las 48 horas de incubación agregar 6 de citocalacina y a las 72 horas de incubación (sin colchicina) transferir a un tubo cónico, centrifugar a 1500 r.p.m. por 10 minutos y descartar el sobrenadante, resuspender con 2.5 ml de solución hipotónica (no incubar), agregar inmediatamente 1ml. de solución fijadora (resuspender, centrifugar y descartar el sobrenadante), agregar 2.5 ml de solución fijadora y resuspender (repetir tres ocasiones).
4. Tinción, agregar 0.5 de solución fijadora para gotear, y secar al aire, teñir con colorante Wright en buffer 1 y 2 de tinción por 3 minuto.
5. Conteo, montar en resina analiza en la laminilla en el microscopio de luz convencional con el objetivo 40 X, contar las células binucleadas con MN en un total de 1000 células y reportar los resultados.

## Apéndice D

*Encuestas de Datos para Selección de los Participantes a Estudiar con y sin DM2*

Nombre del médico que realizó la encuesta \_\_\_\_\_

## I. Datos personales

1. Encuesta No. \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

2. Nombre \_\_\_\_\_

3. Edad \_\_\_\_\_ Género: Masculino \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_

4. No. de afiliación \_\_\_\_\_

5. Consultorio No. \_\_\_\_\_ Turno: Matutino \_\_\_\_\_ Vespertino \_\_\_\_\_

6. Familiares con DM: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Papa \_\_\_\_\_ Mama \_\_\_\_\_ Hermano (a) \_\_\_\_\_

Abuelos maternos \_\_\_\_\_ Abuelos paternos \_\_\_\_\_

7. Se encuentra actualmente enfermo: No \_\_\_\_\_ Sí \_\_\_\_\_

8. Menciona de que está enfermo \_\_\_\_\_

9. ¿Qué tratamiento usa? \_\_\_\_\_

10. Si está enfermo de DM2 mencione los años de evolución desde que se le diagnosticó la DM2 \_\_\_\_\_

11. ¿Cuál es el tratamiento que tiene indicado para su diabetes?

Insulina \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_ Dosis indicada \_\_\_\_\_

Metformina \_\_\_\_\_ Dosis indicada \_\_\_\_\_

Glibenclamida \_\_\_\_\_ Dosis indicada \_\_\_\_\_

Dieta \_\_\_\_\_ Ejercicio \_\_\_\_\_

12.- ¿Qué otros medicamentos toma y mencione la cantidad? \_\_\_\_\_

13. Toma algún tratamiento naturista como hierbas: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

## II. Hábitos

14. Tabaquismo: No \_\_\_ Sí \_\_\_ No. de cigarrillos por día \_\_\_\_\_ No. De años fumando \_\_\_\_\_ Años que dejo de fumar \_\_\_\_\_

15. Alcoholismo: No \_\_\_ Sí \_\_\_ Cada cuando bebe \_\_\_\_\_

Ingiere cerveza: No \_\_\_ Sí \_\_\_ Cuantas en cada ocasión \_\_\_\_\_

Años que dejo de beber \_\_\_\_\_

### III. Exploración física

16. Tensión arterial \_\_\_\_\_ Pulso \_\_\_\_\_ Frecuencia respiratoria \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_

#### 17. Presencia de retinopatía

Diagnóstico positivo cuando se presentan los siguientes signos: Hemorragia puntiforme o en flema \_\_\_\_\_ Exudado algodonoso \_\_\_\_\_ Desprendimiento de retina \_\_\_\_\_

#### 18. Presencia de Insuficiencia renal

Diagnóstico positivo cuando se presentan los siguientes signos:

Elevación de los valores de creatinina \_\_\_\_\_ urea \_\_\_\_\_ nitrógeno de urea \_\_\_\_\_

facie renal (color con aspecto amarillo verdoso) \_\_\_\_\_

Edema en miembros inferiores o anasarca con godete positivo \_\_\_\_\_

#### 19. Presencia de Insuficiencia circulatoria periférica

Diagnóstico positivo cuando se presentan los siguientes signos y síntomas en el individuo.

Signos: Cianosis \_\_\_\_\_ Pulso tibial posterior y pedio disminuido \_\_\_\_\_

Llenado capilar lento \_\_\_\_\_ Caída de faneras (pelo) \_\_\_\_\_

Atrofia cutanea \_\_\_\_\_ Piel fría \_\_\_\_\_ Ocronosis (hiperpigmentación) \_\_\_\_\_

Síntomas: Claudicación intermitente \_\_\_\_\_ Dolor de miembros inferiores \_\_\_\_\_

Edema \_\_\_\_\_

#### 20. Presencia de Neuropatía

Diagnóstico positivo cuando se presentan los siguientes signos y síntomas en el individuo.

Signos: Alteración de la sensibilidad \_\_\_\_\_ Atrofia muscular \_\_\_\_\_

Disminución de la fuerza muscular en miembros inferiores \_\_\_\_\_ Marcha disbásica \_\_\_\_\_

Síntomas: Dolor urente \_\_\_\_\_ Hormigueo \_\_\_\_\_

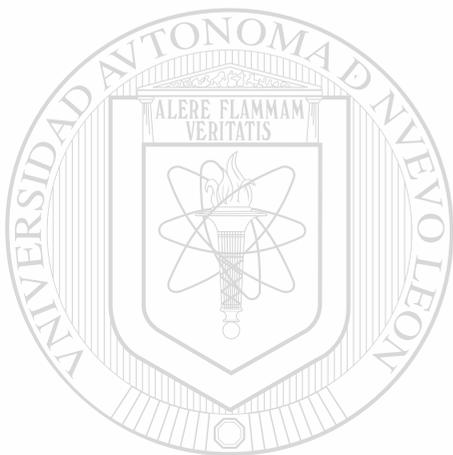
21. Presencia de Hipertensión arterial

Diagnóstico establecido de hipertensión arterial \_\_\_\_\_

22. Presencia de Cardiopatía isquémica

Diagnóstico positivo cuando se presentan los siguientes síntomas:

Dolor precordial transitorio relacionado con el ejercicio \_\_\_\_\_

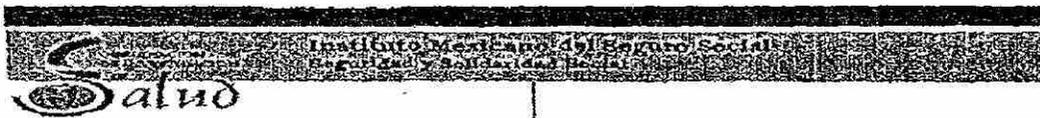


# UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



**Delegación Regional Nuevo León**

**Oficio 20A16112800-103-2002**

Monterrey, N.L. a 2 de diciembre de 2002.

"Dr. Ramiro Flores Díaz  
 Director en Funciones  
 Unidad de Medicina Familiar núm. 26  
 Monterrey, N.L.  
 Presente.

Deseo solicitar su amable apoyo y colaboración para facilitar los trámites que hayan de llevarse con el Comité Local de Investigación de la unidad a su cargo, con el objeto de identificar la colaboración del Centro de investigación Biomédica del Noroeste a través de la persona del Doctor Ricardo Cerda Flores, Investigador Titular de la División de Genética de dicho centro, quién trabajará en conjunto con la doctora Emma Ibarra Costilla, Médico Familiar adscrita a esa Unidad, conducirán un proyecto piloto de investigación epidemiológica con relación al nivel de control metabólico en Diabetes Mellitus tipo 2 en la población adscrita a esa Unidad, en el centro se verificarán los niveles de Hemoglobina glucosilada (HbA1c), como parte de dicho encuestamiento.

De manera anticipada deseo agradecer su apoyo, y quiero aprovechar la ocasión para enviarle un caluroso saludo.

**DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS**

Atentamente  
 Seguridad y Solidaridad Social

  
 Doctor Francisco F. Fabela Blas  
 Jefe Delegacional de Prestaciones Médicas

FFFB\*JRDLC\*SBVC\*ilum.

## RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Luz María Martínez Pérez

Candidato para Obtener el Grado de Maestría en Ciencias en Enfermería con Énfasis en  
Salud Comunitaria.

**Título del Estudio:** EVALUACIÓN DE LA MUTAGENICIDAD DE  
TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN PACIENTES CON  
DIABETES MELLITUS TIPO 2

**Campo de Estudio:** Salud Comunitaria.

**Biografía:** Nacida en Monterrey, Nuevo León, el 11 de Enero de 1974. Padres, Sr.  
Santos Martínez Mendoza y Manuela De Jesús Pérez Navarro.

---

**Educación:** Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León con el grado de  
Licenciatura en Enfermería en 1994.

**Experiencia profesional:** Maestra de pregrado en la carrera de bachillerato bivalente en  
enfermería general de la Escuela Preparatoria Técnica “Gral. Emiliano Zapata” de 1995  
a la fecha.

E-mail:  
lmmmperez@hotmail.com.mx

