

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
FUNDACIÓN AVAO
UNIDAD OFTALMOLÓGICA DE CARACAS
POSTGRADO DE OFTALMOLOGÍA

**TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO
ESPECTRAL (SD-OCT) Y SENSIBILIDAD AL CONTRASTE
EN DIABÉTICOS TIPO 2 SIN RETINOPATÍA DIABÉTICA**

AUTOR: ELIA CARRILLO-BATALLA PÉREZ-LUNA

TUTOR: DR. RAFAEL RIVAS D'JESÚS

CO-TUTOR: ADRIANA MORALES VARGAS

ASESOR: LIC. GIUSEPPE OCCHINO

CARACAS, 2018

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL
Y SENSIBILIDAD AL CONTRASTE EN DIABÉTICOS TIPO 2 SIN
RETINOPATÍA DIABÉTICA

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO CIRUJANO
ELIA CARRILLO-BATALLA PÉREZ-LUNA, CI: 17.775.254, ANTE EL CONSEJO DE
LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO
CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

Autor: Dra. Elia Carrillo-Batalla Pérez-Luna. Médico Cirujano. Residente de tercer año del postgrado de Oftalmología de la Universidad de los Andes-Fundación AVAO.

Tutor: Dr. Rafael Rivas D'Jesús. Médico Oftalmólogo. Especialista en Oftalmología Pediátrica y Estrabismo. Profesor del Postgrado de Oftalmología de la Universidad de los Andes- Fundación AVAO.

Co-tutor: Dra. Adriana Morales Vargas. Médico Oftalmólogo. Especialista en Retina y Vítreo del Departamento de Retina y Vítreo de la Unidad Oftalmológica de Caracas.

Asesor metodológico y estadista: Lic. Giuseppe Occhino

www.bdigital.ula.ve

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a la Fundación AVAO y a la Unidad Oftalmológica de Caracas por permitirme sus espacios y recursos para formarme como médico oftalmólogo, y por la excelente labor que hacen año tras año formando especialistas.

A mis profesores por su inmensa paciencia y dedicación durante 3 años, su trabajo es invaluable.

A mi tutores, al padrino de promoción el Dr. Rafael Rivas por su guía y por aportarme tantos conocimientos y a la Dra. Adriana Morales por su apoyo y dedicación en este proceso.

A mis compañeras Rebeca y Simena, les agradezco inmensamente su amistad y solidaridad.

A todo el personal de enfermería, técnico y administrativo por su excelente colaboración. En especial a la técnico Grecia Moret por su paciencia y enseñanza con los residentes durante estos años.

A mis padres, esposo y a mis hijas por ser el apoyo incondicional durante estos 3 años, sin ellos hubiera sido imposible.

A mis pacientes por darme la oportunidad de tratarlos y formarme como especialista y mejor persona, ellos son la razón final de todo mi esfuerzo.

A Venezuela, que a pesar de todo, es el mejor país del mundo y me ha brindado la oportunidad de ser médico y especialista, espero poder retribuírselo.

ÍNDICE

Portada.....	1
Título.....	2
Autor, tutor y co-tutor.....	3
Agradecimientos.....	4
Índice.....	5
Resumen.....	6-7
Abstract.....	8-9
Introducción	
Planteamiento y delimitación del problema.....	10-13
Antecedentes.....	14-16
Marco teórico.....	17-22
Objetivo general y objetivos específicos.....	23
Hipótesis.....	24
Materiales y métodos.....	25-30
Resultados.....	31-56
Discusión.....	57-58
Conclusiones y recomendaciones.....	59-61
Referencias bibliográficas.....	62-64
Apéndices.....	65

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL Y SENSIBILIDAD AL CONTRASTE EN DIABÉTICOS TIPO 2 SIN RETINOPATÍA DIABÉTICA

RESUMEN

Objetivo: evaluar mediante SD-OCT y prueba de sensibilidad al contraste a diabéticos tipo 2 sin retinopatía diabética.

Métodos: estudio observacional descriptivo y transversal. Muestra de 28 ojos de diabéticos tipo 2 sin RD y 28 de ojos de pacientes control. Se realizó OCT macular para evaluar el grosor macular y OCT de nervio óptico para evaluar CFNR. Se realizó prueba de sensibilidad al contraste a ambos grupos.

Resultados: edad promedio del grupo 1 fue de 68,28 años y la del grupo 2 fue de 70,44 años. El promedio de tiempo de diagnóstico de DM2 fue de 11 años. El 57,14% de los pacientes con DM2 no tenían control adecuado de la glicemia. El 64,28 % de los pacientes de los pacientes con DM2 tenían valores inferiores a los normales de grosor macular central, comparado con el 37,71 de los pacientes del grupo control, representando una diferencia de 26,57 %, estadísticamente significativo El 35,71 % del grupo 1 tenían valores de CFNR promedio inferiores a los normales y el 17,85 % de los pacientes del grupo 2 tenían valores inferiores. Representa una diferencia de 17,86%, no siendo estadísticamente significativo ($p=0,06$). En la prueba de sensibilidad al contraste, se observó que los valores en todas las frecuencias espaciales excepto en la de 12 ciclos/grado, se encuentran disminuidos con una

diferencia estadísticamente significativa (3 ciclos/grado $p=0,01$; 6 ciclos/grado $p=0,02$; 12 ciclos/grado $p=0,05$; 18 ciclos/grado $p=0,008$).

Conclusiones: los valores del grosor macular central sí afirman la hipótesis de que este se encuentran disminuido en pacientes con DM2 sin RD. En contraste, los valores de CFNR no apoyan la hipótesis que sugiere que los valores de CFNR promedio se encuentran disminuidos en estos pacientes. Los resultados de la prueba de sensibilidad al contraste concluyen que sí hay una reducción de la sensibilidad al contraste en los pacientes con DM2 sin RD, lo que sugiere que una disfunción neurosensorial temprana.

Palabras claves: tomografía de coherencia óptica, retinopatía diabética, prueba de sensibilidad al contraste.

www.bdigital.ula.ve

**SPECTRAL DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AND
CONTRAST SENSITIVITY FUNCTION IN TYPE 2 DIABETICS WITHOUT
DIABETIC RETINOPATHY**

ABSTRACT

Purpose: to evaluate through SD-OCT and contrast sensitivity function type 2 diabetics without diabetic retinopathy.

Methods: a descriptive observational and transversal study. The sample consisted of 28 eyes from diabetic patients without diabetic retinopathy and 28 eyes of control patients. Macular OCT was performed to evaluate the macular thickness and optic nerve head OCT to evaluate nerve fibers of the retina. Contrast sensitivity function test was done to both groups.

Results: the average age of group 1 was 68.28 years and that of group 2 was 70.44 years. The average time of diagnosis of DM2 was 11 years. 57.14% of patients with DM2 did not have adequate glycemic control. 64.28% of the patients of patients with DM2 had lower than normal values of central macular thickness, compared with 37.71 of the patients in the control group, representing a difference of 26.57%, statistically significant ($p=0,01$). 35.71% of group 1 had mean values of CFNR lower than normal and 17.85% of patients of group 2 had lower values. It represents a difference of 17.86%, not being statistically significant ($p=0,06$). In the contrast sensitivity test, it was observed that the values in all the spatial frequencies except in the 12 cycles/degree are diminished with a statistically significant difference. (3 cycles/degree $p=0,01$; 6 cycles/degree $p=0,02$; 12 cycles/degree $p=0,05$; 18 cycles/degree

$p=0,008$).

Discussion and conclusions: the values of the central macular thickness do affirm the hypothesis that this is diminished in patients with DM2 without RD. In contrast, the CFNR values do not support the hypothesis that suggests that the average CFNR values are diminished in these patients. The results of the contrast sensitivity test conclude that there is a reduction in contrast sensitivity in patients with DM2 without RD, suggesting an early sensorineural dysfunction.

Key words: optical coherence tomography, diabetic retinopathy, contrast sensitivity function test.

www.bdigital.ula.ve

INTRODUCCIÓN

Planteamiento y delimitación del problema

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica que constituye un problema de salud pública derivado del creciente número de personas afectadas cada año. Para el año 2000 la prevalencia mundial era de 2.8% y para el 2030 se estima que la prevalencia aumente a 4.4%. El número total de personas diabéticas se estima que aumente de 171 millones a 366 millones para el 2030.¹

La retinopatía diabética (RD) es una entidad progresiva que afecta la integridad de los vasos microscópicos hallados en la retina. Puede ser dividida en 2 estadios clínicos, la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y la retinopatía diabética proliferativa (RDP). El primer signo de daño retiniano en la RDNP resulta de la permeabilidad anormal y/o la no perfusión capilar, llevando a la formación de microaneurismas, y el escape de fluidos en los tejidos retinianos. La RDP se desarrolla posterior a la oclusión de los capilares que favorecen la isquemia retiniana y promueven la proliferación de neovasos. Estos son de paredes frágiles con tendencia al sangrado; y en fases tardías de la enfermedad se acompañan de proliferación fibrovascular que ocasionan tracción y desprendimientos de retina (DR) generando alto riesgo de ceguera permanente. Se ha estimado que sin tratamiento para la RDP, el 50% de todos los pacientes serán ciegos en 5 años posterior al diagnóstico de ésta.²

La RD afecta aproximadamente 93 millones de personas en el mundo, y 28 millones tienen RD que amenaza la visión. Estos números se espera que aumenten mientras asciende la prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).³

La prevalencia de todos los tipos de RD incrementa con la duración de la DM2 y la edad del

paciente. Después de 20 años, casi el 60% de los pacientes con DM2 tenían algún grado de RD, y 1.6% de estos eran legamente ciegos. ³

Diversos estudios han demostrado una disminución del grosor capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y del grosor macular en pacientes diabéticos sin signos de RD basada en manifestaciones de alteraciones microvasculares retinianas, según la clasificación vigente. Esta disminución podría significar una neurodegeneración que puede ser cuantificada en pacientes in vivo. ⁴

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una herramienta de gran valor para cuantificar clínicamente in vivo el grosor retiniano y de la CFNR. Su uso para el estudio del grosor CFNR peripapilares fue diseñado para el estudio de patología glaucomatosa, pero su utilización se ha extendido para el estudio de diferentes patologías con afectación nerviosa axonal de las células ganglionares, como enfermedades del nervio óptico tales como neuritis ópticas o incluso para enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central como el Alzheimer ⁵

Varios intentos se han hecho para desarrollar un examen predictivo del desarrollo de RD. ⁶ Un entendimiento de los cambios en agudeza visual, sensibilidad al contraste y visión de colores durante varias etapas de la RD puede proveer información acerca de la utilidad de estas herramientas diagnósticas de bajo costo en pacientes diabéticos. Varios estudios han mostrado que cribados de bajo costo puede reducir el porcentaje de ciegos debido a la diabetes. ⁷

La prueba de sensibilidad al contraste CSV-1000E es una herramienta potencial para el cribado de los estadíos tempranos de la RD. ⁸ Sin embargo, varios estudios son necesarios

para investigar la sensibilidad y la especificidad de esta prueba como una herramienta de cribado.

El reto de mantener buena agudeza visual en la población diabética requiere de un entendimiento nuevo de la fisiopatología de la RD. No está claro completamente por qué algunos órganos (retina, nervios periféricos y riñón), son relativamente susceptibles a complicaciones por diabetes. La RD y la nefropatía diabética se han considerado complicaciones microvasculares de la diabetes, sugiriendo que tienen en común su dependencia a funciones microvasculares. Sin embargo, esto no explica la susceptibilidad de los nervios periféricos o las complicaciones cerebrales de la diabetes.³

Las lesiones dentro de la retina neurosensorial se sabe actualmente que juegan un rol importante dentro de la RD. Son indicaciones claras que la función retiniana es perturbada rápidamente después del comienzo de la diabetes, y que la neurodegeneración es un componente en marcha de la patología de la RD.³

Sería muy deseable prevenir el inicio de la enfermedad o detener su progresión en un estadio que preceda la aparición de patologías microvasculares evidentes. La progresión de RD no es necesariamente lineal, pero puede seguir una serie de pasos que evolucionan a lo largo de múltiples años. Abundante data sugiere que la diabetes afecta la unidad neurovascular entera de la retina, con una pérdida temprana del acoplamiento neurovascular, una neurodegeneración gradual, gliosis y neuroinflamación precediendo una patología vascular observable.³

Teniendo en cuenta la prevalencia en aumento de la RD y las consecuencias devastadoras para la calidad de vida de la persona; este estudio tiene como objetivo determinar los hallazgos por OCT y prueba de sensibilidad al contraste en diabéticos tipo 2 sin RD, con la

finalidad de determinar si existe algún daño neurosensorial precoz hallado en estos estudios y de esta forma prevenir su progresión a RD.

Un estudio transversal de tipo observacional descriptivo, fue diseñado para documentar y correlacionar los valores de espesor macular central y CFNR obtenidas por OCT, así como también los niveles de sensibilidad de contraste en estos pacientes diabéticos sin RD establecida.

www.bdigital.ula.ve

Antecedentes

Sensibilidad al contraste en pacientes obesos dislipidémicos con resistencia a la insulina

“Contrast sensitivity in obese dyslipidemic patients with insulin resistance”

Dosso AA, Yenice-Ustun F, Sommerhalder J, Golay A, Morel Y, Leuenberger PM. Arch Ophthalmol. 2008 Oct;116(10):1316-20.

Objetivos: evaluar sensibilidad al contraste en pacientes obesos con resistencia a la insulina y en pacientes diabéticos sin retinopatía diabética.

Métodos: la sensibilidad al contraste fue medida en 3 tamaños de letra en luz mesópica y en fotópica baja, en 20 pacientes obesos y dislipidémicos con resistencia a la insulina, 20 pacientes de edad similar con DM2, y 20 controles sanos de edad similar.

Resultados: pérdida significativa de los 3 tamaños de letras fueron observados en visión con luz fotópica baja y en luz mesópica en pacientes obesos y diabéticos.

Conclusiones: los resultados sugieren que una disfunción neurosensorial temprana puede ocurrir sin que haya daño vascular visible y sin hiperglicemia establecida.

OCT e índices de insulinoresistencia en diabéticos tipo 2 no insulino dependientes sin signos de retinopatía.

Baltasar Corró Moyá, Miguel Ángel Zapata Victorí, José García-Arumí. Servicio de Oftalmología Hospital Vall D'Hebrón 2011

Hipótesis: el estudio de la relación entre los hallazgos mediante OCT tanto de grosor macular como de CFNR en relación a los índices analíticos y de insulinoresistencia en una población de diabéticos tipo 2 no insulino dependientes y sin signos clínicos de RD ni edema macular.

Resultados: se encontró disminución significativa del grosor macular y de la CFNR en pacientes diabéticos tipo 2 no insulino dependientes, relacionado a los niveles de insulinoresistencia.

Factores de riesgo asociados con pérdida de la sensibilidad al contraste en pacientes diabéticos. "Risk factors associated with contrast sensitivity loss in diabetic patients"

Dosso AA, Bonvin ER, Morel Y, Golay A, Assal JP, Leuenberger PM.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006 May;234(5):300-5.

Resumen: pruebas psicofísicas en pacientes con Diabetes Mellitus revelan un déficit en la visión central antes del desarrollo de RD establecida. Se evaluaron la sensibilidad al contraste en 30 pacientes con DM2 sin RD, tomando en cuenta la densidad del cristalino. Los factores de riesgo para los déficits en la sensibilidad al contraste fueron investigados.

Métodos: la sensibilidad al contraste fue comparada en 30 pacientes diabéticos sin RD y controles de edad similar. Los límites del contraste fueron determinados para rejilla estacionarias en tres frecuencias espaciales (6, 15 y 27 ciclos/grados) en luz mesópica y en fotópica baja. La densidad del cristalino fue medida usando un lensómetro de opacidad IntraOptics®.

Resultados: pérdida significativa de sensibilidad al contraste en las tres frecuencias espaciales fueron observadas en visión fotópica baja y mesópica en pacientes diabéticos. La densidad óptica del cristalino en el grupo diabético no difirió de la del grupo control. Los déficits de sensibilidad al contraste fueron positivamente correlacionados con la edad del paciente, tensión arterial sistólica y nefropatía. No se observó relación entre neuropatía autonómica cardiovascular y defectos en la sensibilidad al contraste.

Conclusiones: esta data sugiere que los déficits en la sensibilidad al contraste en diabéticos sin RD no son explicados únicamente por la densidad óptica del cristalino inducida por la diabetes. Anormalidades en la retina o en sus conexiones neurales antes del inicio de una RD clínicamente detectable pueden estar involucradas. Factores de riesgo para estos déficits son edad avanzada, presión arterial sistólica elevada y nefropatía.

www.bdigital.ula.ve

Marco teórico

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica sistémica, ocasionada por un déficit en la secreción de insulina (diabetes tipo 1) o por un defecto en la captación celular de la glucosa (diabetes tipo 2). En ambos casos se produce un trastorno en el metabolismo glucídico a través de la membrana celular con aumento de la concentración de glucosa en sangre (hiperglucemia) y en los tejidos intersticiales y disminución de la actividad metabólica intracelular.⁹

DM tipo 2, Diabetes no insulino dependiente, DMNID, o Diabetes del adulto es la más prevalente. La causa es una resistencia a la acción de la insulina, generalmente asociada a la obesidad y sedentarismo, y una inadecuada respuesta secretora de la misma. Su diagnóstico generalmente se realiza después de los 30 años.

La DM es la más frecuente de las enfermedades metabólicas. Cursa con una marcada variedad de trastornos metabólicos en hidratos de carbono, proteínas, lípidos e iones inorgánicos. La importancia de la enfermedad radica en su capacidad para producir alteraciones metabólicas agudas (cetoacidosis diabética, coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico) y complicaciones vasculares tardías importantes ya sea en forma de microangiopatía por aterosclerosis (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro vascular, enfermedad vascular periférica) o de microangiopatía (retinopatía, nefropatía, neuropatía).⁹

Las complicaciones microvasculares de la DM necesitan entre 5 y 10 años de hiperglucemia mantenida para desarrollarse. El aumento de su prevalencia, junto con el aumento de la esperanza de vida en estos pacientes, ha provocado que aumente también la prevalencia de la RD. Se sabe que con el discurrir de los años casi todos los pacientes con diabetes

desarrollarán algún grado de RD. Aproximadamente el 98% de las personas con diabetes tipo 1, el 80% de los diabéticos tipo 2 insulino dependientes y el 50% de los no insulino dependientes desarrollarán retinopatía en los primeros 20 años después del diagnóstico de la diabetes.⁹

Factores de riesgo para riesgo de retinopatía diabética

Control metabólico:

- El riesgo de progresión de la RD a formas severas aumenta de manera exponencial a la concentración de la hemoglobina glicosilada (parámetro que se estima adecuado cuando sus cifras son inferiores al 7%).¹⁰
- El control optimizado de la presión arterial reduce el riesgo de aparición de RD y enlentece su progresión.
- Los lípidos plasmáticos elevados se asocian con una mayor frecuencia de exudados duros a nivel macular y con la pérdida visual moderada.
- La existencia de microalbuminuria (nefropatía) y un hematocrito bajo (anemia) son también factores de riesgo en la progresión de la retinopatía diabética.

Factores oculares

- Glaucoma: la asociación entre diabetes y glaucoma es controvertida. Se ha postulado que el glaucoma protege de la RD y que la diabetes es un factor de riesgo para el glaucoma.
- Miopía: algunos estudios han demostrado que la miopía tiene un efecto protector para la RD, especialmente para la forma proliferativa. Este efecto no existe para la RD no

proliferativa.¹¹

Clasificación de la retinopatía diabética

A. NO RETINOPATÍA DIABÉTICA
Diabetes mellitus sin lesiones oftalmoscópicas
B. RETINOPATÍA DIABÉTICA NO PROLIFERATIVA
Leve: Microaneurismas con hemorragias retinianas leves, Exudados blandos, Exudados duros
Moderada: Lesiones más avanzadas que en la leve, pero menos que la regla 4,2,1 (severa)
Severa: Un criterio de la regla del 4,2,1: <ul style="list-style-type: none">- Microaneurismas/Hemorragias severas en 4 cuadrantes- Arrosamiento venoso en al menos 2 cuadrantes- Anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA) moderado o extenso en al menos 1 cuadrante.
Muy severa: Al menos dos criterios de la regla 4,2,1.
C. RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA
Sin CAR, características de alto riesgo (RDP temprana o inicial): <ul style="list-style-type: none">- Neovasos extrapapilares (NVE) en cualquier extensión sin HV/HP (Hemorragia vítrea o prerretiniana).- Neovasos papilares (NVP) de extensión inferior a la cuarta parte del área papilar.
Con CAR: <ul style="list-style-type: none">- NVP de extensión igual o mayor a la cuarta parte del área papilar.- HP/HV con VNP de cualquier extensión o con NVE igual o superior a media área papilar.
Avanzada o RDP severa: <ul style="list-style-type: none">- Hemorragias de vítreo muy extensas (no permiten valorar neovasos)- DR traccional macular- Glaucoma neovascular- Ptsis bulbi

Tabla 3. Modificación de la escala final de severidad del ETDRS.

Edema macular

El edema macular es la causa más frecuente de pérdida de visión entre los pacientes con RD.

El edema macular diabético se caracteriza por la acumulación de fluido extracelular en la

capa de Henle y capa nuclear interna de la retina.

El término edema macular clínicamente significativo (EMCS), hace referencia al edema que afecta o amenaza el centro de la mácula y por consiguiente la visión. El ETDRS define el EMCS como la presencia de uno o más de los siguientes criterios:

- Engrosamiento de la retina localizado a menos de 500 micras del centro de la mácula.
- Exudados duros (con engrosamiento de la retina adyacente) localizado a menos de 500 micras del centro de la mácula.
- Una zona de engrosamiento de la retina mayor o igual de un área de disco, localizada a menos de un diámetro de disco del centro de la mácula.

Diabetes y la neurodegeneración

A pesar de que las principales manifestaciones clínicas, causas de disminución de visión claramente identificadas desde hace tiempo, y los tratamientos actuales de la RD están relacionados con alteraciones microvasculares, como aumento de permeabilidad, edema y proliferación endotelial, se ha observado en los últimos años que también se produce una pérdida de células de la retina neurosensorial.

Las principales hipótesis sobre esta neurodegeneración son ¹²

- a) Alteración de la barrera hematorretiniana, manifestándose con aumento de permeabilidad vascular, causante de fallos en el control en la composición del fluido extracelular y edema, conduciendo a edema y muerte celular.

- . b) Efecto directo de la diabetes sobre el metabolismo de la retina neural, conduciendo a la apoptosis neural y a la alteración de la barrera retiniana.
- . c) Hipoxia de la retina neurosensorial. Este sufrimiento neuronal produciría un aumento en la producción de VEGF que inicialmente tendría un papel neuroprotector, pero paradójicamente, causará efectos nocivos por el aumento de permeabilidad vascular y la neovascularización.

La pérdida de estas células neurales probablemente es irreversible, por lo que el conocimiento de su fisiopatología para dirigir posibles tratamientos resulta un objetivo reciente e interesante.

Estas alteraciones neurodegenerativas parecen preceder a las alteraciones vasculares, como muestran las diferentes evidencias manifestadas previamente a la aparición de las alteraciones microvasculares típicas de la enfermedad. Se enumeran a continuación:

Cambios funcionales

- Alteraciones en la sensibilidad al contraste, con mayor reducción a mayor tiempo de evolución.¹³
- Cambios electroretinográficos.¹⁴

Aumento de la apoptosis

Previamente a las manifestaciones de las alteraciones microvasculares, tanto en modelos animales como en ojos humanos post-mortem, se ha evidenciado mayor adelgazamiento de las capas de la retina y mayor cantidad de apoptosis de células neurales tales como células

ganglionares, fotorreceptores, amacrinas, horizontales y células de Müller respecto a controles.¹⁵

Disminución del grosor retiniano y CFNR in vivo

Diferentes estudios in vivo en pacientes diabéticos sin signos de retinopatía, han constatado alteraciones en la CFNR peripapilar. Actualmente se ha observado la disminución en el grosor de la CFNR con el uso de técnicas más reproducibles, objetivas y cuantificables como la polarimetría por láser de barrido, GDX y, la más popular y con más publicaciones, la OCT.

¹⁶

Las alteraciones descritas en las diferentes publicaciones coinciden en la mayor y más incipiente afectación del sector superior, seguido del inferior y posteriormente del resto. No se han encontrado marcadores sistémicos para dicha disminución pero sí se han correlacionado con el tiempo de evolución de la diabetes.

Respecto a la afectación macular, en estudios realizados mediante OCT más recientes a los de CFNR, se ha descrito disminución del grosor retiniano macular. Esta disminución se ha visto relacionada con el tiempo de evolución de la diabetes, pero siempre previo a la aparición de edema o retinopatía moderada, momento en que posiblemente por aumento de permeabilidad vascular aparece un engrosamiento de la misma. Tampoco se ha encontrado ningún marcador de riesgo para la misma.¹⁷

Objetivo general

Evaluar mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) y prueba de sensibilidad al contraste a diabéticos tipo 2 sin retinopatía diabética, provenientes de la Fundación AVAO y de la Unidad Oftalmológica de Caracas, en el período septiembre 2017-agosto 2018.

Objetivos específicos

- Realizar OCT de dominio espectral de espesor macular central y de cabeza de nervio óptico para evaluar CFNR con equipo Cirrus HD-OCT de Zeiss® en pacientes diabéticos tipo 2 sin RD y en controles sanos.
- Realizar prueba de sensibilidad al contraste CSV-1000E bajo AV con corrección pacientes diabéticos tipo 2 sin RD y en controles sanos.
- Evaluar las diferencias en sensibilidad al contraste y valores obtenidos por OCT en grupo de diabéticos sin RD y pacientes sanos.
- Clasificar a los pacientes por edad, sexo, tiempo de diagnóstico de DM2, niveles de glicemia.
- Determinar la presencia de comorbilidades que son factores de riesgo para el déficit en sensibilidad al contraste en diabéticos como presión arterial sistólica elevada y nefropatía.
- Correlacionar el tiempo de evolución de la DM2 con los valores obtenidos por OCT y sensibilidad al contraste.

Hipótesis

Establecer una posible relación entre los daños neurodegenerativos reflejados por disminución de grosor macular o de CFNR y sensibilidad al contraste en pacientes sin RD, pudiendo ser una primera manifestación en la retina del desequilibrio metabólico y estado proinflamatorio producido por esta enfermedad endocrinológica, precediendo a las manifestaciones derivadas de alteraciones vasculares.

www.bdigital.ula.ve

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional descriptivo y transversal.

Muestra

Comprendida por 14 pacientes (28 ojos) con diabetes tipo 2 sin RD provenientes de la Fundación AVAO o de la Unidad Oftalmológica de Caracas.

El grupo control representado por 14 pacientes (28 ojos) sanos en grupo etario similar.

Criterios de inclusión

- Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.
- Ojos con agudeza visual mejor corregida igual o mejor a 20/30 con cartilla de Snellen.
- Examen oftalmológico normal, sin RD evidente clínicamente.

Criterios de exclusión

- Pacientes con RD
- Pacientes con edema macular
- Pacientes con otras patologías oculares o neurológicas

- Pacientes con opacidad significativa del cristalino, por clasificación LOCS III: cataratas mayores de NC2 y NO2; cataratas corticales mayores de C2; cataratas subcapsulares posteriores mayores o iguales a P1.

Variables. Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE	NATURALEZA	TIPO DE	NIVEL DE
	CONCEPTUAL	VARIABLE	DE LA	VALOR DE	MEDICION
			VARIABLE	LA	DE LA
				VARIABLE	VARIABLE
Edad	Años de vida de los pacientes	Independiente	Cuantitativa	Discreta	-----
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas	Independiente	Cualitativa	-----	Nominal
Comorbilidad	Problema de salud de larga duración presentada en una persona con un problema médico ya descrito: obesidad,	Dependiente	Cualitativa	-----	Nominal

	hipertensión arterial, nefropatía				
Espesor macular central por OCT	Análisis cuantitativo de manera precisa y reproducibile de los espesores y volúmenes maculares. Para ello los equipos de OCT disponen de una base de datos de normalidad correspondiente con la edad.	Dependiente	Cuantitativa	Discreta	-----
Grosor de CFNR por OCT	Análisis cuantitativo del grosor de CFNR medido por OCT.	Independiente	Cuantitativa	Discreta	-----
Prueba de sensibilidad al contraste CSV-1000E	La medida de la sensibilidad al contraste determina el nivel de contraste más bajo que puede ser detectado por el paciente para un tamaño	Independiente	Cuantitativa	Discreta	-----

	determinado de estímulo				
Tiempo de evolución de la DM2	Tiempo que ha transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad	Dependiente	Cualitativa	-----	Nominal
Niveles de HbA1c	La prueba de la HbA1c cuenta el número de células rojas de la sangre que están glicosiladas.	Dependiente	Cuantitativa	Discreta	-----

Materiales www.bdigital.ula.ve

Para realizar el estudio se necesitó:

- Consultorio oftalmológico para realizar interrogatorio y evaluación oftalmológica completa
- Equipo de OCT Cirrus HD-OCT de Zeiss®
- Equipo para realizar prueba de sensibilidad al contraste CSV-1000E

Procedimiento

- Previa firma del consentimiento informado, se llevó a cabo un interrogatorio que incluye edad, sexo, tiempo de diagnóstico de la DM2, niveles de glicemia, presencia de comorbilidades como obesidad, hipertensión arterial, nefropatía (apéndice Nro. 1)
- Se realizó evaluación oftalmológica completa a pacientes diabéticos tipo 2 provenientes de la Fundación AVAO y de la Unidad Oftalmológica de Caracas.
- A los pacientes sin signos clínicos de RD u otra patología ocular, se les realizó OCT macular para evaluar el grosor macular y OCT de nervio óptico para evaluar la capa de fibras nerviosas, a los pacientes de la muestra y a los sujetos control.
- Se llevó a cabo la prueba de sensibilidad al contraste CSV-1000E monocular bajo AV con corrección en luz mesópica a los pacientes de la muestra y a los sujetos control . La prueba se realizó a 4 metros de distancia. Los límites del contraste fueron determinados para rejilla estacionarias en cuatro frecuencias espaciales (3, 6, 12 y 16 ciclos/grados).
- Se realizó el mismo procedimiento a los pacientes control en un grupo etario similar.



www.bdigital.ula.ve

Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva, incluyendo el cálculo de las frecuencias, porcentajes, media, mediana, desviación estándar de las variables nominales. Los resultados se dispusieron en tablas de una y de dos entradas. Se realizó un análisis entre el espesor macular central, el promedio del grosor de CFNR y la prueba de sensibilidad al contraste en pacientes con DM2 sin RD y pacientes control utilizando la prueba de chi-cuadrado de Pearson. Un valor $p < 0,05$, fue considerado estadísticamente significativo. Los datos fueron analizados con el programa SPSS 24.

RESULTADOS

Muestra en estudio

Es de un total de veintiocho (28) pacientes distribuidos según el siguiente cuadro:

Tabla 1

Distribución de la muestra en estudio

Grupo	Característica	Nro de Pacientes	%
1	Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)	14	50%
2	Pacientes control (PC)	14	50%
Total		28	100%

Características demográficas de la muestra en estudio

La edad promedio de la población del grupo 1 (pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2) fue de 69,28 años con una edad mínima de 60 años y una edad máxima de 76 años. Distribuidos de la siguiente manera:

Tabla 2***Distribución de la muestra por edad alcanzada grupo 1 (DM2)***

Edad de la muestra					
De	Hasta	Nro. de pacientes	%	Nro. de pacientes (acumulado)	%
60	65	2	14,28%	2	14,28%
66	70	5	35,71%	7	49,99%
71	75	6	42,85%	13	92,84%
76	80	1	7,14%	14	100,00%
Total		14	100,00%		
Edad Mínima				60	
Edad Máxima				76	
Promedio				68,87	

La edad promedio fue de la muestra del grupo 2 (PC) fue de 70,44 años con una edad mínima de 67 años y una edad máxima de 77 años. Distribuidos de la siguiente manera:

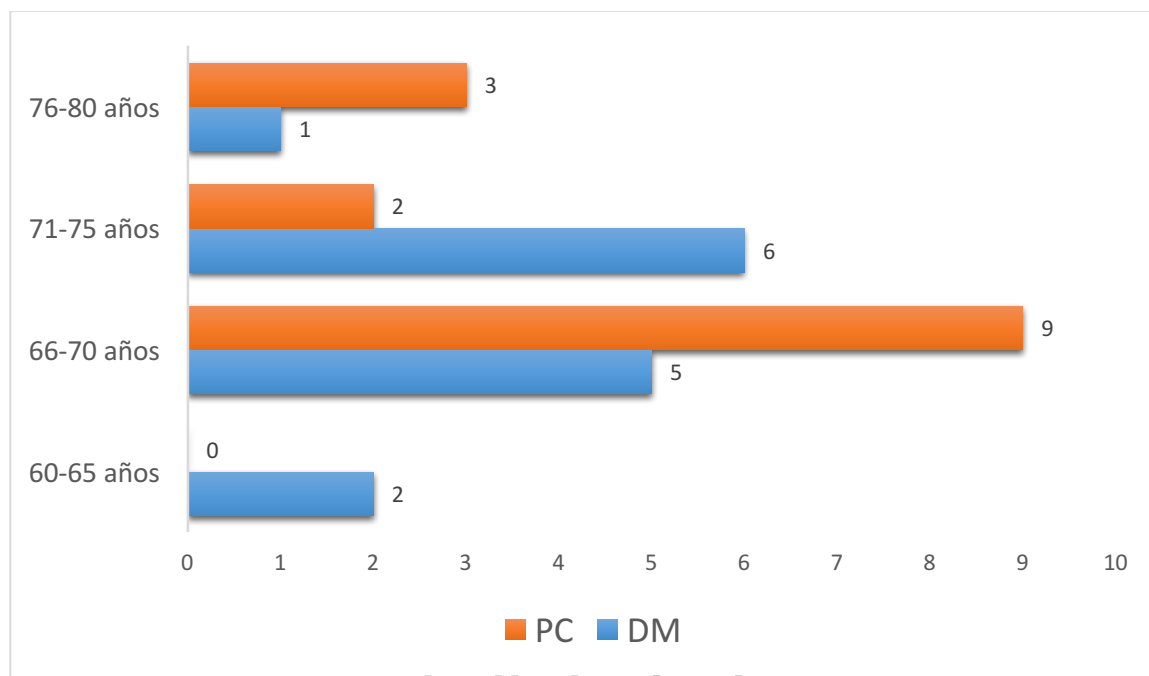
Tabla 3

Distribución de la muestra por edad alcanzada grupo 2 (PC)

Edad de la muestra					
De	Hasta	Nro. de pacientes	%	Nro. de pacientes (acumulado)	%
60	65	0	0,00%	0	
66	70	9	64,28%	9	64,28%
71	75	2	14,28%	11	78,56%
76	80	3	21,42%	14	100,00%
Total		14	100,00%		
Edad Mínima				67	
Edad Máxima				77	
Promedio				70,44	

Gráfico 1

Distribución de la muestra por edad alcanzada pacientes con DM2 y pacientes control



En el grupo 1 el 57,14% de los pacientes fue de sexo femenino y el 42,85% de sexo masculino.

Tabla 4

Distribución de la muestra por sexo grupo 1 (DM2)

Sexo	Nro. de Pacientes	%
Femenino	8	57,14%
Masculino	6	42,85%
Total	14	100,00%

Tabla 5***Distribución de la muestra por sexo grupo 2 (PC)***

Sexo	Nro. de Pacientes	%
Femenino	10	71,42%
Masculino	4	28,57%
Total	14	100,00%

Características de morbilidad

El tiempo promedio de tiempo de diagnóstico de DM2 en años fue de 11 años. Distribuidos de la siguiente forma:

Tabla 6

www.bdigital.ula.ve

Tiempo de diagnóstico de DM2 en años

Años		Nro. De Pacientes	%
De	Hasta		
3	5	2	14,28%
6	10	6	42,85%
11	15	4	28,57%
16	20	2	14,28%
Total		14	100,00%

Para el grupo de pacientes con DM2, 8 pacientes presentaron HTA, 3 pacientes presentaron HTA y nefropatía y 3 pacientes no presentaron comorbilidades. Distribuidos en los siguientes porcentajes:

Tabla 7

Comorbilidades, Grupo 1 (DM2)

	Nro. de Pacientes	%
HTA	8	57,14%
HTA + nefropatía	3	21,42%
No Presenta	3	21,42%
Total	14	100,00%

www.bdigital.ula.ve

Para el grupo de pacientes control, 7 pacientes presentaron HTA y 7 pacientes no presentaron comorbilidades. Distribuidos en los siguientes porcentajes:

Tabla 8

Comorbilidades, grupo 2 (PC)

	Nro. de Pacientes	%
HTA	7	50%
No Presenta	7	50%
Total	14	100,00%

El control adecuado de la glicemia fue considerado dentro de las variables, encontrándose que 8 pacientes de los pacientes con DM2 no presentaban un control adecuado de la glicemia, y 6 pacientes sí tenían buen control de la misma. Distribuidos según los siguientes porcentajes.

Tabla 9

Control adecuado de la glicemia

Control adecuado de la glicemia	Nro. de pacientes	%
No presenta	8	57,14%
Sí presenta	6	42,85%
Total	14	100,00%

www.bdigital.ula.ve

Características del grosor macular central

El grosor macular central promedio fue de 242,92 micras en el grupo de pacientes con DM2.

Tabla 10

Grosor macular central (micras), grupo 1 (DM)

Espesor macular central máximo	301
Espesor macular central mínimo	213
Espesor macular central promedio	242,92

En el grupo de pacientes con DM2, el 64,28% de los ojos tenían valores de grosor macular central inferior a valores normales.

Tabla 11

Distribución de pacientes según grosor macular central, grupo 1 (DM)

Grosor macular central	Nro. de ojos	%
Dentro de límites normales	7	25%
Inferior a límites normales	18	64,28%
Superior a límites normales	3	10,71%
Total	28	100,00%

www.bdigital.ula.ve

El grosor macular central promedio fue de 244,28 micras en el grupo de pacientes control.

Tabla 12

Grosor macular central (micras), grupo 2 (PC)

Espesor macular central máximo	266
Espesor macular central mínimo	205
Espesor macular central promedio	244,28

En el grupo de pacientes control, sólo el 35,71% de los ojos tenían valores de grosor macular central inferior a valores normales.

Tabla 13

Distribución de pacientes según grosor macular central, grupo 2 (PC)

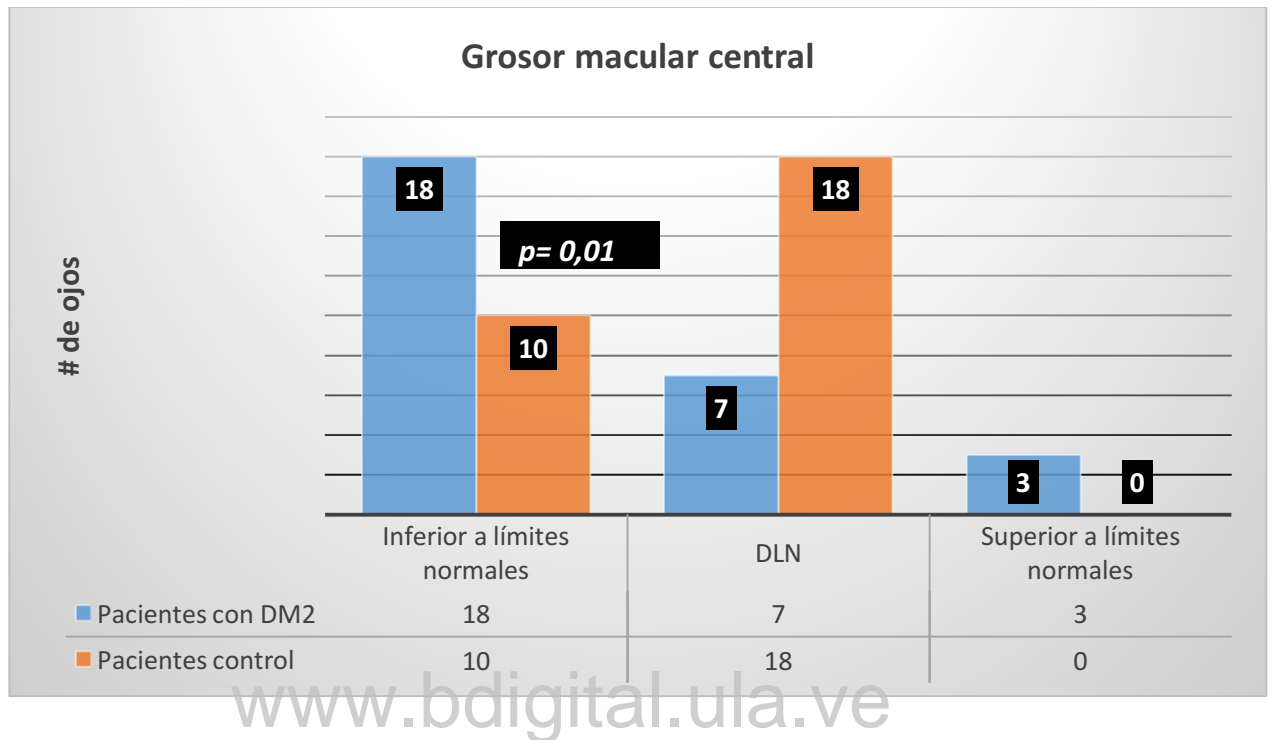
Grosor macular central	Nro. de ojos	%
Dentro de límites normales	18	64,28%
Inferior a límites normales	10	35,71%
Superior a límites normales	0	0,00 %
Total	28	100,00%

www.bdigital.ula.ve

Al comparar los resultados entre el grupo de pacientes con DM2 y el grupo control con respecto al grosor macular central, se observó que el 64,28 % de los ojos del grupo 1 tenían valores de grosor macular central inferiores a los normales y el 35,71% de los ojos del grupo 2 tenían valores inferiores. Esto representa una diferencia de 26,57 %, siendo estadísticamente significativo. Estos valores sí afirman la hipótesis de que el grosor macular central se encuentran disminuido en pacientes con DM2 sin RD con respecto a los pacientes control. Como se demuestra en la siguiente gráfico:

Gráfico 2

Distribución de pacientes según grosor macular central



Se observó que el promedio de grosor macular central entre los pacientes que tenían un tiempo de diagnóstico de DM2 de 3-5 años fue de 225 micras, para los pacientes que tenían 6-10 años de diagnóstico fue de 247,8 micras, para los que tenían 11-15 años fue de 235,37 micras y para los que tenían de 16-20 años de diagnóstico de DM2 fue de 293 micras. Estos valores no presentaron ninguna correlación que afirme la hipótesis de que el grosor macular central disminuye según evoluciona la patología en estudio.

Tabla 14

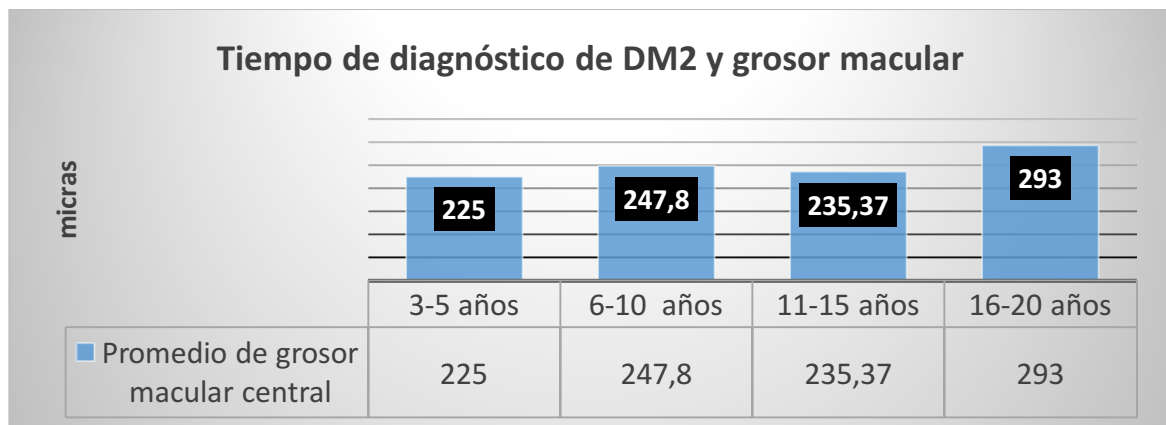
Correlación entre tiempo de diagnóstico de la DM2 y promedio grosor macular central

Tiempo de dx de DM2 (años)	Promedio de grosor macular central (micras)
3-5	225
6-10	247,8
11-15	235,37
16-20	293

www.bdigital.ula.ve

Gráfico 3

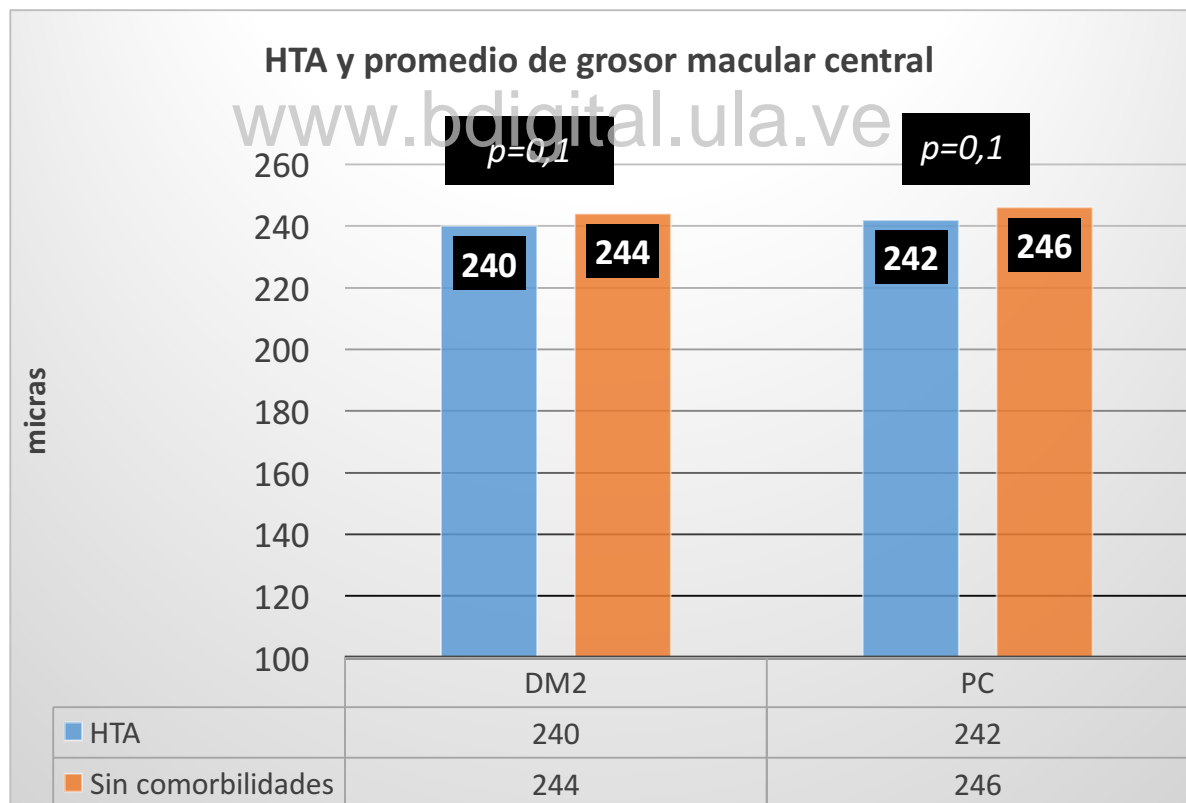
Correlación entre tiempo de diagnóstico de la DM2 y promedio grosor macular central



Con respecto a la correlación entre el promedio de grosor macular central de ambos grupos y la presencia de HTA en estos pacientes, se pudo determinar que no hubo relación entre estas variables. La diferencia del grosor macular central en el grupo de DM2 entre los pacientes hipertensos y los no hipertensos fue de 1,64% lo cual no es estadísticamente significativo ($p=0,1$). De esta forma, la diferencia del grosor macular central en el grupo de pacientes control entre los pacientes hipertensos y los no hipertensos fue de 1,64%, lo cual no es estadísticamente significativo ($p=0,1$).

Gráfico 4

Correlación entre el promedio de grosor macular central e HTA



Características del promedio de CFNR

El promedio de CFNR promedio fue de 78,42 micras en el grupo de pacientes con DM2.

Tabla 15

Promedio de CFNR (micras), grupo 1 (DM)

Promedio de CFNR máximo	94
Promedio de CFNR mínimo	67
Promedio de CFNR promedio	78,42

En el grupo de pacientes con DM2, el 35,71% de los ojos tenían valores de CFNR promedio inferiores a límites normales.

www.bdigital.ula.ve

Tabla 16

Distribución de pacientes según promedio de CFNR, grupo 1 (DM)

Promedio de CFNR	Nro. de ojos	%
Dentro de límites normales	18	64,28%
Inferior a límites normales	10	35,71%
Total	28	100,00%

El promedio de CFNR promedio fue de 87,75 micras en el grupo de pacientes control

Tabla 17

Promedio de CFNR (micras), grupo 2 (PC)

Promedio de CFNR máximo	108
Promedio de CNFR mínimo	69
Promedio de CNFR promedio	87,75

En el grupo de pacientes control, el 17,85% de los pacientes tenían valores de CFNR promedio inferiores a límites normales.

Tabla 18

Distribución de pacientes según promedio de CFNR, grupo 2 (PC)

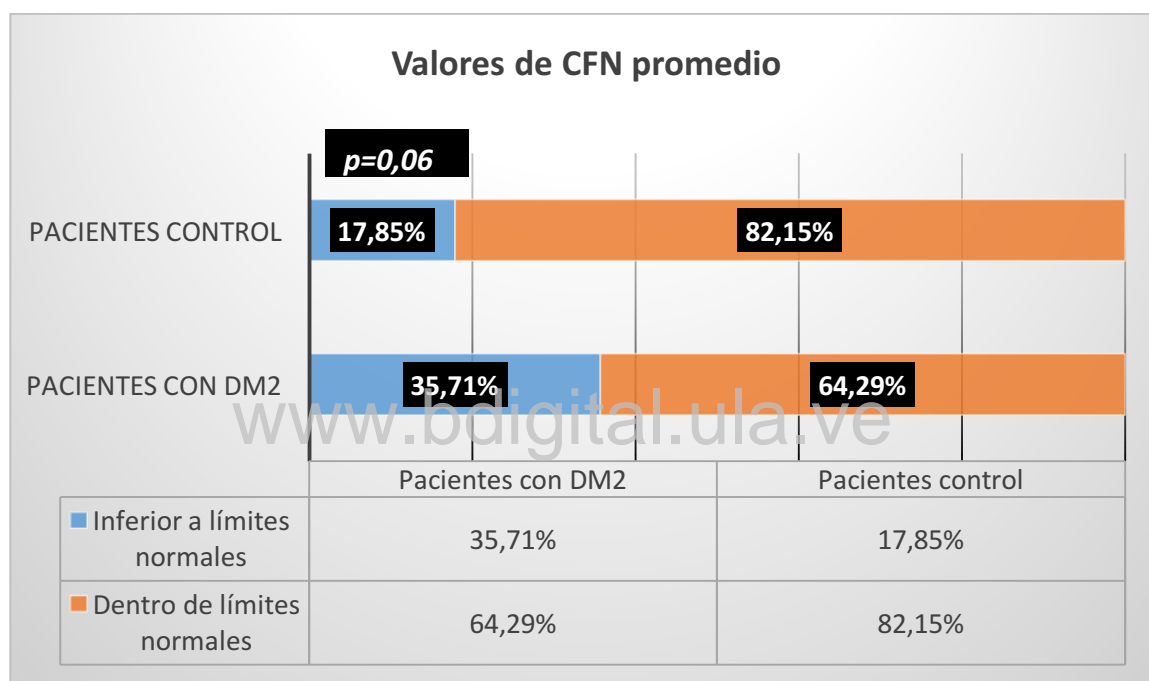
Promedio de CFNR	Nro. de ojos	%
Dentro de límites normales	23	82,14%
Inferior a límites normales	5	17,85%
Total	28	100,00%

Al comparar los resultados entre el grupo de pacientes con DM2 y el grupo control con respecto a la CFNR promedio se observó que el 35,71% de los ojos del grupo 1 tenían valores de CFNR promedio inferiores a los normales y el 17,85 % de los ojos del grupo 2 tenían valores inferiores. Esto representa una diferencia de 17,86%, no siendo

estadísticamente significativo ($p=0,06$). Estos valores no apoyan la hipótesis que sugiere que los valores de CFNR promedio se encuentran disminuidos en los pacientes con DM2 sin RD.

Gráfico 5

Distribución de valores de CFNR en pacientes con DM2 y grupo control



Se observó que el promedio de CFNR promedio fue de 83 micras entre los pacientes que tenían un tiempo de diagnóstico de DM2 de 3-5 años, para los pacientes que tenían 6-10 años de diagnóstico fue de 73,62 micras, para los que tenían 11-15 años fue de 92,75 micras y para los que tenían de 16-20 años de diagnóstico de DM2 fue de 79 micras. Estos valores no presentaron ninguna correlación que afirme la hipótesis de que la CFNR promedio disminuye según evoluciona la patología en estudio.

Tabla 19

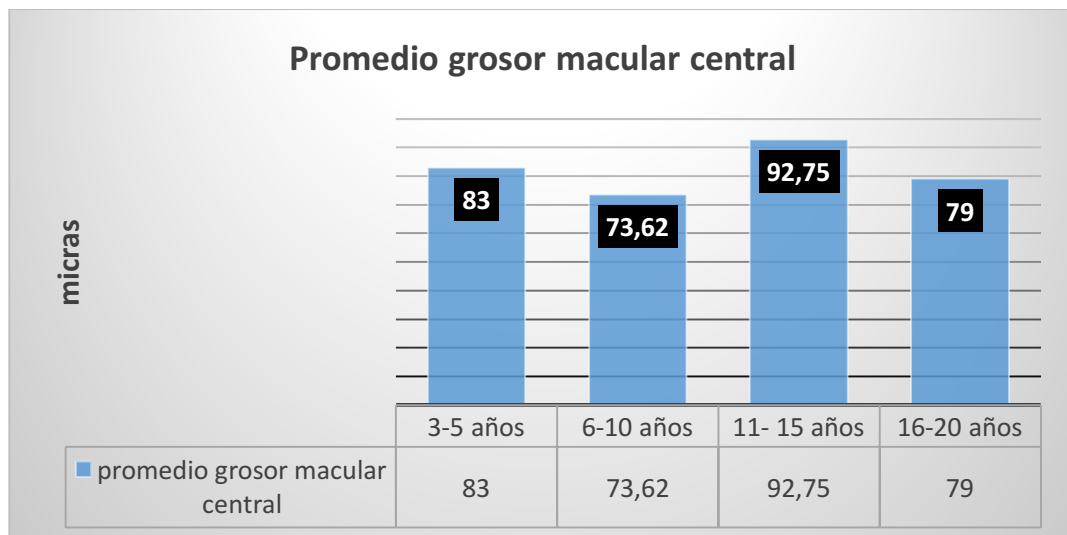
Correlación entre tiempo de evolución de la DM2 y promedio de CFNR promedio.

Tiempo de duración de la DM2 (años)	Promedio de grosor macular central (micras)
3-5	83
6-10	73,62
11-15	92,75
16-20	79

www.bdigital.ula.ve

Gráfico 6

Correlación entre tiempo de evolución de la DM2 y promedio de CFNR promedio.



Características de la prueba de sensibilidad al contraste

En la prueba de sensibilidad al contraste se encontró que en el grupo de pacientes con DM2, para la frecuencia espacial de 3 ciclos/grado 11 ojos se encontraban dentro de límites normales para su edad (niveles 4,5,6), en la frecuencia espacial de 6 ciclos/grado 8 ojos se encontraban dentro de límites normales para su edad (niveles 5,6,7), en la frecuencia espacial de 12 ciclos/grado 19 ojos se encontraban dentro de límites normales para su edad (niveles 4,5,6) y en la frecuencia espacial de 18 ciclos/grado 13 ojos se encontraban dentro de límites normales para su edad (niveles 4,5,6,7). Distribuidos según los siguientes porcentajes:

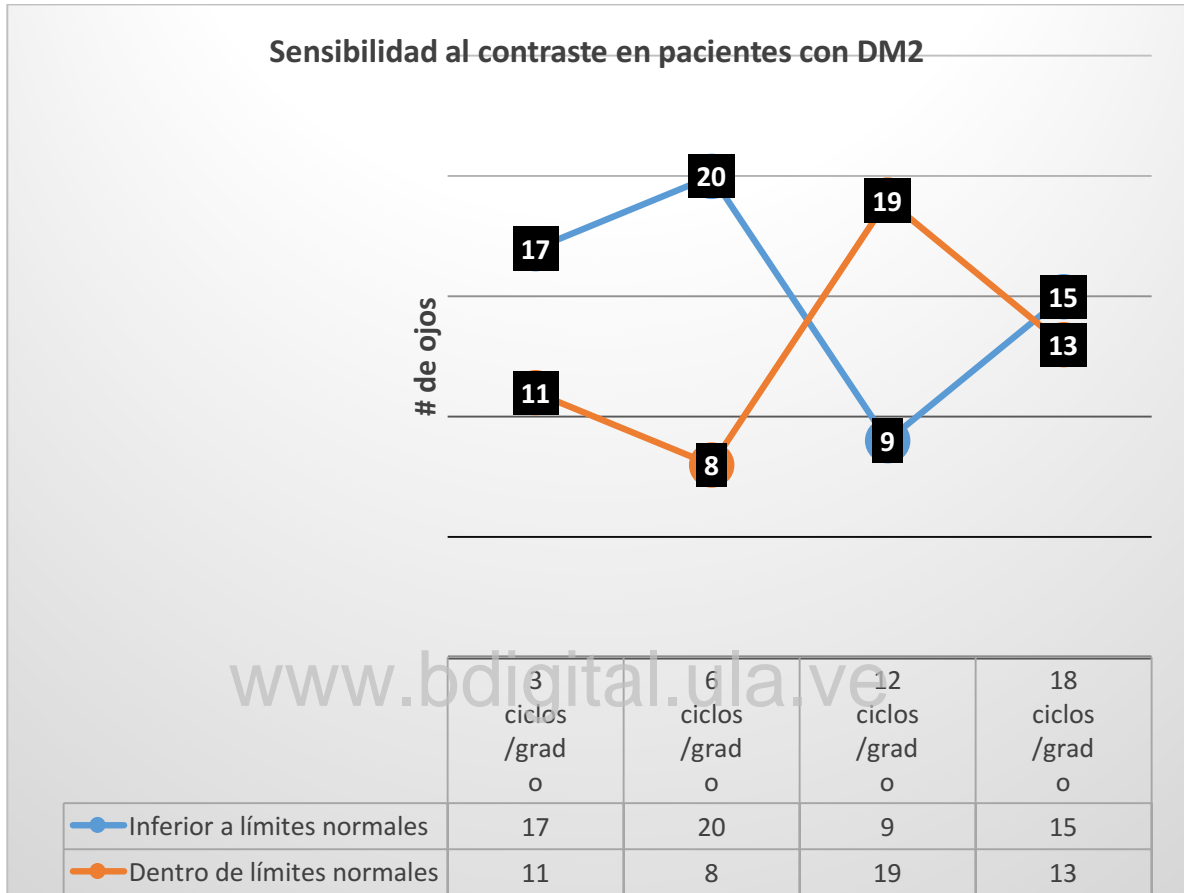
Tabla 20

Frecuencia espacial según ciclos/grado, grupo 1 (DM)

		Frecuencia espacial							
		3	%	6	%	12	%	18	%
		c/g		c/g		c/g		c/g	
# de ojos	Inferior a límites normales	17	60,71%	20	71,42%	9	32,14%	15	53,57%
	Dentro de límites normales	11	39,28%	8	28,57%	19	67,85%	13	46,42%

Gráfico 7

Frecuencia espacial según ciclos/grado, grupo 1 (DM2)



En la prueba de sensibilidad al contraste se encontró que en el grupo de pacientes control, para la frecuencia espacial de 3 ciclos/grado 15 ojos se encontraban dentro de límites normales, en la frecuencia espacial de 6 ciclos/grado 13 ojos se encontraban dentro de límites normales, en la frecuencia espacial de 12 ciclos/grado 17 ojos se encontraban dentro de límites normales y en la frecuencia espacial de 18 ciclos/grado 18 ojos se encontraban dentro de límites normales. Distribuidos según los siguientes porcentajes:

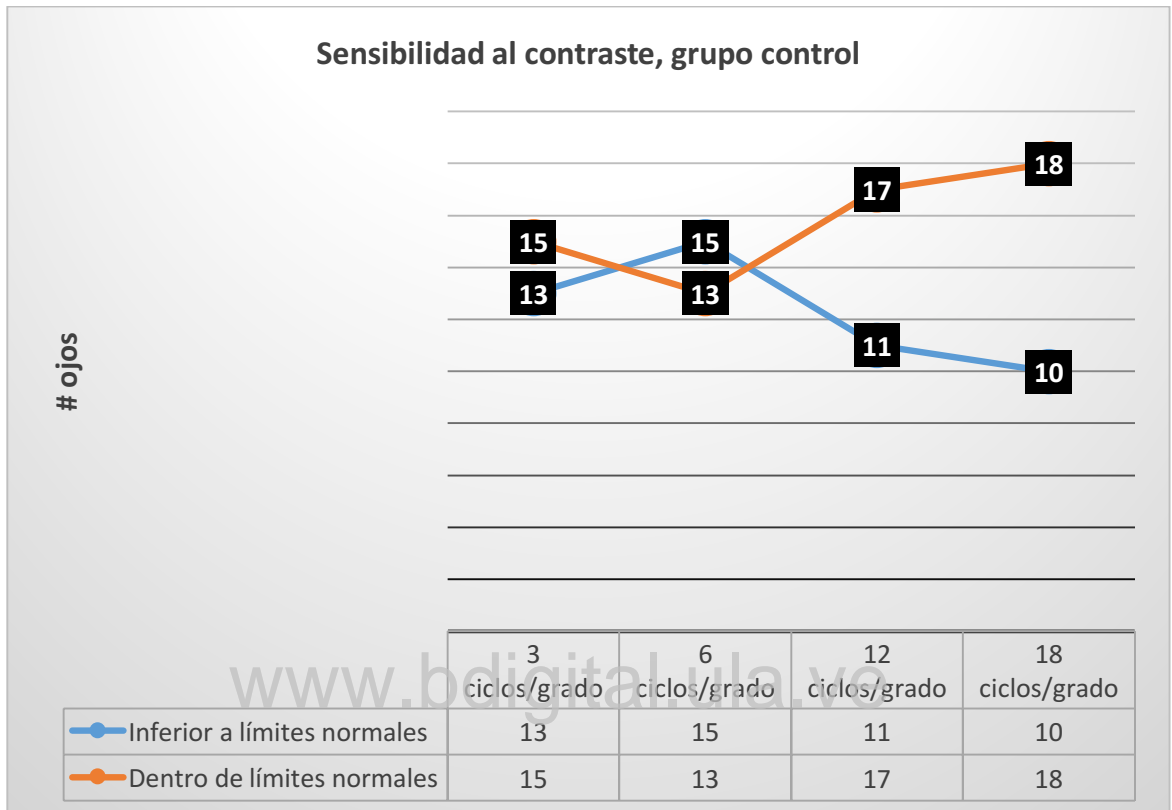
Tabla 21

Frecuencia espacial según ciclos/grado, grupo 2 (PC)

		Frecuencia espacial							
		3	%	6	%	12	%	18	%
		C/ Gra dos		C/ Grad os		C/ Gra dos		C/ Gra dos	
Nro. de ojos	Inferior a límites normales	13	46,42%	15	53,57%	11	39,28%	10	35,71%
	Dentro de límites normales	15	53,57%	13	46,42%	17	60,71%	18	64,28%

Gráfico 8

Frecuencia espacial según ciclos/grado, grupo control



Para la sensibilidad al contraste se encontró que para la frecuencia espacial de 3 ciclos/grados en el grupo de los pacientes diabéticos 39,28 % se encontraban en los niveles de sensibilidad dentro de la normalidad y en el de los pacientes control 53,57 % se encontraban dentro de la franja de normalidad, resultando una diferencia del 14,29%, siendo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,01$).

En la frecuencia espacial de 6 grados/ciclos para el grupo de los pacientes diabéticos se encontró que 28,57 % pertenecían a los niveles de sensibilidad al contraste correspondiente a la normalidad para su edad y para el grupo control 46,42 % ocupaban estos niveles, encontrándose una diferencia de 17,85%, siendo estadísticamente significativa ($p=0,02$)

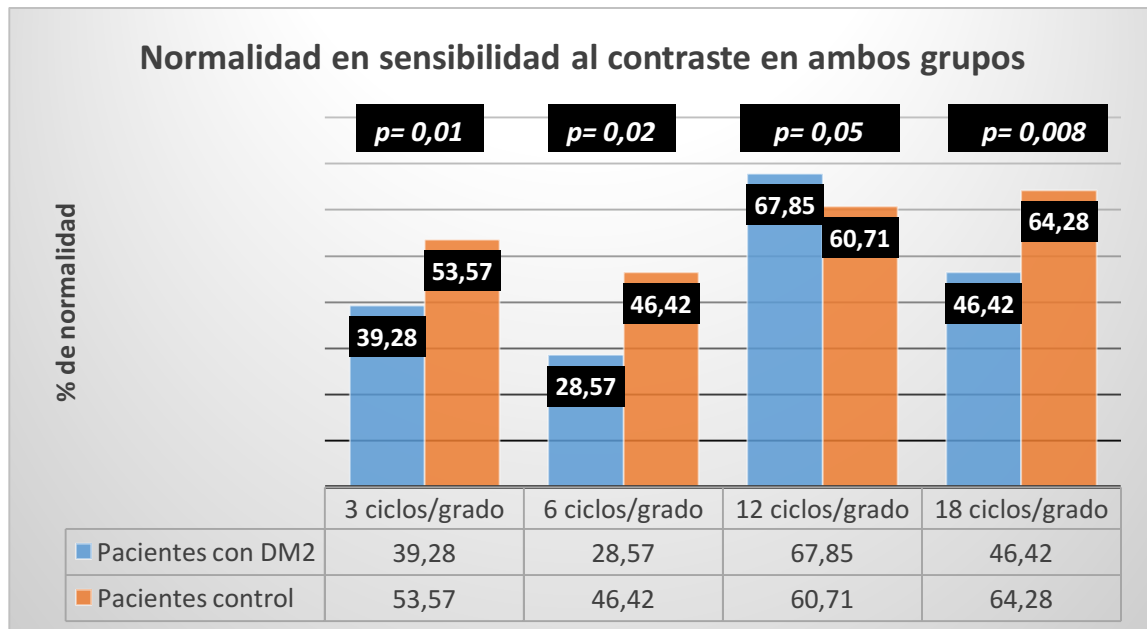
Para la frecuencia espacial de 12 grados/ciclos, en el grupo de los pacientes diabéticos el 67,85% de la muestra se encuentran en los niveles de sensibilidad al contraste correspondientes a la normalidad para su edad y para el grupo control 60,71% se encuentran dentro de estos niveles, hallándose una diferencia de 7,14%, no siendo estadísticamente significativa ($p=0,05$)

Cuando analizamos la frecuencia espacial de 18 ciclos/ grados observamos que para el grupo de pacientes diabéticos 46,42% de la muestra se encuentra en los niveles que corresponden a la normalidad para esta frecuencia espacial y de los pacientes del grupo control 64,28% se encuentra en estos rangos, encontrándose una diferencia de 17,86% lo que se considera estadísticamente significativa ($p=0,008$)

Podemos observar que los valores en todas las frecuencias espaciales excepto en la de 12 grados/ciclo, se encuentran disminuidos con una diferencia estadísticamente significativa, lo que afirma la hipótesis de que hay una reducción de la sensibilidad al contraste en los pacientes con DM2 sin RD establecida.

Gráfico 9

Normalidad en sensibilidad al contraste en ambos grupos



www.bdigital.ula.ve

Con respecto a la relación entre el tiempo de evolución de la DM2 y la prueba de sensibilidad al contraste, se evidencia que los pacientes que tenían 3-5 años de diagnóstico de DM2 obtuvieron un promedio de 37,5% de los valores dentro de límites normales. En el grupo de pacientes con 6-10 años de diagnóstico también obtuvieron un promedio de 37,5% de los valores dentro de límites normales. Para los pacientes que tenían 11-15 años de diagnóstico se observó que un 50% tenían valores dentro de la normalidad. Con respecto a los pacientes que tenían 16-20 años de diagnóstico, obtuvieron un promedio de 50% de los valores de sensibilidad al contraste dentro de la normalidad. Estos valores no presentaron ninguna correlación que afirme la hipótesis de que la prueba de sensibilidad al contraste se ve alterada disminuyendo sus niveles (grados/ciclo) según evoluciona la patología en estudio.

Tabla 22

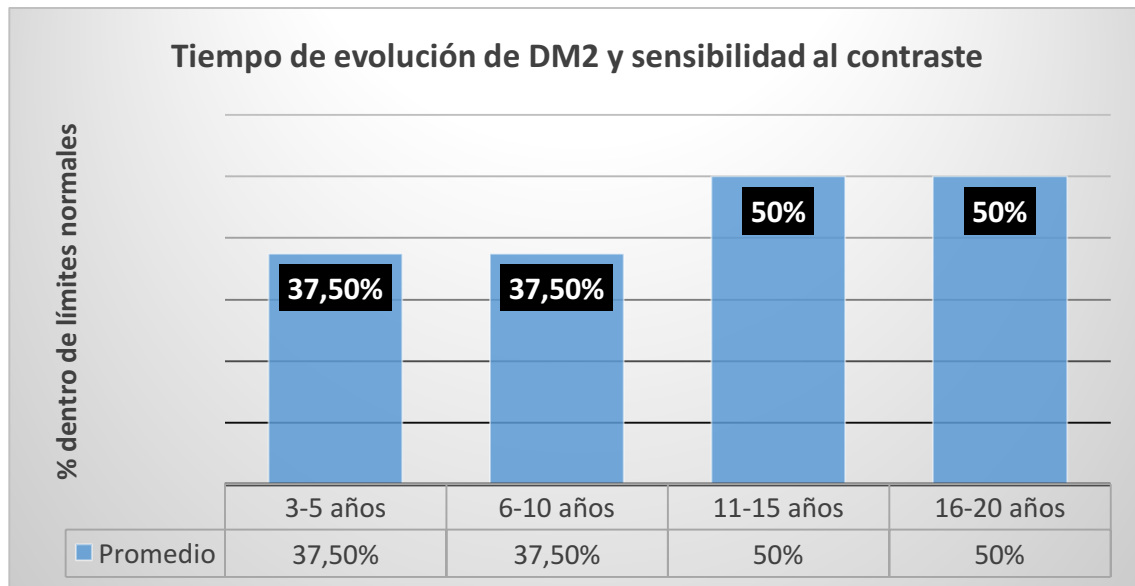
Correlación entre tiempo de evolución de la DM2 y prueba de sensibilidad al contraste

Frecuencia espacial					
Tiempo de dx DM2 (años)	3 c/grado	6 c/grado	12 c/grado	18 c/grado	Promedio
3-5	25% DLN	0% DLN	75% DLN	50% DLN	37,5% DLN
6-10	37,5% DLN	12,5 % DLN	75% DLN	25% DLN	37,5% DLN
11-15	50% DLN	25% DLN	75% DLN	50% DLN	50% DLN
16-20	0% DLN	50% DLN	100% DLN	50% DLN	50% DLN

DLN: dentro de límites normales

Gráfico 10

Correlación entre tiempo de evolución de la DM2 y prueba de sensibilidad al contraste

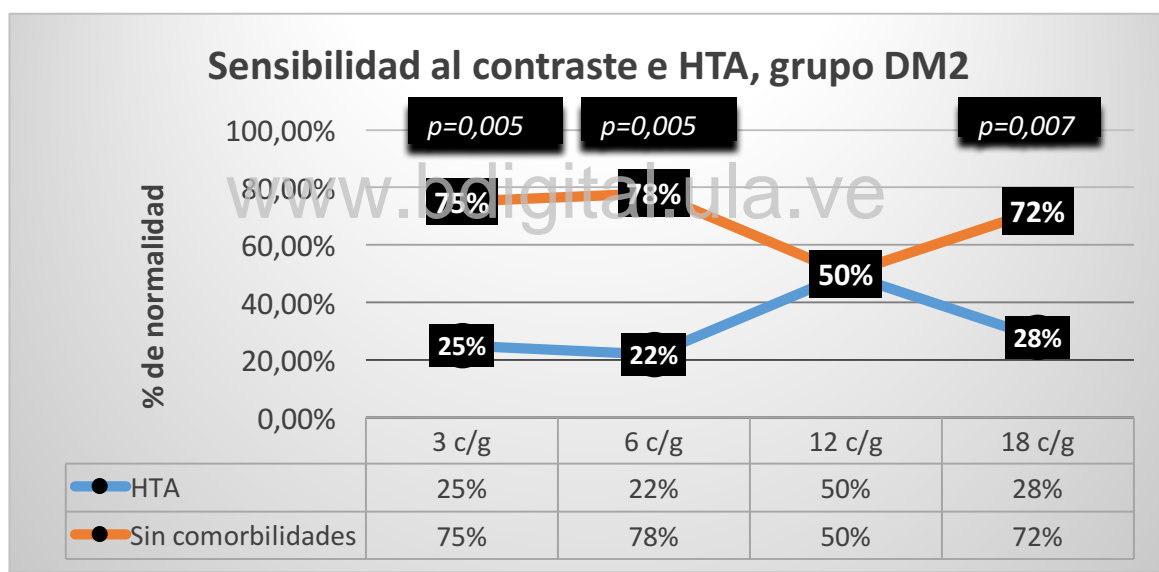


www.bdigital.ula.ve

Con respecto a la correlación entre la prueba de sensibilidad al contraste en el grupo de pacientes DM2 que eran a su vez hipertensos en comparación con los diabéticos tipo 2 que no eran hipertensos, pudimos evidenciar que sí había una diferencia estadísticamente significativa en todas las frecuencias espaciales excepto en la de 12 ciclos/grado en donde ambos grupos tenían el mismo porcentaje de normalidad de sensibilidad al contraste (3 ciclos/grado $p=0,05$, 6 ciclos/grado $p=0,005$, 18 ciclos/grado $p=0,007$).

Gráfico 11

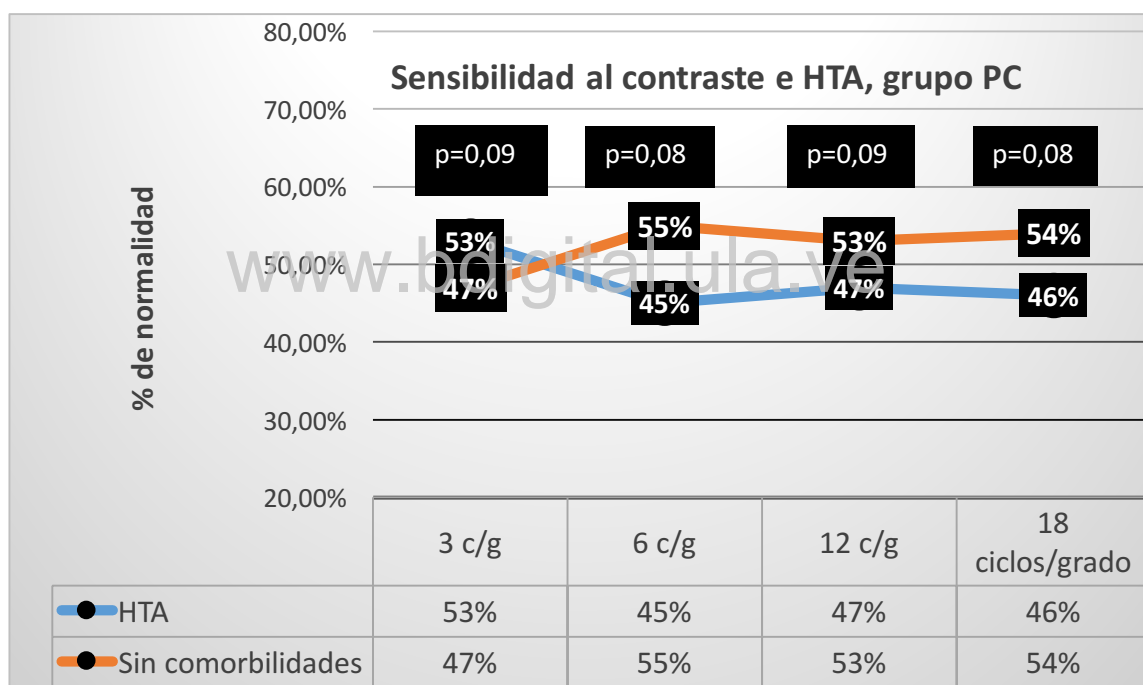
Correlación entre sensibilidad al contraste e HTA en el grupo DM2



Con respecto a la correlación entre la prueba de sensibilidad al contraste en el grupo de pacientes control que eran hipertensos en comparación con los pacientes control que no eran hipertensos, pudimos evidenciar que no había una diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las frecuencias espaciales (3 ciclos/grado $p= 0,09$, 6 ciclos/grado $p=0,08$, ciclos/grado $p=0,007$).

Gráfico 12

Correlación entre sensibilidad al contraste e HTA en el grupo de pacientes control



DISCUSIÓN

El presente trabajo provee información sobre el grosor macular central, obteniendo que al comparar los resultados entre el grupo de pacientes con DM2 y el grupo control con respecto al grosor macular central, se observó que el 64,28 % del grupo de los pacientes diabéticos tenían valores de grosor macular central inferiores a los normales y el 35,71% de los pacientes del grupo de pacientes control tenían valores inferiores. Esto representa una diferencia de 26,57 %, siendo estadísticamente significativo ($p=0,01$). Estos valores sí afirman la hipótesis de que el grosor macular central se encuentran disminuido en pacientes con DM2 sin RD con respecto a los pacientes control.

Así mismo lo publicó *Chihara E et al*, quienes describieron que previamente a las manifestaciones de las alteraciones microvasculares, tanto en modelos animales como en ojos humanos post-mortem, se ha evidenciado mayor adelgazamiento de las capas de la retina y mayor cantidad de apoptosis de células neurales tales como células ganglionares, fotorreceptores, amacrinas, horizontales y células de Müller respecto a controles.¹⁵

Adicionalmente, como describió *Oshitari T et al* en su trabajo; en estudios realizados mediante OCT más recientes a los de CFNR, se ha descrito disminución del grosor retiniano macular. Esta disminución se ha visto relacionada con el tiempo de evolución de la diabetes, pero siempre previo a la aparición de edema o retinopatía moderada.¹⁷

Al comparar los resultados entre el grupo de pacientes con DM2 y el grupo control con respecto a la CFNR promedio se observó que el 35,71 % de los pacientes del grupo 1 tenían valores de CFNR promedio inferiores a los normales y el 17,85 % de los pacientes del grupo 2 tenían valores inferiores. Esto representa una diferencia de 17,86%, no siendo

estadísticamente significativo ($p=0,06$). Estos valores no apoyan la hipótesis que sugiere que los valores de CFNR promedio se encuentran disminuidos en los pacientes con DM2 sin RD.

Esto contrasta con lo descrito por *Verma A et al*, quien describe que diferentes estudios in vivo en pacientes diabéticos sin signos de RD, han constatado alteraciones en la CFNR peripapilar. Actualmente se ha observado la disminución en el grosor de la CFNR con el uso de técnicas más reproducibles, objetivas y cuantificables como la polarimetría por láser de barrido, GDX y, la más popular y con más publicaciones, la OCT.¹⁶

Como se expuso anteriormente en los resultados, con respecto a la prueba de sensibilidad al contraste, podemos observar en este trabajo que los valores en todas las frecuencias espaciales excepto en la de 12 ciclos/grado, se encuentran disminuidos con una diferencia estadísticamente significativa, lo que afirma la hipótesis de que hay una reducción de la sensibilidad al contraste en los pacientes con DM2 sin RD establecida. Esto coincide con lo expuesto por *Dosso et al* quien describe que la sensibilidad al contraste disminuida en los pacientes diabéticos tipo 2, sugiere que una disfunción neurosensorial temprana puede ocurrir sin que haya daño vascular visible y sin hiperglicemia establecida. Sugiere que los déficits en la sensibilidad al contraste en diabéticos sin RD no son explicados únicamente por la densidad óptica del cristalino inducida por la diabetes. Anormalidades en la retina o en sus conexiones neurales antes del inicio de una RD clínicamente detectable pueden estar involucradas.¹³

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La Diabetes Mellitus es una patología de alta prevalencia en nuestro medio. Se ha descrito que para el año 2040 habrán de 600 millones de personas con esta patología. Como médicos y oftalmólogos, tenemos el reto de mantener buena agudeza visual en esta población, lo cual requiere de un entendimiento nuevo de la fisiopatología de la RD.

Es de gran importancia prevenir el desarrollo de la RD especialmente en la situación actual de Venezuela, ya que sabemos las dificultades que se presentan para acceder a los tratamientos indicados en caso de que se presenten las complicaciones de la RD, como edema macular y neovascularización.

La neurodegeneración se cree ahora que juega un rol mayor en las fases muy tempranas de la RD. Investigaciones han demostrado que la misma está presente en las retina humanas diabéticas en niveles estructurales, funcionales y moleculares, en la ausencia de anomalías microvasculares clínicamente visibles. Entender los mecanismos de la neurodegeneración es importante ya que los investigadores están deseando identificar actores principales como objetivos para el tratamiento y la neuroprotección.

El OCT es una herramienta de gran valor para cuantificar clínicamente in vivo el grosor retiniano y de la CFNR, además que se es una prueba que se le realiza a la mayoría de los pacientes para evaluar alteraciones retinianas por lo que no implica un gasto adicional para el paciente o el centro de salud.

En nuestro estudio sí se pudo afirmar la hipótesis de que el grosor macular central se encuentran disminuido en pacientes con DM2 sin RD con respecto a los pacientes control.

No se confirmó la hipótesis que sugiere que los valores de CFNR promedio se encuentran disminuidos en estos pacientes.

No se evidenció correlación entre el tiempo de diagnóstico de DM2 con el grosor macular central ni con el valor de CFNR promedio.

No hubo correlación entre el promedio de grosor macular central en pacientes hipertensos en ninguno de los dos grupos

La sensibilidad al contraste es una herramienta útil que permite evaluar de manera más real la habilidad visual de la población, siendo un método reproducible no invasivo y altamente sensible. Se demuestra que existen variaciones específicas de su curva con diferentes patologías oculares. Puede ser bien utilizado en el seguimiento de los pacientes diabéticos sin RD para poder prever la aparición de esta patología previo a los daños vasculares característicos de la misma, al mostrar una disminución significativa en la sensibilidad al contraste.

En nuestro estudio sí se afirma la hipótesis de que hay disminución significativa de la sensibilidad al contraste en los diabéticos tipo 2.

No se evidenció correlación entre el tiempo de diagnóstico de DM2 y los valores de sensibilidad al contraste.

Sí hubo correlación entre sensibilidad al contraste en pacientes hipertensos en el grupo de DM2.

Es recomendable establecer en estudios futuros con mayor número de muestra, relaciones existentes entre los pacientes diabéticos sin RD y las alteraciones en el grosor macular central y la CFNR medidas por OCT, así como también los cambios en la prueba de sensibilidad al contraste mencionados anteriormente.

Sería importante continuar esta línea de investigación para así evitar o enlentecer el progreso de la RD al tener un diagnóstico precoz. Se sugiere hacer seguimiento a este estudio pero tomando en consideración los niveles de hemoglobina glicosilada (A1c), sabiendo que es un marcador más fidedigno que los valores de una glicemia para determinar el control metabólico en los últimos 3 meses de dichos pacientes. En el presente estudio no se pudo tomar en cuenta dicho valor ya que los pacientes no podían asumir el costo económico de la prueba.

También se sugiere la posibilidad de implementar una nueva clasificación de RD que permita incluir dentro de la misma un estadio inicial denominado "prevascular o neurodegenerativo". Esto sería innovador y abriría un nuevo camino dentro del campo de la endocrinología y de la oftalmología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wild, S., et al. **“Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030”**. Diabetes Care 27:1047–1053, 2004
2. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. **“Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review”**. Eye. 2004;18:963-983.
3. Steven F. Abcouwer, Thomas W. Gardner. **Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment**. Anals of the New York Academy of Sciences. April 2014. Volume 1311, pages 174-190
4. Oshitari T, Hanawa K. **Changes of macular and RNFL thickness measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes**. Eye (Lond) 2009; 23:884-9.
5. Pasol J. **Neuro-ophthalmic disease and optical coherence tomography: glaucoma look-alikes**. Curr Opin Ophthalmol. 2011 Mar;22(2):124-32.
6. Ivers RQ, Optom B, Macaskill P, et al. **Sensitivity and specificity of tests to detect eye disease in an older population**. Ophthalmology 2001;108(5):968-75.
7. Abrishami M, Heravian J, Derakhshan A, et al. **Abnormal Cambridge low-contrast grating sensitivity results associated with diabetic retinopathy as a potential screening tool**. East Mediterr Health J 2007;13(4):810-8.
8. Pomerance GN, Evans DW. **Test-retest reliability of the CSV-1000 contrast test and its relationship to glaucoma therapy**. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35(9):3357.
9. Roman, SH., Harris, MI. (1997). **Management of diabetes mellitus from a public**

- health perspective. Current therapies for diabetes.** Endocrinol. Metab Clinics North, 1997 Sep; 26(3): 443-74.
10. Harada, T., Tanabe, Y., Kojima, K., Harada, K. (1985). **Glycosilated hemoglobine and control of diabetic retinopathy.** J Fr Ophthalmol, 85/4:315-319.
 11. Baker, RS., Rand, LL., Krolewski, AS. Et al. (1986). **Influence of HLA-DR phenotype and miopia on the risk of non proliferative diabetic retinopathy.** Am J Ophthalmol, 102: 693-700.
 12. Barber AJ. **A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye.** Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003; 27: 283–90.
 13. Dosso, A.A., Yenice-Ustun, F., Sommerhalder, J., Golay, A., Morel, Y., Leuenberger, P.M., 1998. **Contrast sensitivity in obese dyslipidemic patients with insulin resistance.** Arch. Ophthalmol. 116, 1316– 1320.
 14. Ghirlanda G , Di Leo MA, Caputo S et al. **Detection of inner retina dysfunction by steady-state focal electroretinogram pattern and flicker in early IDDM.** Diabetes 1991; 40: 1122– 7.
 15. Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, Matsumura M. **Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy.** Ophthalmology. 1993 Aug; 100 (8): 1147-51.
 16. Verma A, Rani PK, Raman R, Pal SS, Laxmi G, Gupta M, Sahu C, Vaitheeswaran K, Sharma T. **Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT)**

study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy. Eye (Lond). 2009 Sep; 23(9): 1824-30. Epub 2009 Jul 24.

17. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. **Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes.** Eye (Lond) 2009; 23: 884e9.
18. Chhablani, J., Sharma, A., Goud, A., Peguda, H. K., Rao, H. L., Begum, V. U., & Barteselli, G. (2015). **Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral-Domain Optical Coherence Tomography.** Investigative Ophthalmology & Visual Science, 56(11), 6333–8
19. Gualtieri M, Bandeira M, Hamer RD, Damico FM, Moura AL, Ventura DF. **Contrast sensitivity mediated by inferred magnocand parvocellular pathways in type 2 diabetics with and without nonproliferative retinopathy.** Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:1151–1155.

APÉNDICES

Apéndice 1

<u>Datos personales y clínicos</u>
Nombre y Apellido
Edad
Sexo
Tiempo de diagnóstico de DM tipo 2
Niveles de glicemia
Tipo de tratamiento
Adherencia al tratamiento
Comorbilidades
<u>Consulta oftalmológica</u>
Motivo de consulta
Enfermedad actual
Uso o no de corrección óptica
Antecedentes oftalmológicos personales y familiares
Refracción objetiva
Refracción subjetiva
Reflejos pupilares
Biomicroscopia
PIO
Fondo de ojo
Diagnóstico
Tratamiento
Plan terapéutico
<u>Paraclínicos</u>
Espesor macular central
CFNR
Prueba de sensibilidad al contraste