

1-1-2013

## **Estudio de la asociación entre neuroterapia autonómica pupilar y retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2**

Héctor Horacio Pérez Estepa  
*Universidad de La Salle, Bogotá*

Follow this and additional works at: [https://ciencia.lasalle.edu.co/maest\\_ciencias\\_vision](https://ciencia.lasalle.edu.co/maest_ciencias_vision)

---

### **Citación recomendada**

Pérez Estepa, H. H. (2013). Estudio de la asociación entre neuroterapia autonómica pupilar y retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2. Retrieved from [https://ciencia.lasalle.edu.co/maest\\_ciencias\\_vision/7](https://ciencia.lasalle.edu.co/maest_ciencias_vision/7)

This Tesis de maestría is brought to you for free and open access by the Facultad de Ciencias de la Salud at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in Maestría en Ciencias de la Visión by an authorized administrator of Ciencia Unisalle. For more information, please contact [ciencia@lasalle.edu.co](mailto:ciencia@lasalle.edu.co).

**ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE NEUROPATÍA AUTONÓMICA PUPILAR  
Y RETINOPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2**

**Trabajo de Grado presentado a la facultad de ciencias de la salud  
Como requisito parcial para optar al grado de  
Magister en Ciencias de La Visión  
Universidad de La Salle  
Mayo de 2013**

**ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE NEUROPATÍA AUTONÓMICA PUPILAR  
Y RETINOPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2**

**HÉCTOR HORACIO PÉREZ ESTEPA**

**Trabajo de Grado presentado a la facultad de ciencias de la salud  
Como requisito parcial para optar al grado de  
Magister en Ciencias de La Visión  
Universidad de La Salle  
Mayo de 2013**

**ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE NEUROPATÍA AUTONÓMICA PUPILAR  
Y RETINOPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2**

**ASESOR DISCIPLINAR**

**LUCY RIVERA Bióloga. MSc Bioquímica**

**Trabajo de Grado presentado a la facultad de ciencias de la salud  
Como requisito parcial para optar al grado de  
Magister en Ciencias de La Visión  
Universidad de La Salle  
Mayo de 2013**

**NOTA DE ACEPTACIÓN** \_\_\_\_\_ **FECHA:** \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---

---

**JURADO**

---

**JURADO**

---

**JURADO**

---

## **AGRADECIMIENTOS**

Esta tesis de maestría, si bien ha requerido de esfuerzo y mucha dedicación por parte propia y de mi directora de tesis (Prof. Lucy Rivera), no hubiese sido posible su finalización sin la cooperación desinteresada de todas y cada una de las personas que a continuación citaré y muchas de las cuales han sido un soporte muy fuerte en este largo camino.

Primero y antes que nada, dar gracias al Todo poderoso, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Agradecer hoy y siempre a mi hijo y mi familia por su comprensión y apoyo total.

A la Dra. Sandra Johanna Garzón quien con su valioso aporte de tiempo y conocimiento enriqueció este proyecto.

A la Dra. Ángela Iragorry, quien fue parte fundamental en la decisión de iniciar mi investigación.

Al Dr. Hernán Yupanqui, quien con su enorme conocimiento y apoyo fue tutor en la decisión de continuar con esta idea de culminar con la investigación.

Al Dr. Luis Carlos Rodríguez de la federación Colombiana de Diabetes, por su colaboración constante

A la Dra. Martha Fabiola Rodríguez. Inmunóloga, por su valiosa asesoría.

A la Dra., Margarita Segura, quien dio fortaleza y apoyo en el desarrollo de este estudio.

## TABLA DE CONTENIDO

1.	INTRODUCCION	14
2.	MARCO TEORICO	21
2.1.	METABOLISMO DE GLUCOSA	21
2.2.	DIABETES MELLITUS	24
2.3.	NEUROPATIA AUTONOMICA PUPILAR	27
2.4.	RETINOPATIA DIABÉTICA	33
2.5.	HEMOGLOBINA GLICADA (GLICOSILADA): PREDICTOR EN DM	41
2.6.	VIDEOSCOPIA PUPILAR	43
2.7.	CÁMARA RETINAL	43
3.	OBJETIVOS	45
3.1.	OBJETIVO GENERAL	45
3.2.	OBJETIVOS ESPECIFICOS	45
4.	MATERIALES Y MÉTODOS	46
4.1.	TIPO DE INVESTIGACIÓN	46
4.2.	POBLACIÓN	46
4.3.	MUESTRA POBLACIONAL	46
4.3.1.	CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	46
4.4.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	47
4.5.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	47
4.6.	TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS	48
4.6.1.	MARCO LEGAL	48
4.6.2.	BASE DE DATOS	48
4.7.	PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS A EMPLEAR	48
4.8.	VARIABLES	52
4.9.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	53
5.	RESULTADOS	54
5.1.	DISTRIBUCIÓN POR EDAD	54
5.2.	DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO	55
5.3.	TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD	56
5.4.	DISTRIBUCION SEGÚN VALOR DE HEMOGLOBINA GLICADA HbA1c	56
5.5.	HALLAZGOS PUPILARES	57
5.5.1.	DIÁMETRO PUPILAR	57
5.5.2.	VELOCIDAD PUPILAR	59
5.6.	HALLAZGOS FUNDOSCÓPICOS RETINALES	61

5.7. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD VS. HALLAZGOS PUPILARES	62
5.8. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD VS. HALLAZGOS RETINALES	64
5.9. ASOCIACIÓN ENTRE RESPUESTAS PUPILARES Y HALLAZGOS RETINALES EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2	64
5.9.1. COMPARACIÓN DEL DIÁMETRO PUPILAR CON LOS HALLAZGOS EN RETINA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2.	65
5.9.1.1. Diámetro pupilar vs Exudados Retinales	65
5.9.1.2. Diámetro pupilar vs Hemorragias Retinales	66
5.9.1.3. Diámetro pupilar vs Neo vascularización Retinal	67
5.9.1.4. Diámetro pupilar vs Edema Macular	67
5.9.2. COMPARACIÓN DE LA VELOCIDAD DE RESPUESTA PUPILAR CON LOS HALLAZGOS RETINALES EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2	68
5.9.2.1. Velocidad pupilar Vs Exudados Retinales	68
5.9.2.2. Velocidad Pupilar Vs Hemorragia Retinal	69
5.9.2.3. Velocidad pupilar Vs Neovascularización Retinal	70
5.9.2.4. . Velocidad pupilar Vs Edema Macular	70
5.10. ASOCIACIÓN ENTRE HBA1C Y RESPUESTAS PUPILARES EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2.	71
5.10.1. Diámetro pupilar Vs Hemoglobina glicada (glicosilada, Hb1Ac)	72
5.10.2. Velocidad pupilar Vs Hemoglobina glicada (glicosilada, HbA1c)	72
5.11. ASOCIACION ENTRE LOS VALORES DE HBA1C Y HALLAZGOS RETINALES EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2	73
5.11.1. HbA1c y Exudados Retinales	73
5.11.2. HbA1c y Hemorragias Retinales	74
5.11.3. HbA1c y Neovascularización	74
5.11.4. HbA1c y Edema Macular	75
6. DISCUSIÓN	76
7. CONCLUSIONES	86
8. REFERENCIAS	87



## LISTA DE TABLAS

TABLA 1	Distribución de la población según grupos de edad	54
TABLA 2	Valor HbA1c	57
TABLA 3	Valores medios de diámetros pupilares en pacientes diabéticos	58
TABLA 4	Valores medios de diámetros pupilares en pacientes sanos	58
TABLA 5	Comparación de medias de diámetro pupilar	59
TABLA 6	Valores medios de velocidad pupilar en pacientes diabéticos	59
TABLA 7	Valores medios de velocidad pupilar en pacientes sanos	60
TABLA 8	Comparación de diferencias en velocidad entre grupos	60
TABLA 9	Hallazgos fundoscópicos en pacientes diabéticos	61
TABLA 10	Distribución de hallazgos pupilares según tiempo de evolución de la enfermedad	63
TABLA 11	Distribución de hallazgos retinales en pacientes diabéticos tipo 2	64
TABLA 12	Razones de prevalencia de los hallazgos fundoscópicos asociados a la neuropatía autonómica pupilar en pacientes diabéticos tipo 2	71
TABLA 13	Razones de prevalencia de los hallazgos pupilares asociados a HbA1c	73
TABLA 14	Razones de prevalencia de los hallazgos fundoscópicos asociados a HbA1c en pacientes diabéticos.	75

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Distribución según grupos de edad	55
FIGURA 2	Hallazgos fundoscópicos en pacientes diabéticos	62
FIGURA 3	Distribución del tiempo de evolución de diabéticos tipo 2 y hallazgos pupilares	63

## RESUMEN DEL PROYECTO

La alteración pupilar en la diabetes se interpreta como una manifestación de la neuropatía autonómica y lesión a nivel microvascular lo que se ve reflejado en hallazgos fundoscópicos no normales. **OBJETIVO:** Describir la asociación entre neuropatía autonómica pupilar y retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2. **MATERIALES Y METODOS:** Estudio descriptivo analítico. Se incluyeron 76 sujetos, divididos en dos grupos 46 pacientes diabéticos tipo 2 y 30 sujetos sanos (no diabéticos) mayores de 40 años. Se midió el diámetro y la velocidad de respuesta pupilar con cámara de alta resolución en sistema de videoscopia, y examen de retina bajo cámara retinal DRS, con exámenes paraclínicos de hemoglobina glicada (glicosilada). **RESULTADOS:** Se encontró diferencia entre la media del diámetro, velocidad pupilar y HbA1c del grupo de pacientes diabéticos tipo 2 (3,3 mm DE 0,60 ; 0,512 mm/s DE 0,283 ; HbA1c 7,89% DE 1,88) con respecto al grupo de pacientes sanos (3,5 mm DE 0,52 ; 0,785 mm/s DE 0,368; HbA1c 6,31 DE 0,59 ) Los principales hallazgos fundoscópicos encontrados en retina fueron neovascularización (78,26%), exudados (67,39%) y hemorragias ( 60,87%). Se encontró asociación entre HbA1c mayor a 7,89% y presencia de neovascularización y hemorragias retinales. **CONCLUSIONES:** Se encontró asociación clínica entre las respuestas pupilares y los hallazgos retinales en pacientes diabéticos tipo 2.

**Palabras clave: Diabetes tipo 2, Neuropatía autonómica diabética, Retinopatía diabética, Diámetro y velocidad pupilar, HbA1c.**

## **ABSTRACT**

The pupillary change in diabetes is interpreted as a manifestation of autonomic neuropathy and injury to microvascular level what is reflected in fundoscopies not normal findings. **OBJECTIVE:** To describe the association between pupillary

autonomic neuropathy and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients.

**MATERIALS AND METHODS:** Descriptive analytic study. 46 Diabetic patients included 76 subjects, divided into two groups type 2 and 30 healthy subjects (non-diabetic) over 40 years of age. The diameter and pupillary response with high resolution camera in system videoscopia, and retinal exam under DRS retinal camera, paraclinical examinations of glycosylated hemoglobin were measured.

**RESULTS:** Difference was found between the mean diameter and pupillary speed, and HbA1c of group type diabetic patients 2 (3.3 mm DS 0.60; 0,512 mm/sDE 0,283; HbA1c 7.89% DS 1.88) with respect to the Group of healthy patients (3.5 mm DS 0.52; 0.785 mm/s DS 0,368; HbA1c 6.31% DS 0,59) main findings fundoscopies found in the retina were neovascularization (78,26%), exudates (67,39%) and hemorrhages (60,87%). Association was found between HbA1c greater than 7.89% and presence of neovascularization and retinal hemorrhages.

**CONCLUSIONS:** We found clinical association between pupillary responses and the retinal findings in type 2 diabetic patients.

**Keywords:** Diabetes type 2, diabetic autonomic neuropathy, diabetic retinopathy, diameter and pupillary speed, HbA1c

## 1. INTRODUCCION

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha pronosticado que en el año 2030 la diabetes afectará a 370 millones de personas, lo que supone un aumento de un 114% con respecto a las últimas cifras publicadas por esta entidad, correspondientes al año 2000. Por regiones, la más sacudida por la enfermedad según estas previsiones continuará siendo el sureste asiático, con 122 millones de pacientes diabéticos. A continuación, el área del Pacífico, con 71 millones de afectados; y el continente americano, donde se espera que la enfermedad llegue a afectar a 67 millones de personas. Mientras, se calcula que en África rondará los 18 millones de personas, más del doble de los 7 millones actuales, y que en Europa aumentará la prevalencia actual, cifra da en 33 millones en 2000, hasta alcanzar los 48 millones de pacientes. (American Diabetes Association, 2011)

En la actualidad, la DM se encuentra en todas las latitudes. Un estudio de los estados unidos de américa ha concluido que uno de cada tres nacidos en el año 2000 desarrollará diabetes a lo largo de su vida, motivo por el cual ciertos autores creen que la enfermedad ha tomado proporciones epidémicas, existiendo actualmente unos 177 millones de enfermos en todo el mundo, de los cuales más

del 90% son pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, las cifras globales de prevalencia en adultos oscilan entre el 4% y el 7%, muchos de ellos no diagnosticados (American Diabetes Association ([http:// www. diabetes](http://www.diabetes)))

Hay un rápido incremento en el número de personas con obesidad, síndrome metabólico, prediabetes, diabetes tipo 1 y tipo 2 . La prevalencia de diabetes en el mundo va en aumento, según el censo de 2000: El 59% hispanos, 16,2 afroamericanos, 15,3% nativos americanos, 9,3% isleños del pacifico y 3,4% blancos. La configuración actual de la salud en este país no será capaz de cuidar de esta población enorme en su configuración actual. Se tendrán que adoptar nuevos modelos de atención y la tecnología para responder a las necesidades de la sociedad (Friedman y Bressler, 2004).

En la diabetes mellitus (DM), muchos son los factores que influyen en la regulación del flujo sanguíneo en el ojo. Las elevaciones agudas de glucosa plasmática afectan la función celular del endotelio vascular y la función de los pericitos retinianos, así como la función pupilar (McGinty, 1999).

La pupila actúa como un indicador objetivo de la cantidad de luz transducida al sistema visual. Puede utilizarse por lo tanto para monitorear la sensibilidad de la retina a la luz. Esto es muy útil en la práctica clínica ya que la constricción pupilar

transitoria en respuesta a un estímulo lumínico, o el diámetro pupilar normal tras una iluminación constante, pueden reflejar la integridad de la retina y del nervio óptico, y puede utilizarse para la detección de enfermedades sistémicas como es el caso de la DM. (Bremner, 2009)

En la diabetes mellitus se han descrito alteraciones en el control que ejerce el sistema nervioso autónomo sobre diferentes órganos y sistemas. Dentro de estas, la alteración sobre la regulación autonómica de la pupila, a la que se le ha denominado neuropatía autonómica pupilar diabética (NAPD). En estos pacientes con NAPD, la respuesta de la pupila al estímulo luminoso es anormalmente perezosa, además de una reducción del diámetro pupilar en la oscuridad y de la capacidad de la pupila para mantener la miosis ante el estímulo luminoso. Esto se corresponde con el hecho de que la inervación de la pupila es exclusivamente autonómica. (Pittach, 2000).

La Neuropatía diabética autonómica (NAD) es una complicación que es clínicamente evidente en pacientes adultos con diabetes mellitus (DM). Las alteraciones neuronales características ocurren tempranamente durante el curso de la enfermedad. El diagnóstico de la forma subclínica de la NAD se ha conseguido utilizando pruebas de la variación del ritmo cardíaco (HRV) y de la



función pupilar. Las pruebas pupilares han sido consideradas más sensibles y reproducibles que las pruebas de ritmo cardíaco. Las anormalidades pupilares han demostrado una relación con la duración de la DM y el control glucémico, mientras que esto no se ha observado en las variaciones del ritmo cardíaco.

A partir de los estudios de pupilometría es evidente que las anormalidades parasimpáticas preceden a las simpáticas en los niños, como en adultos, con DM. (Karavanaki-Karanassiou, 2001).

La neuropatía autonómica diabética (NAD) es una complicación mayor de la diabetes. Se ha demostrado que la neuropatía autonómica diabética está estrechamente relacionada con el control de la glicemia. Esto contribuye apreciablemente a la morbilidad y mortalidad de la enfermedad y es un indicio de un alto riesgo de acontecimientos cardiovasculares. (Chessa, Butera, Lanza, et al, 2002).

La neuropatía autonómica diabética (DAN) es una complicación reconocida de ambos tipos de diabetes mellitus, se asocia más a la duración de la enfermedad y puede implicar la pupila. Una manifestación pupilar de la DAN es un tamaño de pupila pequeña, pero el mecanismo no está claro a pesar de una serie de estudios

previos que han evaluado la función de la pupila en pacientes diabéticos usando ambos métodos, estáticos y cinéticos (Cahill & Eustace, 2001).

En la (DM) se han descrito alteraciones en el control que ejerce el sistema nervioso autónomo sobre diferentes órganos y sistemas. Dentro de estas, la alteración sobre la regulación autonómica de la pupila, a la que se le ha denominado neuropatía autonómica pupilar diabética (NAPD) .La diabetes mellitus está considerada actualmente como la causa más frecuente de neuropatía autonómica sistémica. Inicialmente se afecta el sistema simpático y tardíamente el parasimpático (Hreidarsson, 1992).

La mayoría de estudios realizados en ojos humanos indican que el efecto sobre el flujo sanguíneo retiniano es pequeño en pacientes con diabetes incipiente bien controlada, aunque en este estadio se pueden observar algunos efectos en la reactividad de los vasos retinianos. A medida que la retinopatía progresa, se produce un aumento gradual del flujo retiniano hasta que la ausencia de perfusión de los capilares se hace prominente.

Aunque la retinopatía diabética se puede tratar con eficacia, sin embargo, sigue siendo la causa más común de ceguera adquirida. En Alemania, alrededor de 15.000 personas invidentes como complicación de la diabetes mellitus. En 2004, en el estado alemán de Hesse, 2,2% de los pacientes diabéticos cubiertos por el seguro de salud obligatorio eran ciegos o con una deficiencia visual severa, según los datos internos de las compañías de seguros. La agudeza visual se pierde cuando el sitio de la visión más nítida en la retina se ve afectada por la hemorragia pre o intrarretiniana, edema macular, desprendimiento de retina o pérdida de los capilares de la red del anillo periférico. La ceguera puede, de hecho, evitarse mediante revisiones oftalmológicas preventivas regulares y el tratamiento oportuno. (Kollias, 2010).

Las complicaciones de la retinopatía diabética pueden prevenirse en gran parte, pero, desafortunadamente la mayoría de los diabéticos no son evaluados y tratados de manera adecuada y oportuna. Los datos de uno de los principales estudios multicéntricos (ETDRS) sugieren que la ceguera podría reducirse del 50% al 5% con un tratamiento apropiado de la retinopatía diabética. (Ferris, 1993). Es por esto que es importante diagnosticar y brindar un adecuado tratamiento de la retinopatía antes que se produzca la pérdida visual.

Es importante tener en cuenta, si el control metabólico, los niveles de glucosa plasmática, la duración de la enfermedad y el estadio de la retinopatía afectarán todos al flujo retiniano. En el estadio crónico, el nivel de hemoglobina glicada (glicosilada, HbA1c) es un indicador del control metabólico a largo plazo. Se sabe que la duración de la enfermedad es importante en la disfunción endotelial. (Selvin, 2010).

El presente trabajo pretende encontrar si existe asociación entre respuesta pupilar y hallazgos retinales de acuerdo al tiempo de evolución de la DM tipo 2, y dado que las alteraciones anatómicas, inervacionales y vasculares pueden ocurrir simultáneamente en los pacientes diabéticos tipo 2, es importante conocer en qué medida cada una de ellas es responsable de la alteración en la respuesta pupilar y de los cambios en la microvasculatura retinal.

## **2. MARCO TEORICO**

### **2.1 METABOLISMO DE GLUCOSA**

La glucosa es el principal combustible celular indispensable para conseguir energía de forma rápida. Es obtenida a partir de los alimentos bien sea directamente o mediante la degradación de disacáridos y polisacáridos que la contienen como monómero estructural.

La mayor parte de la glucosa ingresa a las células mediante difusión facilitada por los transportadores específicos de glucosa. Existen al menos 12 transportadores de glucosa diferentes, denominados como GLUT 1 al 12 (Medina y Owen, 2002). Cada tipo de transportador es específico del tejido en el cual funciona. De todos ellos es el GLUT4 el único dependiente de la insulina, encontrándose éste en tejido adiposo y músculo esquelético y cardiaco (Medina y Owen, 2002).

La insulina es una hormona peptídica conformada por dos cadenas A y B, unidas por enlaces disulfuro, cada una con 21 y 30 aminoácidos respectivamente. Es secretada por las células $\beta$  pancreáticas en respuesta a niveles altos de glucosa en sangre (Pherson y Pincus, 2007). Las células dependientes de insulina para el

transporte de glucosa, poseen los correspondientes receptores para la misma, situados en la membrana plasmática.

Los receptores para la insulina son proteínas localizadas en la membrana plasmática de dichas células. Poseen un dominio extracelular para reconocimiento de la hormona y uno intracelular con actividad tirosina quinasa.

Cuando la insulina es reconocida por su correspondiente receptor, se activa una serie de señales intracelulares que comienzan con la autofosforilación del dominio intracelular. Esta autofosforilación activa la fosforilación de proteínas solubles en el citoplasma, que lleva finalmente a la movilización de la vesícula que contiene el GLUT4. Se ha propuesto como parte de la cascada de señalización, la activación de una proteína quinasa C atípica (aPKC) que a su vez estaría relacionada con la movilización de GLUT4 (Liu, He, Chang, y Fang, 2006). La expresión del GLUT4 en la superficie celular se lleva a cabo mediante la fusión de la membrana de la vesícula con la membrana celular (Brady, Pessin, y Saltiel, 1999).

Al ingresar la glucosa a la célula, esta es inmediatamente fosforilada por la hexoquinasa o por la glucoquinasa; posteriormente es transformada a dos moléculas de piruvato, mediante una serie de reacciones que en su conjunto se denomina glucólisis.

El objetivo fundamental de la glucólisis es la obtención de energía en forma de moléculas de ATP, la obtención de equivalentes reductores en forma de nicotín adenin dinucleótido (NADH) y de precursores metabólicos para otras vías. En concentraciones bajas de oxígeno, las células animales fermentan y convierten el piruvato en lactato. De esta forma se recuperan los precursores de los equivalentes reductores. En concentraciones elevadas de oxígeno, el piruvato es convertido en acetil Coenzima A, la cual a su vez ingresa al ciclo de Krebs o bien es empleada como precursor para la síntesis de ácidos grasos (Dentin, Girard y Postic, 2005).

Los equivalentes reducidos obtenidos aquí son empleados en un proceso denominado fosforilación oxidativa.

La glucosa fosforilada dentro de la célula puede dirigirse hacia la formación de glucógeno, en un proceso denominado glucogenogénesis, o bien puede desviarse a la vía pentosa fosfato, según necesidades celulares. Cuando los niveles de glucosa en sangre disminuyen, el glucógeno hepático es degradado a glucosa

mediante un proceso denominado glucogenólisis, liberando glucosa al torrente sanguíneo y restituyendo los niveles adecuados.

La gluconeogénesis es un proceso que consiste en la síntesis de glucosa a partir de piruvato, lactato o aminoácidos tisulares y se lleva a cabo cuando las reservas de glucógeno disminuyen considerablemente o cuando hay suficiente lactato disponible.

## **2.2 DIABETES MELLITUS**

La diabetes mellitus es una de las enfermedades de mayor mortalidad que afectan a millones en todo el mundo. Fue la séptima causa de muertes según certificados de defunción de Estados Unidos en el 2006. La federación Internacional de diabetes señala que la diabetes actualmente afecta a más de 250 millones de personas en el mundo y se espera que afecte a 380 millones en el 2025 (Vahidi, Kwok, Gopaluni, Sun (2011)).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha pronosticado que en el año 2030 la diabetes afectará a 370 millones de personas, lo que supone un aumento de un 114% con respecto a las últimas cifras publicadas por esta entidad, correspondientes al año 2000. Por regiones, la más sacudida por la enfermedad



según estas previsiones continuará siendo el sureste asiático, con 122 millones de pacientes diabéticos. A continuación, el área del Pacífico, con 71 millones de afectados; y el continente americano, donde se espera que la enfermedad llegue a afectar a 67 millones de personas. Mientras, se calcula que en África rondará los 18 millones de personas, más del doble de los 7 millones actuales, y que en Europa aumentará la prevalencia actual, cifra en 33 millones en 2000, hasta alcanzar los 48 millones de pacientes. (OMS, 2012).

Estos datos permiten dar un alto grado de importancia a todo estudio en la fisiopatología de la diabetes mellitus ya que a excepción de los países escandinavos, la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 es superior a la de tipo 1 en un 85%. Se proyecta que para el año 2030 los índices de la enfermedad se incrementen de forma considerable. La Organización Mundial de la Salud clasifica la diabetes mellitus en: Tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional, cada una con etiología e incidencia diferente. Varios procesos patológicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes: Una característica autoinmune, a la DM tipo 1; y una característica hereditaria y de resistencia a la acción de la insulina, a la DM tipo 2.

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por un alto nivel de glucosa en sangre resultante de la resistencia a la insulina o de la disfunción de las células beta. La diabetes mellitus Tipo 2 (T2DM) es la forma más común de diabetes, representando el 90-95% de los diabéticos, y suele ser una enfermedad

crónica precedida por un largo período asintomático. La aparición de DM2 es generalmente insidioso y se reconoce a menudo sólo después del desarrollo de las complicaciones. El período durante el no diagnóstico aumenta el riesgo de muchas complicaciones a largo plazo (Joshiyura, Vergara & Wong, 2012).

La diabetes mellitus es una enfermedad multifactorial, incluyendo la baja producción de la hormona insulina, secretada por las células  $\beta$  del páncreas, o por una inadecuada utilización por parte del cuerpo, que en consecuencia afectará el metabolismo de las proteínas, carbohidratos y lípidos.

En la clasificación de la diabetes mellitus se ha recomendado el uso de los términos " tipo 1" y " tipo 2" en lugar de " insulino-dependiente "y " no-insulino-dependiente " para designar los dos tipos principales de diabetes mellitus. Una simplificación de la prueba de diagnóstico para dos determinaciones de la glucosa en plasma en ayuno, un significado particular se le ha atribuido a un valor menor para FPG (126 mg /dl para diagnosticar diabetes: este nivel de FPG es encontrado en niveles de 200 mg/dl en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) para su diagnóstico. Estos cambios proporcionan un medio más fácil y fiable de diagnosticar a las personas en riesgo de complicaciones de hiperglucemia. (Vacante, Malaguarnera & Motta, 2010)

En diabetes mellitus, la cantidad de insulina secretada por las células pancreáticas es insuficiente (tipo 1) o bien los receptores son refractarios a ella (tipo 2). En diabetes tipo 2 se presenta bien sea una deficiencia en la secreción de insulina en lo que se ha llamado disminución relativa de los niveles de hormona, o bien, hay deficiencia en su acción al parecer por problemas en los receptores correspondientes o en la cascada de señalización que estos activan. La resistencia a la insulina es la principal causa de diabetes mellitus tipo 2 (Huang y Shen, 2012).

Las complicaciones del diabético clínicamente llegan primero aparentemente durante la segunda y tercera décadas de la vida. Sin embargo, la microvasculatura y las anomalías autonómicas pueden ser demostrables en niños con duración relativamente corta de la diabetes. (Karachaliou et al, 1996).

### **2.3. NEUROPATIA AUTONOMICA PUPILAR**

Los reflejos pupilares aparecen hacia el quinto mes de vida intrauterina y se activan alrededor del sexto. Aproximadamente hacia el primer año de vida, la pupila comienza a aumentar su diámetro, siendo en la adolescencia el diámetro mayor y va disminuyendo a medida que llegamos a la vejez.

El movimiento de la pupila es un indicador cinético de la función visual, desde el punto de vista sensoriomotor, y por lo tanto el diámetro de la pupila está determinado por el equilibrio de las acciones antagónicas de los sistemas simpático y parasimpático. (Hans et al, 1992).

La pupila normal es redonda y regular, su diámetro oscila entre 2,5 y 5,5 mm con un promedio de 4,0 mm. Este orificio es fundamental para el estudio del sistema nervioso autónomo y las variaciones del diámetro permiten indagar el estado tanto de retina como de nervio óptico. (Isotani, 1995).

El tamaño de la pupila está determinado por el tono en dos músculos opuestos; la constricción pupilar o miosis está dada por la acción del músculo esfínter bajo un control parasimpático, mientras que la dilatación pupilar o midriasis se ejerce por la acción del músculo dilatador bajo un control simpático. El balance de la actividad simpática y parasimpática depende de unos factores incluyendo influencia genética, edad, vigilia, estado acomodativo y condiciones ambientales de iluminación. Cuando estos son estandarizados o controlados para la medición del tamaño de la pupila pueden ser usados para identificar déficit simpáticos o parasimpáticos (Bremner, 2009).

La pupilometría es utilizada extensamente para valorar el equilibrio de ambas ramas del sistema nervioso autonómico (SNA), basado en el hecho que el tamaño y la reacción de la pupila del humano están bajo la acción antagónica del sistema nervioso parasimpático (SNP) y el sistema nervioso simpático (SNS). Además, en ausencia de un desorden periférico documentado del SNA, el tamaño de la pupila refleja la salida integrada de las vías simpáticas y parasimpáticas. (Keivanidou, et al, 2010).

El diámetro de la pupila y su movimiento en distintas circunstancias proporcionan también una importante información clínica acerca del paciente. Los aspectos clínicos de la función pupilar son: Movimiento pupilar como indicador de entrada aferente. El diámetro pupilar como indicador de vigilia. La desigualdad pupilar como reflejo de la inervación autónoma eferente de cada iris. La influencia del diámetro pupilar sobre las propiedades ópticas del ojo. La respuesta pupilar a los fármacos como medio para controlar sus efectos. (Kaufman, 2004).

El reflejo pupilar a la luz (respuesta pupilar) es una reacción fisiológica del ojo, que se suscitó rutinariamente en el examen físico de los pacientes como un marcador de la función de la retina, el nervio óptico, y el tronco del encéfalo.

Recientemente se demostró que un subconjunto de las células ganglionares de la retina en los mamíferos, que comprenden no más de aproximadamente 0,5% del número total de células ganglionares, gobierna la respuesta pupilar y arrastra el ritmo diario del organismo según la luminancia que prevalece y longitud de onda de luz ambiental. (Nissen, Sander, & Lund-Andersen, 2011).

La DM puede afectar la pupila desde el inicio de la enfermedad, principalmente las fibras nerviosas más pequeñas. La velocidad de constricción máxima en la primera parte de la dilatación y la latencia se encuentran alteradas cuando hay otros signos de neuropatía autonómica; en caso contrario los pacientes diabéticos de larga data tienen pupilas más pequeñas que los controles. La respuesta pupilar

Parasimpática a la pilocarpina y simpática a la cocaína para evaluar el sistema simpático se investigó en pacientes sin signos de neuropatía diabética y en sujetos normales. El tamaño pupilar basal fue menor y la constricción mayor en pacientes, sin diferencias en la respuesta a la cocaína. (Cahill, 2001).

Esto sugiere que las alteraciones pupilares son secundarias a la lesión parasimpática, ocurriendo antes de alterarse el sistema nervioso simpático y el sistema cardiovascular; es decir que las pupilas pequeñas en pacientes diabéticos se deben a los cambios crónicos de la pérdida de inervación

parasimpática que genera una hipersensibilidad a la acetilcolina. (Pittasch D, 2002).

En la diabetes crónica también se presenta una excesiva midriasis luego de la estimulación con drogas simpaticomiméticas y una respuesta a la luz disminuida. Se ha demostrado en adultos con diabetes y en las primeras etapas de la neuropatía, que las anormalidades son reversibles con un mejoramiento en el control glicémico. Los recientes informes del estudio del Control de la Diabetes y las complicaciones subrayan los beneficios de la terapia intensiva en la prevención de la aparición de neuropatía clínica.

Por lo tanto, la detección de la disfunción autonómica se puede justificar en la práctica clínica pediátrica, incluso entre los niños diabéticos con una relativa corta duración de la enfermedad. La elección de las personas con discapacidad simpática plantea la posibilidad de apuntarle al intento de mejoramiento del control glicémico (Karavanaki, Davies, Hunt y Morgan, 1994)

Algunos autores consideran a la NAPD como la complicación olvidada, pues todos los especialistas en salud visual tienen presente examinar la retina de los pacientes diabéticos al menos una vez por año, pero no en la búsqueda de estas alteraciones de la pupila que, sin embargo, están estrechamente relacionadas con

el control metabólico y con el riesgo de muerte (Pittasch, Lobmann, Behrens y Lehnert, 2000).

Los niveles elevados de glicemia desencadenan una serie de alteraciones bioquímicas que terminan en daño vascular y neural (Malone, 2008). Dentro de las alteraciones presentadas, tanto la vía del poliol como la síntesis de productos finales de glicación avanzada (AGE) se ven altamente incrementados en estas condiciones.

El Zenarestat es un medicamento empleado en la inhibición de la aldosa reductasa, enzima clave en la activación de la vía del poliol; se ha encontrado que este medicamento mejora la disfunción neuronal, encontrándose efectos positivos sobre la neuropatía diabética (Shimoshige, 2000). La glicación (glucosilación no enzimática) de la laminina, fenómeno que ocurre en estados hiperglicémicos, inhibe el crecimiento de las neuritas (Howard, 1993).

La Galectina-3 es una proteína que pertenece a la familia de las lectinas de unión al  $\beta$ -galactósido, está encargada de dirigir la diferenciación de oligodendrocitos, la adhesión de células neurales y el crecimiento de neuritas. Está incrementada en nervio óptico de ratones en encefalomiелitis, lo que sugiere un posible papel en la modulación de procesos neuroinmunes. Así mismo, inhibe la proliferación de



células de Schwann en cultivo de células de nervio ciático. (Pasquini, 2011). La galectina-3 es una de las proteínas blanco de unión de AGE, cuando sucede este tipo de unión, las funciones normales de dichas proteínas resultan alteradas.

Lo escrito anteriormente pueden ser posibles conexiones entre los estados hiperglicémicos y la aparición de neuropatías y en especial de la NAPD, aspecto que debe ser ampliamente investigado para llegar a resultados concluyentes.

#### **2.4. RETINOPATIA DIABETICA**

Durante décadas, la retinopatía diabética sigue siendo la principal causa de ceguera en adultos en edad laboral. Es la complicación microvascular más frecuente en una persona con diabetes. El riesgo relativo de desarrollar retinopatía es mayor en una persona con diabetes tipo 1 que con la diabetes de tipo 2.

Sin embargo, los últimos datos del registro de una persona ciega de un consejo regional en Alemania indican que el 70% de todos los casos de ceguera se deben a enfermedades de la vejez, la enfermedad diabética ocular representaba menos del 10% de todos los casos de ceguera legal, y que la tasa de prevalencia estandarizada global de la ceguera ha disminuido en los últimos 15 años. (Hammes, 2013)

La retinopatía diabética es la causa principal de nuevos casos de ceguera legal en estados unidos en adultos entre los 20 y 74 años. La pérdida de visión debido a la

retinopatía diabética se produce a través de una variedad de mecanismos, incluyendo el desprendimiento de retina, hemorragia vítrea o prerretiniana, glaucoma neovascular asociada, y el edema macular o no perfusión capilar.

La presencia de retinopatía diabética puede indicar una disfunción micro-circulatoria en otros órganos y sistemas. La ceguera relacionada con la diabetes es una catástrofe personal para el individuo y le cuesta a Estados Unidos aproximadamente \$ 500 millones anuales. Sin embargo, el riesgo de pérdida de la visión debido a la retinopatía diabética se puede reducir mediante el control efectivo de la glicemia y la presión arterial y su detección precoz y el tratamiento oportuno. (Zhang, 2010).

Las alteraciones que se encuentran en la retina a causa de la diabetes son consecuencia de una hiperglucemia mantenida durante años con variaciones según factores genéticos y adquiridos. No se conoce con exactitud el rol de la hiperglucemia en el compromiso de las lesiones retinianas, y en realidad, parece actuar de distintas formas en regiones tisulares diferentes. En los pacientes diabéticos hay una afectación hematológica importante como son: El aumento de la viscosidad sanguínea, la agregación eritrocitaria y una disminución de la función del eritrocito. Al aumentar la velocidad del flujo sanguíneo, los hematíes se separan y se orientan en la dirección del flujo. Cuando el flujo disminuye de forma

importante aumenta la viscosidad y los hematíes se agregan, llegando a obstaculizar la circulación. El aumento de de la agregabilidad de los glóbulos rojos parece condicionado por el nivel de control metabólico y por los elevados niveles de proteínas plasmáticas (VanHaeringen, 1973).

En un estudio, Hammes y cols, (2011), determinaron la prevalencia global de la retinopatía dando como resultado un 35%, para la retinopatía proliferativa en etapa final y un 7% en edema macular diabético, mientras que las formas de retinopatía que ponen en peligro la visión fue del 10%. Al igual que otros estudios anteriores, este metaanálisis confirmó que las personas con diabetes tipo 1 eran más propensos al desarrollo de retinopatía y que la duración de la enfermedad, el control metabólico y la presión arterial fueron los principales factores de riesgo (Hammes et al, 2011)

Los niveles más altos de evidencia surgen de cohortes seleccionadas de largo plazo de seguimiento, como en el Estudio Epidemiológico de Retinopatía Diabética de Wisconsin/(WESDR), en donde la incidencia y el riesgo de desarrollar cualquier retinopatía, está disminuyendo en los grupos de más reciente aparición de la enfermedad (Klein, 2010), es decir, a menor tiempo de evolución de la enfermedad, menor riesgo de desarrollar retinopatía diabética. Más aún, la incidencia anual de la retinopatía diabética proliferativa en pacientes con mayor evolución evolución de la enfermedad, amenaza considerablemente la visión,

mientras que los pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad presentan mayor riesgo de desarrollo de edema macular diabético (Klein *et al* 2010; Hovind\_ *et al* 2003).

La Retinopatía diabética es una microangiopatía de la retina. Implica cambios en la pared vascular y en las propiedades reológicas de la sangre. La combinación de estos factores conlleva a oclusión capilar con lo cual se demuestra la isquemia y los cambios angiográficos retínicos. Los cambios típicos histopatológicos incluyen pérdida de pericitos y de células endoteliales y engrosamiento de la membrana basal. Los microaneurismas, es decir, los sitios de salida de la pared capilar, son patognomónicos.

Con respecto a las propiedades reológicas de la sangre, los siguientes factores conllevan a una fibrinólisis disminuida y a una elevada viscosidad de la sangre: disminución en la deformidad de los eritrocitos, elevada agregación plaquetaria, elevada concentración de fibrinógeno y  $\alpha_2$  globulina, reducción de la concentración de albumina en suero. (Aris *et al.*, 2010).

Múltiples vías de señalización bioquímicas son implicadas. La actividad aumentada de proteinkinasa C y glicosilación de las proteínas, que conduce a la formación avanzada de la glicación en productos finales (AGE). Estos, llevan a

interacciones celulares implicando el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que causan neo vascularización en los segmentos anterior y posterior del ojo, incrementando la permeabilidad vascular que da como resultado el desplome del interior de la barrera hemato-retiniana. (Aris et al., 2010).

Los AGE son tomados exógenamente en los alimentos y también son formados endógenamente en cantidades más grandes a causa de la hiperglucemia; ellos parecen ser los mediadores de casi todas las complicaciones de la diabetes, inclusive la vasoconstricción y los cambios inflamatorios en la pared venosa que son asociados con la formación de placas ateromatosas e influyen en el funcionamiento de las células endoteliales y macrófagos.

Otro factor de crecimiento que juega un papel importante en la patogénesis de la retinopatía diabética incluye los factores del crecimiento ligados a insulina, factores I y II, el factor crecimiento transformante  $\beta$  y el factor de crecimiento derivado de epitelio pigmentario.

Basado en los resultados angiográficos, la maculopatía diabética ha sido clasificada como focal y difusa e isquémica y no isquémica. La maculopatía diabética causada por fugas de los microaneurismas se clasifica como focal, mientras que la salida a nivel de las capas capilares conduce a difundir.

El pronóstico visual para los pacientes con el tipo isquémico es muy pobre, ya que hay privación de sangre a la retina en zonas isquémicas.

La retinopatía diabética es una enfermedad de la retina, pero los cambios vasculares e isquémicos similares pueden encontrarse en otras partes del ojo en las etapas más avanzadas. La profunda isquemia de la retina conduce a la neovascularización de la retina, del disco, iris y el ángulo (Gupta, 2013).

Se han propuesto cuatro hipótesis que explicarían el mecanismo del daño microvascular debido a la hiperglicemia en retinopatía diabética (Browning, 2010): El incremento en la vía del poliol, la formación de los productos finales de glicación avanzada (AGEs), la activación de la proteína kinasa C y el incremento de la vía de la hexosamina.

Aunque estos cuatro eventos se relacionan de manera compleja, parecen tener un elemento común; el aumento del estrés oxidativo, mediante la producción de

superóxidos en la cadena de transporte de electrones mitocondrial, que conlleva al incremento de las especies reactivas al oxígeno (ROS). Se ha observado un incremento en ROS en estados hiperglicémicos (Yao, 2010), explicado por el aumento de los donadores de electrones NADH y FADH<sub>2</sub> que desacoplan la entrega final de electrones a la molécula de O<sub>2</sub>, generando superóxidos.

Respecto de la vía del poliol, la enzima aldosa reductasa, que tiene una baja afinidad por la glucosa, es activada en niveles altos de glucosa formando cantidades osmóticamente elevadas de sorbitol que llevan a la destrucción del pericito (Amano, 2002). Cantidades pequeñas de sorbitol son oxidadas lentamente a fructosa, lo que trae dos consecuencias, la disminución del ratio NADH/NAD<sup>+</sup> que trae como consecuencia la inhibición de la gliceraldehído 3- fosfato deshidrogenasa (GAPDH) y por tanto la acumulación de metabolitos provenientes de la glucosa que llevan al incremento de AGEs; y el aumento en precursores de la vía de la hexosamina. La formación de sorbitol disminuye los niveles de NADPH lo que incrementa el estrés oxidativo.

La formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) conlleva a una serie de eventos muy complejos que terminan por alterar la microvasculatura (Ramasamy, 2005). Los AGEs son reconocidos por sus correspondientes RAGE

localizados en la membrana celular de células endoteliales, desencadenando una serie de reacciones complejas que se interrelacionan mutuamente. Entre ellas se encuentran, la inactivación de la NO sintasa, disminuyendo la disponibilidad de NO; y la activación de la MAP kinasa  $3p\beta$  y el aumento de ROS, que conllevan a la activación de factores nucleares de transcripción y por tanto a la transcripción incrementada de endotelina 1, VCAM-1, VEGF y  $TNF\alpha$ , entre otras (Goldin, 2006)

Los AGEs pueden alterar la función normal del colágeno tipo I y IV, modificando la formación correcta de la membrana basal de la vasculatura y la adhesión de las células endoteliales a la misma. En este sentido, los AGEs forman entrecruzamientos con las moléculas de colágeno, los cuales se unen a la kinina y estos a su vez a la laminina. (Goldin, 2006).

La activación de la proteína kinasa C (PKC) induce la expresión de VEGF (Studer, 1993) e incrementa la acumulación de proteína en la matriz extracelular, lo cual daña seriamente la función vascular. (Xu, 2008).



La vía de la hexosamina es incrementada tanto por la activación de la vía del poliol, como por la inactivación de la GAPDH. En esta vía se aumentan los niveles de N-Acetil Glucosamina 1-P (GlucNac-P) los cuales incrementan la síntesis de proteoglicanos, glucolípidos y glicoproteínas, alterando los componentes de la matriz extracelular (Schleicher, 2000).

## **2.5 HEMOGLOBINA GLICADA (GLICOSILADA): PREDICTOR EN DIABETES MELLITUS**

Varios ensayos clínicos han demostrado de forma convincente que la hiperglucemia está asociada con las complicaciones micro vasculares de la diabetes. Estos ensayos, junto con la evidencia epidemiológica, han proporcionado bases para los objetivos del tratamiento recomendados por la Asociación norteamericana de la Diabetes (ADA), la Asociación norteamericana de endocrinólogos Clínicos (AACE), y la Asociación europea para el Estudio de Adecuación de Diabetes (EASD). (Friedman N, 2004).

La diabetes es un factor de riesgo bien conocido para la enfermedad cardiovascular (ECV), y, aunque los mecanismos exactos son desconocidos, la angiopatía de disglucemia es una probable causa primaria. La hemoglobina glicada, evaluada clínicamente por la hemoglobina A1c (HbA<sub>1c</sub>), es un marcador integrado en el tiempo de la concentración promedio de glucosa en sangre que se

usa cada vez más en la detección y el tratamiento de la diabetes, y está más estrechamente relacionado con el riesgo de complicaciones que son solo medidas en los niveles episódicos de glucosa . A pesar de la utilidad clínica de la HbA<sub>1c</sub> , varios ensayos aleatorios recientes de intensa HbA<sub>1c</sub> bajando entre los diabéticos de alto riesgo no han demostrado un menor riesgo de eventos macrovasculares. (Vacante, 2011).

La asociación entre disglucemia y el riesgo de enfermedad cardiovascular puede comenzar en los niveles que son sólo moderadamente elevados, muy por debajo del umbral de la glucosa para la diabetes. La mayoría de los estudios llevados a cabo entre personas sin diabetes han incluido participantes con HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  6,5%, de los umbrales establecidos para el diagnóstico de diabetes por la Asociación Americana de la Diabetes y por la Organización mundial de la salud. (Pai JK, Cahill LE, Hu FB, Rexrode KM, Manson JE, Rimm EB, 2013).

Ahora bien, las mediciones frecuentes de la glucemia proporcionan una valiosa información de los niveles plasmáticos a lo largo del día; mientras que la determinación de los niveles plasmáticos de la hemoglobina glicada permiten conocer el control metabólico del paciente a largo plazo (3 últimos meses). Es por esto se debería tener en cuenta estos dos valores para una adecuada y

complementaria valoración de la glucosa en los pacientes valorados. (Ching-Ju Chiu, 2010)

## **2.6. VIDEOSCOPIA PUPILAR**

En esta última década se han desarrollado varias técnicas para conocer el funcionamiento del sistema autonómico en la diabetes, entre estos tenemos las pruebas neurocardiológicas y las que miden la función pupilar. Desde 1990, se han desarrollado en Alemania los primeros estudios sobre la videopupilografía con una cámara infrarroja acoplada a un sistema computarizado que permite obtener una información precisa sobre todos los parámetros pupilares. Posteriormente, varios autores han estudiado el comportamiento de la función pupilar en la diabetes mellitus. (Straub,1992).

## **2.7. CÁMARA RETINAL**

La fotografía del fondo de ojo se ha empleado como ayuda clínica en la documentación de las enfermedades retinales. Las cámaras, las películas, las técnicas estereoscópicas y de angiografía fluoresceínica han mejorado hasta jugar un papel importante en el diagnóstico de la retinopatía diabética. Las cámaras

retinales actuales proporcionan usualmente excelentes fotografías si se manejan de forma correcta por profesionales capacitados.

Las imágenes fotográficas proporcionan datos permanentes de gran valor para documentar y comparar la severidad, el progreso, y los efectos del tratamiento en el curso de la enfermedad.

La fotografía del fondo de ojo es una técnica más sensible que el exámen clínico, excepto en la valoración del engrosamiento retinal y del desprendimiento o tracción del vítreo posterior. Permite detectar detalles de la enfermedad que pudiera pasar inadvertidos. La valoración oftalmoscópica es casi siempre acorde con los hallazgos fotográficos en los cambios más severos, pero puede haber discrepancia entre ambas en estadios precoces con cambios mínimos, pues algunos microaneurismas se observan fotográficamente y pasan inadvertidas oftalmoscópicamente. (Moss,1985).

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Describir la asociación entre neuropatía autonómica pupilar y retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2.

### **3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Establecer la frecuencia de las respuestas pupilares y los hallazgos retinales en pacientes diabéticos tipo 2.

Evaluar si existe asociación entre las respuestas pupilares y los hallazgos retinales en pacientes diabéticos tipo 2.

Determinar la asociación entre HbA1c, las respuestas pupilares y los hallazgos retinales en pacientes diabéticos Tipo 2.

## **4. MATERIALES Y METODOS**

### **4.1. TIPO DE INVESTIGACION**

Estudio observacional analítico.

### **4.2. POBLACION**

Pacientes diabéticos tipo 2 y No diabéticos.

### **4.3 MUESTRA POBLACIONAL**

En este estudio se incluyeron 76 pacientes, de los cuales 46 pacientes fueron diabéticos tipo 2 y 30 pacientes sanos (no diabéticos) de género femenino o masculino, con edades mayores de 40 años. Los pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2 fueron seleccionados en DEXA DIAB I.P.S., fundación colombiana de diabetes, instituto de investigación endocrinología prevención metabólica “ENDOCARE” y clínica de La Salle de la ciudad de Bogotá.

#### **4.3.1 CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, en un periodo de 9 meses, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

#### **4.4. CRITERIOS DE INCLUSION**

Para el grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2, mayores de 40 años, cualquier género o raza y ocupación.

Para el grupo de no diabéticos, mayores de 40 años, cualquier género o raza y ocupación.

#### **4.5. CRITERIOS DE EXCLUSION**

Opacidad de medios

Pacientes Post-QX de catarata, glaucoma o cualquier cirugía con secuelas pupilares.

Síndromes pupilares

Lesiones congénitas de Iris

Colobomas de iris

Trauma ocular

Pacientes que estén bajo tratamiento de quimioterapia o radioterapia.

Pacientes con HTA sin tratamiento en los últimos 5 años.

Enfermedad cerebro vascular (ECV) no controlada

Alteraciones del tallo cerebral

## **4.6. TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS**

### **4.6.1 MARCO LEGAL**

Todos los sujetos firmaron el consentimiento informado antes de entrar al estudio (Anexo 1), a cada paciente se le realizó historia clínica general y ocular (Anexo 2) y archivo de video para la respuesta pupilar y archivo fotográfico para el fondo de ojo, incluyendo el examen paraclínico de Hemoglobina glicada (glicosilada, HbA1c)

### **4.6.2 BASE DE DATOS**

Los datos se ingresaron en una hoja de cálculo de considerando cada una de las variables a estudiar de acuerdo al plan de análisis (anexo 3).

## **4.7. PROCEDIMIENTOS Y TECNICAS A EMPLEAR**

Los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 fueron remitidos del instituto médico DEXA-DIAB I.P.S, Federación Colombiana de Diabetes e Instituto de investigación en endocrinología y prevención metabólica “ENDOCARE”; instituciones de salud de la ciudad de Bogotá D.C.



Cada paciente adjuntó la orden de remisión y los exámenes paraclínicos requeridos (Hemoglobina glicada HbA1c, glicemia basal), los cuales no debían tener una antigüedad mayor de 3 meses.

Una vez recolectados los exámenes paraclínicos previamente solicitados, se trasladó el paciente a la unidad de telemedicina de la facultad de ciencias de la salud de la universidad de La Salle donde se diligenció el consentimiento informado (Anexo 1) explicando de forma clara y concisa el procedimiento y objetivo del examen a realizar. Seguidamente se realizó el diligenciamiento de la correspondiente historia clínica según el formato creado para el estudio (Anexo 2) a continuación se procedió a realizar videoscopias pupilares y cámara retinal -drs.

La videoscopia pupilar consiste en la obtención de video bajo sistema de biomicroscopio (lámpara de hendidura), con monitoreo de tiempo para estimulación lumínica en forma alternante luz- oscuridad. Los datos a valorar fueron diámetro de la pupila y velocidad de reacción pupilar, para lo cual se tiene en cuenta que el valor de referencia en diámetro pupilar para adultos sanos es de 3,8 mm - 4,2 mm, y para pacientes diabéticos es de 3,2 mm – 3,3 mm (Karavanaki, 1994). Así mismo, la velocidad de reacción pupilar es 3,32 mm<sup>2</sup>/s en pacientes diabéticos y 3,73 mm<sup>2</sup>/s en pacientes sanos (Toledo, 2002).

Para la medición de velocidad pupilar, se realizó en el sistema de lámpara de hendidura adaptado con cámara de video de alta resolución y grabación con un intervalo de tiempo de 10s para adaptación luz- oscuridad en un lapso de 1 min para cada ojo; el paciente se encontraba sentado, debidamente apoyado en fretonera y mentonera del equipo. El examinador controló la entrada de luz con una tela de color negro cubriendo completamente la cabeza del paciente y la lámpara de hendidura, para así poder minimizar la cantidad de luz que ingresa al sistema. Las imágenes y filmaciones obtenidas fueron archivadas para un posterior análisis video gráfico. En cada caso el video fue detenido cada 15 s en un lapso de 1 min para determinar el área y posteriormente el diámetro para así realizar el cálculo de la velocidad de respuesta pupilar en cada intervalo de tiempo en mm/s. De los cuatro valores de velocidad, se tomó el promedio para reportarse como velocidad de respuesta pupilar para cada paciente

En el estudio de retina bajo cámara retinal- drs, se tomaron 4 fotografías de retina, 2 de cada ojo, y se eligió 1 fotografía de cada uno, que cumpliera con la mejor calidad óptica y fotográfica para su posterior análisis. El mismo procedimiento se realizó a los pacientes no diabéticos.

Aquellos pacientes que presentaron pupila miótica (pupilas con un diámetro menor a 2.5 mm) lo cual impedía una adecuada valoración retinal por la cantidad elevada de artefactos, fueron dilatados aplicando 1 gota de tropicamida. A los 20 minutos fueron trasladados a la cámara retinal drs en donde se realizaron las respectivas fotografías.

#### 4.8. VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDIDA	CATEGORIZACIÓN
<b>EDAD</b>	Lapso de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el periodo que se estima la existencia de una persona.	Años cumplidos	Cuantitativa Intervalo	Numérica Escala Ordinal
<b>GENERO</b>	Pertenencia a las características de hombre o mujer	Femenino Masculino	Cualitativa dicotómica	Femenino Masculino
<b>TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD</b>	Tiempo trascurrido desde el diagnóstico de diabetes.	Diagnóstico nuevo. definido por los criterios del <i>ETDS</i>	Cualitativa ordinal	Menor a 5 años De 5 a 10 años Mayor a 10 años
<b>HbA1C</b>	Es el nivel promedio de glucosa en sangre	Porcentaje de Glucosa	Cuantitativa Razón	Valor de referencia 5,3 - 6,4 %
<b>HALLAZGO RETINAL ASOCIADO A RD</b>	Signos fundoscópicos asociados a alteraciones retinales y vasculares en Retinopatía Diabética	Exudados Hemorragias Neovascularización Edema	Cualitativa Nominal politómica	Ausencia de hallazgo Hallazgos: Exudados Hemorragias Neovascularización Edema
<b>DIAMETRO PUPILAR AO</b>	Tamaño pupilar medido en milímetros	mm	Cuantitativa Razón	Numérica Valor de referencia: No diabéticos 3,5 – 4,1 mm Diabéticos: 3,2 – 3,7 mm
<b>VELOCIDAD DE REACCION PUPILAR AO</b>	Tiempo de reacción pupilar medido en área por tiempo (mm/s)	mm/ s	Cuantitativa Razón	Numérica Valor de referencia 3,73 mm <sup>2</sup> /s.

#### **4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó una descripción estadística por pacientes en el grupo de diabéticos tipo 2 y no diabéticos (sanos) para las variables demográficas y las variables clínicas como el diámetro, velocidad de reacción pupilar, Hb1aC, hallazgos fundoscópicos y tiempo de evolución, teniendo en cuenta la media y desviación estándar, o mediana y/o promedio, de acuerdo a la definición de la variable, por paciente y por grupo; se utilizaron tablas de frecuencia para las variables nominales y medidas de tendencia central (promedios + desviación estándar) para las variables numéricas. Para estimar la normalidad de los datos se utilizó el test de Shapiro-Wilk en distribuciones normales, mediante el programa SPSS versión 21.0.0. En la comparación de diferencias entre los grupos se utilizó t student para datos cuantitativos y Wilcoxon para estimaciones no paramétricas. Para el cálculo de la prevalencia de neuropatía pupilar autonómica y retinopatía diabética, se calculó la razón de prevalencia (RP) teniendo en cuenta los valores medios de velocidad, diámetro y hemoglobina, con un error alfa de 0,05%.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. DISTRIBUCION POR EDAD

Los resultados de este estudio revelan que el promedio de la edad estudiada en pacientes diabéticos fue de 63,41 años (D.E. 7,86). La edad mínima incluida fue de 50 años y la máxima de 77 años. La media de la edad estudiada en pacientes no diabéticos (sanos) fue de 55,63 años (DE 5,88) .La edad mínima incluida fue de 43 años y la máxima de 78 años.

En la tabla y figura No. 1 se presentan los resultados según edad con distribución en frecuencias y porcentajes, en donde se observa que la mayor proporción de edad corresponde a los 51 y 60 años.

Grupos de edad(Años)	Porcentaje	Frecuencia
40-50	5,26	4
51-60	51,32	39
61-70	30,26	23
71-80	11,84	9
Mas de 81	1,32	1
<b>Total</b>	100,00	76

*Tabla No. 1: Distribución según grupos de edad*

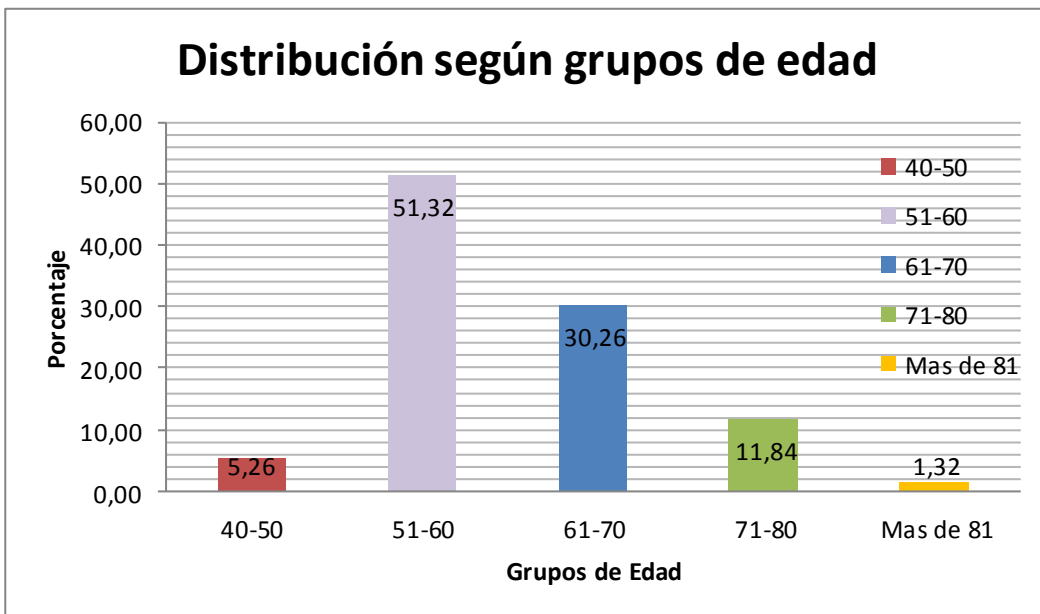


Figura No.1: Distribución según grupo de edad

## 5.2. DISTRIBUCION SEGÚN GÉNERO

La muestra del grupo de los pacientes diabéticos tipo 2 de un total de 46 participantes, 27 de ellos fueron de género femenino, lo cual equivale al 59%, y 19 participantes de género masculino que equivalen a un 41%.

La muestra del grupo de los pacientes no diabéticos, correspondiente a 30 participantes, revela un 70% de mujeres, es decir 21 participantes de género femenino, y 9 participantes de género masculino (30%).

### **5.3. TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD**

De acuerdo con los criterios de clasificación de la *EarlyTreatmentDiabeticRetinopathyStudy/ETDRS*, el tiempo de evolución de la diabetes se puede clasificar en 3 intervalos: De 1 a 5 años, de 5 a 10 años y mayor a 10 años.

Según los resultados se encontró que el 36,95% de los pacientes diabéticos del estudio, presentó un tiempo de evolución de menor de 5 años, mientras que el 28,26% entre 6 y 10 años y el 34,78% mayor a 10 años. Los resultados se muestran en la Tabla No. 2 y figura No.3.

### **5.4. DISTRIBUCION SEGÚN VALOR DE HEMOGLOBINA GLICADA (GLICOSILADA) HbA1c**

Al realizar la prueba de normalidad con el test de Shapiro – Wilk para los datos de HbA1c de pacientes diabéticos (n=46), se encontró no normalidad de los datos, con valores extremos entre 5,6% y 14,4%, siendo el valor de la mediana representativo en 7,45 % con una DE= 1,888.

Al realizar la prueba de normalidad para los datos de HbA1c de pacientes sanos (n= 30), se encontró no normalidad de los datos, con valores extremos entre 5,4% y 7,9%, siendo el valor de la mediana representativo en 6,07 % con una DE= 0,539.



HbA1C	Sanos	Diabéticos
<b>Mínimo</b>	5,40	5,60
<b>Mediana</b>	6,07	7,45
<b>Máximo</b>	7,90	14,40

*Tabla No.2: Valores de HbA1c*

Para establecer si existen diferencias significativas entre los valores de HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2 en comparación con los pacientes sanos (no diabéticos), se realizó la prueba t de student. Los resultados revelan que para una IC del 95% se obtiene un valor  $p < 0,00000230$  demostrando así significancia estadística entre las medias de HbA1c de pacientes diabéticos tipo 2 y sanos, y de esta manera se puede afirmar que los valores de HbA1c es mayor en el grupo de pacientes diabéticos.

## **5.5 HALLAZGOS PUPILARES**

### **5.5.1. Diámetro Pupilar**

Al realizar la prueba de normalidad con el test de shapiro- Wilk para los pacientes diabéticos,  $n= 46$  se encontró para el diámetro pupilar una media de 3,2 mm con una DE 0,572,  $p= 0,01$  lo que permite observar un comportamiento de normalidad de los datos.

En los pacientes diabéticos, se encontró un diámetro pupilar con un tamaño medio de 3,3 mm (D.E. 0,60), con un valor mínimo de 2,0 mm y uno máximo de 4,9 mm.

VALOR NUMÉRICO MEDIAS	TAMAÑO PUPILAR EN MILIMETROS
Minimo	2,0
Media	3,2
Máximo	4,9

Tabla No.3: Valores medios de diámetros pupilares en pacientes diabéticos

Al realizar la prueba de normalidad con el test de Shapiro-Wilk para los pacientes sanos (no diabéticos)  $n= 30$  se encontró para el diámetro pupilar una media de 3,5 mm con una  $DE= 0,520$ ;  $p= 0,01$ . Lo anterior representa normalidad en los datos.

En los pacientes sanos, en AO se encontró un diámetro pupilar con un tamaño medio de 3,5 mm (D.E. 0,52), con un valor mínimo de 2,2 mm y uno máximo de 4,5mm.

VALOR NUMÉRICO MEDIAS	TAMAÑO PUPILAR EN MILIMETROS
Minimo	2,2
Media	3,5
Máximo	4,5

Tabla No. 4: Valores medios de diámetros pupilares en pacientes sanos

Para determinar la diferencia de diámetros pupilares entre la población diabética y sana (no diabética) se utilizó el estadístico t de student con los siguientes resultados:

Mediante el estadístico de prueba t student que determina la diferencia entre las medias de las muestras, se analizó la media de diámetro pupilar obteniéndose un diámetro pupilar medio para la población sana de 3,5 mm y 3,2 mm para la población diabética, señalando que hay diferencias significativas entre las dos muestras con un valor  $p \leq 0,060$ , lo cual demuestra que en la población de diabéticos el diámetro pupilar es menor que en la población de sanos (no diabéticos).

Grupos	Diámetro AO (mm)	T student: Valor P
Diabéticos	3,2	0,060
No diabéticos	3,5	

Tabla No.5: Comparación de medias de diámetro pupilar

### 5.5.2. Velocidad Pupilar

Al realizar la prueba de normalidad con el test de Spearman para los pacientes diabéticos,  $n= 46$  se encontró para la velocidad pupilar una mediana de 0,598 mm/s con una DE 0,277 y un valor  $p < 0,01$ , lo que permite observar un comportamiento no normal de los datos, con un valor mínimo de 0,155 mm/s y uno máximo de 1,551 mm/s.

VALOR NUMÉRICO MEDIAS	VELOCIDAD PUPILAR EN (mm/s)
<b>Mínimo</b>	0,155
<b>Mediana</b>	0,598
<b>Máximo</b>	1,551

Tabla No. 6: Valores medios de velocidad pupilar en pacientes diabéticos

Al realizar la prueba de normalidad con el test de Spearman para los pacientes sanos (no diabéticos)  $n= 30$  se encontró para la velocidad pupilar una mediana de 0,814 mm/s con una DE= 0,353 y un valor  $p < 0,10$  observando una distribución no normal de los datos, con un valor mínimo de 0,179 mm/s y uno máximo de 1,756 mm/s.

VALOR NUMÉRICO MEDIAS	VELOCIDAD PUPILAR mm/S
<b>Minimo</b>	0,179
<b>Mediana</b>	0,814
<b>Máximo</b>	1,756

*Tabla No.7: Valores medios de velocidad pupilar en pacientes sanos*

Mediante el estadístico de prueba t student que determina la diferencia entre las medianas de las muestras, se analizó la media de velocidad pupilar obteniéndose una velocidad pupilar media para la población sana de 0,814 mm/s y 0,598 mm/s para la población diabética, señalando que hay diferencias significativas entre las dos muestras con un valor  $p \leq 0,00063$  lo cual demuestra que en la población de diabéticos la velocidad pupilar es menor que en la población de sanos (no diabéticos).

Pacientes	Velocidad pupilar AO mm/s	Prueba t student Valor P
Diabéticos	0,598	0,00063
Sanos	0,814	

*Tabla No. 8: Comparación de diferencias en velocidad entre grupos*

## 5.6. HALLAZGOS FUNDOSCOPICOS RETINALES

Al realizar la valoración de fondo de ojo bajo cámara retinal en los pacientes no diabéticos, no hubo hallazgos fundoscópicos asociados a alteraciones relacionadas con retinopatía diabética; por lo tanto el análisis estadístico de los hallazgos retinales se llevó a cabo únicamente en la población de pacientes diabéticos tipo 2.

Los signos fundoscópicos encontrados en los 46 pacientes diabéticos tipo 2 se describen de forma independiente en cuanto a cada hallazgo retinal.

HALLAZGOS FUNDOSCOPICOS	Frecuencia	Porcentaje%
EDEMA MACULAR	3	6,52
HEMORRAGIAS	27	58,70
EXUDADOS	31	67,39
NEOVASCULARIZACION	36	78,26

*Tabla No.9: Hallazgos fundoscopicos en pacientes diabéticos.*

De esta manera, se puede observar en la tabla No.6 y Gráfico No.4, que el signo de mayor frecuencia es la neovascularización retinal y el de menor frecuencia es el edema macular. En los 46 pacientes diabéticos, el signo fundoscópico más frecuente es la Neovascularización, con una presencia del 78,26%, seguido de los exudados (67,39%) y las hemorragias (58,70%).

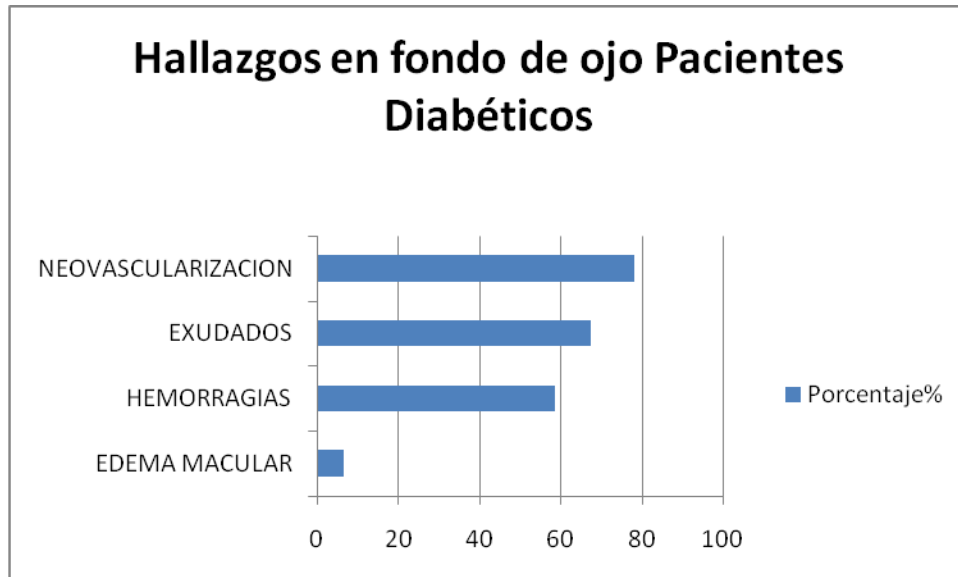


Figura No. 2: Hallazgos fundoscópicos en pacientes diabéticos.

#### 5.7. Tiempo de evolución de la enfermedad vs hallazgos pupilares

De acuerdo con el tiempo de evolución de la enfermedad, se presentan los resultados relacionados con hallazgos pupilares o hallazgos retinales. Los resultados expresados en la Tabla No. 3, describen los hallazgos pupilares en cuanto a diámetro y velocidad de reacción pupilar, observándose que a mayor tiempo de evolución de la enfermedad se encuentra una disminución del diámetro y de la velocidad de respuesta pupilar.

En los pacientes diabéticos con un tiempo de evolución de la enfermedad de 1 a 5 años, se encontró una media en el diámetro pupilar de 3,60 mm (D.E 0,617); en los pacientes de 6 a 10 años se encontró una media en el diámetro pupilar de 3,16 mm (D.E.0,42 ) y en los pacientes de un tiempo de evolución mayor a 10 años, una media en el diámetro pupilar de 2,93 mm (D.E.0,411).

Tabla No 10: Distribución de hallazgos pupilares según tiempo de evolución de la enfermedad

TIEMPO (t) DE EVOLUCION (años)	FRECUENCIA	PORCENTAJE %	DIÁMETRO PUPILAR (mm)	VELOCIDAD PUPILAR (mm/s)
$t \leq 5$	17	36,95	3,60 (D.E. 0,617)	0,656 (D.E. 0,20)
$5 < t \leq 10$	13	28,26	3,16 (D.E. 0,42)	0,560 (D.E. 0,39)
$t > 10$	16	34,78	2,93 (D.E. 0,411)	0,331 (D.E. 0,08)
<b>Total</b>	46	100		

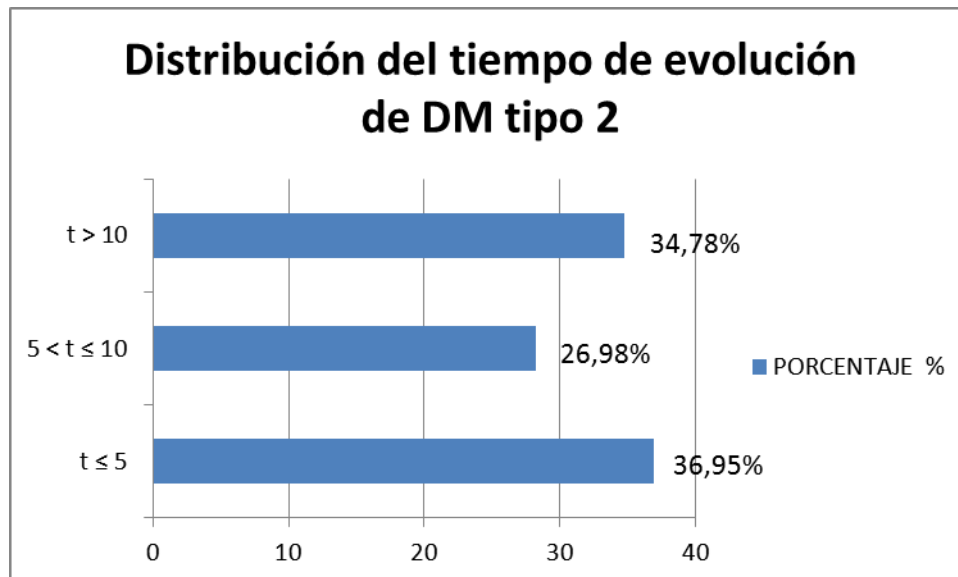


Figura N.3 Distribución del tiempo de evolución de DM tipo 2 y hallazgos pupilares

## 5.8. Tiempo de evolución de la enfermedad vs hallazgos retinales

En la tabla No. 4, se observan los hallazgos retinales de acuerdo al tiempo de evolución de la diabetes. Se puede observar que el porcentaje de todos los signos retinales tiende a aumentar a medida que aumenta el tiempo de evolución de la enfermedad, encontrándose que el signo fundoscópico predominante es la neovascularización y el de menor frecuencia es el edema macular.

TIEMPO (t) DE EVOLUCION (años)	EXUDADOS		HEMORRAGIAS		NEOVASCULARIZACIÓN		EDEMA MACULAR	
	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%
t ≤ 5	10	32,26	7	25,00	9	25,00	1	33,33
5 < t ≤ 10	9	29,03	8	28,57	12	33,33	0	0,00
t > 10	12	38,71	13	46,43	15	41,67	2	66,67
TOTAL	31	100	28	100	36	100	3	100

Tabla No.11: Distribución de hallazgos retinales en pacientes diabéticos

## 5.9. ASOCIACIÓN ENTRE RESPUESTAS PUPILARES Y HALLAZGOS RETINALES EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

Las variables de desenlace determinan factores de asociación entre diabetes tipo 2 y la presencia de neuropatía autonómica pupilar y retinopatía diabética, son las



respuestas pupilares y los hallazgos en el fondo de ojo. Para determinar la normalidad de los datos entre los pacientes diabéticos y sanos (no diabéticos) se

realizó la prueba de shapiro -wilk dando como resultado normalidad en los datos (P= 0,01 para ambas poblaciones).

Para el análisis de los resultados referentes a las respuestas pupilares y su asociación con los cambios fundoscópicos, se analizaron los grupos individualmente, siendo los cambios fundoscópicos un hallazgo únicamente del grupo de pacientes diabéticos. De esta manera, el análisis realizado corresponde a cada uno de los signos fundoscópicos encontrados, relacionados con los diámetros de pupila y velocidades respectivamente, en los pacientes diabéticos.

### **5.9.1. Comparación del diámetro pupilar con los hallazgos en retina en pacientes diabéticos tipo 2**

De acuerdo con los resultados obtenidos, el diámetro medio de la pupila de los pacientes diabéticos es de 3,2mm.

#### **5.9.1.1. Diámetro pupilar vs Exudados Retinales**

Los resultados revelan que se encontraron 13 pacientes diabéticos con exudados en pupilas con diámetros menores a 3,2 mm, siendo este valor considerado el tamaño medio, y 13 pacientes con exudados en pupilas de diámetro mayor a 3.2mm. De esta manera para un intervalo de confianza del 95%, con un error alfa de 0,05, la prevalencia de los exudados en pupilas de diámetros menores a 3,2

mm es de 56% (13/23), presentándose en forma idéntica la prevalencia para pacientes diabéticos con pupilas mayores a 3,2mm. De esta manera la razón de prevalencia de los exudados de acuerdo con el diámetro pupilar es de 1,0 (RP=0,56/0,56); lo cual demuestra que no hay asociación entre el diámetro pupilar y la presencia de exudados.

#### **5.9.1.2. Diámetro pupilar vs Hemorragias Retinales**

Los resultados revelan que se encontraron 14 pacientes diabéticos con hemorragias retinales en pupilas con diámetros menores a 3,2 mm, siendo este valor considerado el tamaño medio, y 11 pacientes con hemorragias retinales en pupilas de diámetro mayor a 3.2 mm. De esta manera para un intervalo de confianza del 95%, con un error alfa de 0,05, la prevalencia de hemorragias retinales en pupilas de diámetros menores a 3,2 mm es de 60,87% (14/23). De igual manera para un IC del 95% con un error alfa de 0,05 la prevalencia de hemorragias retinales en pupilas mayores a 3,2 mm es de 47,82% (11/23).

Es así como la razón de prevalencia de las hemorragias retinales de acuerdo con el diámetro pupilar es de 1,27 (95% IC: 0,74 – 2,18) (RP=0,60/0,47); lo cual nos demuestra que hay asociación entre el diámetro pupilar y la presencia de hemorragias retinales pero sin significancia estadística.

### **5.9.1.3. Diámetro pupilar vs Neo vascularización Retinal**

Los resultados revelan que se encontraron 19 pacientes diabéticos con neovascularización en retina en pupilas con diámetros menores a 3,2 mm, siendo este valor considerado el tamaño medio, y 16 pacientes con neovascularización en retina en pupilas de diámetro mayor a 3.2 mm. De esta manera para un intervalo de confianza del 95%, con un error alfa de 0,05, la prevalencia de neovascularización retinal en pupilas de diámetros menores a 3,2 mm es de 82,61% (19/23). De igual manera para un IC del 95% con un error alfa de 0,05 la prevalencia de neovascularización retinal en pupilas mayores a 3,2 mm es de 69,51% (16/23).

Es así como la razón de prevalencia de la neovascularización retinal dependiente del diámetro pupilar menor a 3,2 mm es de 1,19; es decir hay asociación entre el diámetro pupilar y la neovascularización retinal (95% IC: 0,85-1,65), pero no es estadísticamente significativo. Éstos resultados revelan que existe una prevalencia de neovascularización retinal en pacientes diabéticos del 76% (35/46), siendo este valor clínica y estadísticamente significativo.

### **5.9.1.4. Diámetro pupilar vs Edema Macular**

Los resultados revelan que se encontró 1 paciente diabético con edema macular en retina en pupila con diámetro menor a 3,2 mm, siendo este valor considerado el tamaño medio, y 2 pacientes con edema macular en retina en pupilas de diámetro mayor a 3.2 mm. De esta manera para un intervalo de confianza del 95%, con un

error alfa de 0,05, la prevalencia de edema macular retinal en pupilas de diámetros menores a 3,2 mm es de 4,35% (1/23). De igual manera para un IC del 95% con un error alfa de 0,05 la prevalencia de edema macular retinal en pupilas mayores a 3,2 mm es de 8,6% (2/23). Es así como la razón de prevalencia del edema macular retinal dependiente del diámetro pupilar menor a 3,2 mm es de 0,50; es decir no hay asociación entre el diámetro pupilar y el edema macular retinal (95% CI : 0,05-5,14). Los resultados revelan que existe una prevalencia de edema macular retinal en pacientes diabéticos del 6,5% (3/46), siendo este valor clínica y estadísticamente no significativo.

### **5.9.2. Comparación de la velocidad de respuesta pupilar con los hallazgos en retina en pacientes diabéticos tipo 2**

De acuerdo con los resultados obtenidos, la velocidad pupilar de AO en pacientes diabéticos se encontró una media de 0,512 mm/s. De esta manera, el punto base de comparación para determinar el grado de asociación entre los hallazgos fundoscópicos serán velocidades superiores o inferiores a 0,512 mm/s

#### **5.9.2.1. Velocidad pupilar Vs Exudados Retinales**

Los resultados revelan que se encontraron 19 pacientes con exudados retinales en pupilas con velocidades menores a 0,598 mm/s, y 5 pacientes con exudados retinales en pupilas con velocidades mayores a 0,598 mm/s. De esta manera para un intervalo de confianza del 95%, con un error alfa de 0,05, la prevalencia de exudados retinales en pupilas con velocidades menores a 0,598mm/s es de 86,36% (19/22), hallazgo que resulta ser estadísticamente significativo.

De igual manera para un IC del 95% con un error alfa de 0,05 la prevalencia de exudados retinales en pupilas mayores a 0,598mm/s es de 20,83% (5/24). Es así como la razón de prevalencia de exudados retinales dependiente de la velocidad pupilar menor a 0,598 mm/s es de 4,15; es decir hay asociación entre la velocidad pupilar menor a 0,598mm/s y los exudados retinales (95% IC: 0,39- 0,82) y es estadísticamente significativo.

### **5.9.2.2.Velocidad Pupilar Vs Hemorragia Retinal**

Los resultados revelan que se encontraron 22 pacientes con hemorragias retinales en pupilas con velocidades menores a 0,598 mm/s, y 5 pacientes con hemorragias retinales en pupilas con velocidades mayores a 0,598 mm/s. De esta manera para un intervalo de confianza del 95%, con un error alfa de 0,05, la prevalencia de hemorragias retinales en pupilas con velocidades menores a 0,598 mm/s es de 75,86% (22/29), hallazgo que resulta ser estadísticamente significativo.

De igual manera para un IC del 95% con un error alfa de 0,05 la prevalencia de hemorragias retinales en pupilas con velocidad mayor a 0,598 mm/s es de 29,41% (5/17). Es así como la razón de prevalencia de hemorragias retinales dependiente de la velocidad pupilar mayor a 0,598 mm/s es de 2,58; es decir hay asociación entre la velocidad pupilar menor a 0,598 mm/s y las hemorragias retinales (95% IC : 0,29- 0,73) y es estadísticamente significativo. Los resultados revelan que existe una prevalencia de hemorragias retinales en pacientes diabéticos del 58,69% (27/46) independientemente de la velocidad pupilar.

### **5.9.2.3. Velocidad pupilar Vs Neovascularización Retinal**

Los resultados revelan que se encontraron 26 pacientes con neovascularización retinal en pupilas con velocidades menores a 0,598 mm/s, y 7 pacientes con neovascularización retinal en pupilas con velocidades mayores a 0,598 mm/s. De esta manera para un intervalo de confianza del 95%, con un error alfa de 0,05, la prevalencia de neovascularización retinal en pupilas con velocidades menores a 0,598mm/s es de 92,85% (26/28), hallazgo que resulta ser estadísticamente significativo .

De igual manera para un IC del 95% con un error alfa de 0,05 la prevalencia de neovascularización retinal en pupilas con velocidad mayor a 0,598mm/s es de 38,88% (7/18). Es así como la razón de prevalencia de neovascularización retinal dependiente de la velocidad pupilar menor a 0,598 mm/s es de 2,38; es decir hay asociación entre la velocidad pupilar menor a 0,598mm/s y la neovascularización retinal (95% IC: 0,28- 0,75) y es estadísticamente significativo.

Los resultados revelan que existe una prevalencia de neovascularización retinal en pacientes diabéticos del 71,73% (33/46) independientemente de la velocidad pupilar.

### **5.9.2.4. Velocidad pupilar Vs Edema Macular**

Los resultados revelan que se encontraron 3 pacientes diabéticos con edema macular en pupila con velocidad menor a 0,598 mm/s, y ningún paciente con edema macular en pupilas con velocidad mayor a 0,598 mm/s. De esta manera para un intervalo de confianza del 95%, con un error alfa de 0,05, la prevalencia de edema macular en pupilas de velocidades menores a 0,598 mm/s es de 10,71% (3/28). Estos resultados indican que no hay asociación entre la velocidad

pupilar y la presencia de edema macular y la prevalencia de edema macular en pacientes diabéticos es de 6,5%. (3/46).

RESPUESTAS PUPILARES	HALLAZGOS RETINALES			
	EXUDADOS	HEMORRAGIAS	NEOVASCULARIZACIÓN	EDEMA
<b>DIAMETRO &lt;3,2 mm</b>	RP= 1,0 95% IC: 0,92-1,14	RP= 1,27 95% IC: 0,74 – 2,18	RP= 1,19 95% IC: 0,85 – 1,65	RP= 0,50 95% IC: 0,05 – 5,14
<b>VELOCIDAD &lt; 0,598 mm/s</b>	RP= 4,15 95% IC: 0,39 – 0,82	RP= 2,58 95% IC: 0,29 – 0,73	RP= 2,38 95% IC: 0,28– 0,75	RP= NA*

*Tabla No.12: Razones de Prevalencia de los hallazgos fundoscópicos asociados a la neuropatía autonómica pupilar en pacientes diabéticos. \* NA: No aplica*

## 5.10 ASOCIACIÓN ENTRE HbA1c Y RESPUESTAS PUPILARES EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

Para determinar la asociación entre HbA1c y respuestas pupilares se tiene en cuenta el valor de referencia para HbA1c reportada en la literatura de 6,5% (AAD, 2010).

### **5.10.1. Diámetro pupilar Vs Hemoglobina glicada (glicosilada, Hb1Ac)**

Los resultados revelan que se encontraron 15 pacientes con HbA1c mayor a 6,5% y diámetro pupilar menor  $\leq 3,2$  mm, en pacientes diabéticos; así mismo, se encontraron 5 pacientes con HbA1c menores a 6,5% y diámetros pupilares menores a 3,2 mm. De esta manera, con un error alfa de 0,05, la prevalencia de pupilas menores a 3,2 mm en pacientes con HbA1c mayor a 6,5% es de 42,85% (15/35), y para HbA1c inferiores a 6,5% una prevalencia del 45,45% (5/11). Según lo anterior la razón de la prevalencia de pupilas de diámetro pequeño (3,2 mm) en

HbA1c superiores a 6,5%, es de 0,96 (0,43/0,45), lo cual demuestra asociación entre estos dos factores, pero sin significancia estadística (95%: IC 0,79 – 1,92).

### **5.10.2. Velocidad pupilar Vs Hemoglobina glicada (glicosilada, HbA1c)**

Los resultados revelan que se encontraron 24 pacientes con HbA1c mayor a 6,5% y velocidad pupilar menor  $\leq 0,598$  mm/s, en pacientes diabéticos; así mismo, se encontró 1 paciente con HbA1c menores a 6,5% y velocidades pupilares menores a 0,598 mm/s. De esta manera, con un error alfa de 0,05, la prevalencia de pupilas menores a 0,598 mm/s en pacientes con HbA1c mayor a 6,5% es de 54,54% (24/44), y para HbA1c inferiores a 6,5% se encontró 1 paciente lo que representa una prevalencia del 50% (1/2). Según lo anterior la razón de la prevalencia de pupilas de velocidades menores a 0,598 mm/s en HbA1c superiores a 6,5%, es de 1,09 (0,55/0,50). IC:0,40 – 0,49.



HEMOGLOBINA GLICADA	RESPUESTAS PUPILARES	
	DIÁMETRO < 3,2 mm	VELOCIDAD <0,598 mm/s
HbA1c > 6,5%	RP= 0,96 95% IC:0,79 – 1,92	RP= 1,09 95% IC: -0,40 – 0,49

Tabla No. 13: Razones de Prevalencia de los hallazgos pupilares asociados a Hb1Ac

## 5.11. ASOCIACION ENTRE LOS VALORES DE HbA1c Y HALLAZGOS RETINALES EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

### 5.11.1. HbA1c y Exudados Retinales

En el grupo de pacientes diabéticos con Hb1Ac mayores a 6,5% se encontraron 25 casos con presencia de exudados retinales. Así mismo se encontraron 6 casos de exudados en retina en pacientes diabéticos con Hb1ac menores a 6,5%

La prevalencia de los exudados retinales con Hb1Ac superiores a 6,5% es de 73.52% (25/34), y La Prevalencia de exudados retinales para Hb1Ac menores a 6,5% es de 50.00% (6/12). De esta manera la razón de prevalencia de exudados retinales con Hb1Ac mayores a 6,5% es de 1,47 (95% IC:0,81-1,99).

Lo anterior determina que hay asociación de los exudados retinales con Hb1Ac superiores a 6,5%, pero esta relación no tiene significancia estadística.

### **5.11.2. HbA1c y Hemorragias Retinales**

En el grupo de pacientes diabéticos con Hb1Ac mayores a 6,5% se encontraron 24 casos con presencia de hemorragias retinales. Así mismo se encontraron 4 casos de hemorragias en retina en pacientes diabéticos con Hb1ac menores a 6,5%

La prevalencia de las hemorragias retinales con Hb1Ac superiores a 6,5% es de 70,58% (24/34), y La Prevalencia de hemorragias retinales para Hb1Ac menores a 6,5% es de 33.33% (4/12). De esta manera la razón de prevalencia de hemorragias retinales con Hb1Ac mayores a 6,5% es de 2,12 (95% IC:1,43- 3,13).

Lo anterior determina que hay asociación de las hemorragias retinales con Hb1Ac superiores a 6,5%, y esta relación tiene significancia estadística.

### **5.11.3. HbA1c y Neovascularización**

En el grupo de pacientes diabéticos con Hb1Ac mayores a 6,5% se encontraron 30 casos con presencia de neovascularización retinal. Así mismo se encontraron 6 casos de neovascularización en retina en pacientes diabéticos con Hb1ac menores a 6,5%

La prevalencia de las neovascularización retinal con Hb1Ac superiores a 6,5% es de 88.23% (30/34), y La Prevalencia de neovascularización retinal para Hb1Ac menores a 6,5% es de 50.00% (6/12). De esta manera la razón de prevalencia de neovascularización retinal con Hb1Ac mayores a 6,5% es de 1,76 (95% IC:1,55- 1,95).

Lo anterior determina que hay asociación de la neovascularización retinal con Hb1Ac superiores a 6,5%, y esta relación tiene significancia estadística.

#### 5.11.4. HbA1c y Edema Macular

En el grupo de pacientes diabéticos con Hb1Ac mayores a 6,5% se encontró 3 caso con presencia de edema macular. Así mismo se no encontraron casos de edema macular en pacientes diabéticos con Hb1ac menores a 6,5%

La prevalencia del edema macular con Hb1Ac superiores a 6,5% es de 8,8% (3/34). Lo anterior determina que no hay asociación del edema macular con Hb1Ac superiores a 6,5%.

HEMOGLOBINA GLICADA	HALLAZGOS RETINALES			
	EXUDADOS	HEMORRAGIAS	NEOVASCULARIZACIÓN	EDEMA MACULAR
HBA1C>6.5%	RP= 1,47 95% IC:0,81- 1,99	RP= 2,12 95% IC:1,43 – 3,13	RP= 1,76 95% IC: 1,55 – 1,95	RP= N.A

*Tabla No. 14: Razones de Prevalencia de los hallazgos fundoscópicos asociados a la HB1Ac n pacientes diabéticos*

## 6. DISCUSIÓN

En este estudio la media de la edad de los pacientes diabéticos (63,4 años DE 7,86) se encuentra dentro del rango de mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (30 a 89 años) de acuerdo a los reportes encontrado por (López J, 2013).

La muestra poblacional de los pacientes diabéticos tipo 2, consistió en una distribución aproximadamente equitativa entre el porcentaje de hombres y mujeres, tal y como se observa en la gráfica No.2.

Durante muchos años, se ha controvertido sobre los efectos del buen control metabólico de la glucemia (manteniendo una glucemia lo más cercano a lo normal) en el tratamiento de las complicaciones de la diabetes. Los estudios en humanos reportaron muchos inconvenientes al determinar los niveles de glucemia varias veces al día. Es por esto que existen pruebas que pueden determinar de una manera sencilla y rápida el nivel de concentración de glucosa en los últimos 3 meses.

Es importante recordar que para el estudio de la diabetes, se evalúa el nivel de glucosa en plasma en ayuno o después de un test de tolerancia oral a la glucosa, pero un grupo de investigadores de la asociación de diabetes americana, de la asociación europea para el estudio de la diabetes y de la federación internacional de la diabetes han recomendado reemplazar el uso de este test por el de HbA1c. Ellos dicen que la diabetes tipo 2 puede ser diagnosticada con un nivel de HbA1c mayor o igual a 6,05 % sin la necesidad de tener en cuenta el valor de la glucosa basal. (Kilpatrick E, 2009). Esto tiene una relación importante en cuanto al indicador de la enfermedad en nuestro estudio.

Aunque se realizó un registro de glucosa basal de los pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos (datos no reportados), solamente se tuvo en cuenta para el análisis de resultados los valores de HbA1c en ambas poblaciones ya que sea demostrado que este valor es un mejor indicador del control glicémico del paciente en los últimos 90 días. (Selvin E,2010).

Algo importante es que los resultados muestran que hay diferencia significativa entre la media de HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2 (7,89%) con respecto al grupo de pacientes sanos (6,31). (Tabla 5).

Por lo tanto, esto indica que la HbA1c es un valor de referencia importante a tener en cuenta en el diagnóstico de diabetes tipo 2 y no solamente se puede realizar un diagnóstico de la enfermedad con un único valor de glicemia basal.

En general, cuanto más alto esté el valor de la HbA1c, mayor será el riesgo de desarrollar enfermedad ocular, cardiopatía, nefropatía y neuropatía autonómica. Si el nivel de HbA1c permanece alto por un período de tiempo largo, el riesgo de tener estos problemas es incluso mayor.

De acuerdo a los resultados reportados en la tabla No. 6 se puede anotar que la neovascularización es el hallazgo retinal más frecuente (78,26%) seguido de exudados (67,39%), hemorragias (58,70%) y el de menor frecuencia fue el edema macular con un (6,52%) lo que está en concordancia con los reportes de investigaciones anteriores en retinopatía diabética.

En este estudio, la neovascularización fue el hallazgo retinal de mayor frecuencia bajo cámara retinal, aunque es importante resaltar que los primeros signos oftalmoscópicos de la retinopatía diabética son los microaneurismas los cuales clínicamente se observan como puntos rojos redondos, con bordes lisos bien definidos, y dichos microaneurismas menores de 15 micras de diámetro no son visibles a la exploración clínica; por lo tanto estos únicamente se pueden apreciar bajo angiografía fluoresceínica y no con cámara retinal. (Klein R, 1989).

La neovascularización define a la retinopatía diabética proliferativa, ésta se produce en respuesta a la isquemia y ocurre de una forma similar al proceso de formación vascular embrionario. Los vasos se originan en los tramos venosos situados en la zona de no perfusión, y estos son capilares sin uniones estrechas entre sus células endoteliales. En los hallazgos retinales encontrados este signo fundoscópico es condición de una lesión tisular isquémica en la mayoría de diabéticos.

Observando la presencia de exudados retinales en la población diabética (según la tabla No. 6), este hallazgo se encuentra en un 67,39% dato importante, ya que en ocasiones un exudado blando es la lesión inicial e incluso la única de la retinopatía diabética. La incidencia de exudados blandos aumenta con la progresión de la enfermedad, pero disminuye cuando aparecen grandes áreas de no perfusión y arrosamiento vascular. Los exudados blandos aparecen en la mayoría de los ojos con retinopatía diabética proliferativa precoz, pero su incidencia disminuye un 50% en ojos con proliferación fibrosa y aparecen excepcionalmente en ojos con retinopatía diabética proliferativa avanzada con desprendimiento traccional de retina.(Chu HH,1980).

En cuanto a las hemorragias, se observa que se encuentran en un 58,70% del total de la población diabética a estudio, y recordando que estas se producen por ruptura de microaneurismas, capilares o vénulas y éstas se adaptan a la forma del espacio extracelular, por lo tanto, van directamente relacionadas con los microaneurismas y podría decirse que son consecuencia de ellos. Las más frecuentes son las hemorragias profundas en los pacientes diabéticos y se localizan en las capas plexiforme externa y nuclear interna. Una de las consideraciones importantes a tener en cuenta es que es muy difícil diferenciar un punto rojo hemorrágico de un microaneurisma en una fotografía de fondo de ojo, por lo que sí se puede hacer bajo angiografía retinal.

Hasta la fecha, la retinopatía diabética se identifica clínicamente por cambios que se producen a través de vasoregresión progresiva o anormalidades en la barrera sanguínea retinal. Sin embargo, se ha establecido que la retinopatía diabética involucra la neuroglia, así como los compartimientos vasculares. Se han realizado intentos para identificar cambios funcionales de la retina que preceden a los microaneurismas, como los defectos en la contractilidad vascular y el flujo de sangre, pero estas novedosas ideas aún no han sido traducidas a la práctica clínica. (Hans P,2013).



La retinopatía diabética es una microangiopatía que afecta las arteriolas precapilares, los capilares, y las vénulas de la retina. Sin embargo también pueden verse afectados vasos de mayor tamaño

El edema macular diabético (EMD) es la principal complicación de la retinopatía diabética que amenaza la visión. El estudio epidemiológico de Wisconsin ha reportado que la prevalencia de edema macular en los diabéticos de 15 años de duración de la enfermedad es aproximadamente del 20% en pacientes con tipo 1 DM y 25% en pacientes con DM de tipo 2 que se encuentran en tratamiento. Los pacientes sin edema macular todavía pueden mantener buena visión, aunque ya han avanzado las etapas de la enfermedad.

El edema macular diabético (EMD) se diagnostica clínicamente observando el engrosamiento retinal y/o exudados duros con el examen biomicroscópico. El Estudio para el tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS) ha descrito un tipo específico de EMD llamado "Edema Macular Clínicamente significativo" (EMCS) cuyo tratamiento indicado es el láser. (Gupta N, 2013).

En cuanto a la presencia de edema macular en este estudio, se encontraron 3 pacientes con hallazgo de edema macular, que corresponde a un 6,52 % del total de los pacientes diabéticos tipo 2. Dato importante pero no concluyente para definir si el edema en los pocos pacientes encontrados eran edemas maculares clínicamente significativos o no.

Basado en los resultados angiográficos, la maculopatía diabética ha sido clasificada como focal y difusa e isquémica y no isquémica. La maculopatía diabética causada por fugas de los microaneurismas se clasifica como focal, mientras que la salida a nivel de las capas capilares conduce a difundir. El pronóstico visual para los pacientes con el tipo isquémico es muy pobre, ya que hay privación de sangre a la retina en zonas isquémicas.

La retinopatía diabética es una enfermedad de la retina, pero los cambios vasculares e isquémicos similares pueden encontrarse en otras partes del ojo en las etapas más avanzadas. La profunda isquemia de la retina conduce a la neovascularización de la retina (NVE), el disco (NVD) y el ángulo (NVA), iris (NVI). NVA puede conducir a glaucoma neovascular (secundario a cierre del ángulo).

Si se tiene en cuenta tanto el diámetro como la velocidad de reacción de la pupila, en los pacientes diabéticos se encontró un diámetro y una velocidad menor, con respecto a los pacientes diabéticos; esto coincide con investigaciones y

referencias que demuestran que las dos medidas anteriores se ven levemente disminuidas en los pacientes diabéticos y son el primer esbozo de una neuropatía autonómica diabética (Cahill M,2001). Una consideración importante es que la pupila puede tener diferentes respuestas de acuerdo al stress del paciente y a las condiciones ambientales del espacio donde se realiza el examen (Yamanaka K,2009).

La prevalencia de pupilas menores a 3,2 mm en pacientes con HbA1c mayor a 6,5% es de 42,85% (15/35), y para HbA1c inferiores a 6,5% una prevalencia del 45,45% (5/11). La razón de prevalencia es de 0.93 es decir no hay asociación entre el diámetro pupilar menor a 3,2 mm y HbA1c mayor a 6.5%

En general, cuanto más alto esté el valor de la HbA1c, mayor será el riesgo de desarrollar enfermedad ocular, cardiopatía, nefropatía y neuropatía autonómica .Si el nivel de HbA1c permanece alto por un período de tiempo largo, el riesgo de tener estos problemas es incluso mayor.(Ozcelik F,2010)

En este estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las respuestas pupilares y los hallazgos retinales de acuerdo a la tabla n.13 Una de las posibles causas puede ser el tiempo de evolución de la enfermedad en el grupo de diabéticos tipo 2 que es diferente en frecuencia para los distintos rangos de edad. Para los resultados de este estudio las variables son independientes,

pero si se realiza este estudio con una población de mayor tamaño probablemente se pueda encontrar una asociación significativa entre las dos variables.

En este estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las respuestas pupilares y la hemoglobina glicada de acuerdo a la tabla n.14 Para los resultados de este estudio las variables son independientes, pero si se realiza este estudio con una población de mayor tamaño probablemente se pueda encontrar una asociación significativa entre las dos variables.

Se encontró una relación significativa entre hemorragia retinal , neovascularización y niveles de HbA1c mayores a 6,5% fundamentado en el daño endotelial causado por HbA1c mayores a 6,5% según los reportado en la literatura. (Ching-Ju Chiu,2010).

En cuanto a las respuestas pupilares, se observa que a medida que aumenta el tiempo de evolución de la enfermedad hay una progresión en la neuropatía autonómica, reflejado en una disminución en el tamaño y velocidad de reacción pupilar.

A mayor tiempo de evolución de la enfermedad, los signos fundoscópicos retinales tienen una mayor frecuencia.

## 7. CONCLUSIONES

Se pudo determinar que el diámetro y velocidad de reacción pupilar en la población de pacientes diabéticos tipo 2 es menor en comparación con la población de no diabéticos.

Se encontró asociación clínica entre las respuestas pupilares y los hallazgos retinales en pacientes diabéticos tipo 2.

Se encontró asociación significativa entre HbA1c mayor a 6,5% y presencia de hemorragias retinales y neovascularización en pacientes diabéticos tipo 2.

Existe asociación clínica entre HbA1c mayor a 6,5% y las respuestas pupilares en cuanto a diámetro y velocidad de reacción, teniendo como fundamento la importancia de evaluar y asociar diámetro y velocidad pupilar para determinar si hay o no riesgo de neuropatía autonómica diabética.

La neuropatía autonómica pupilar y el daño vascular a nivel retinal se incrementa a medida que aumenta el tiempo de evolución de la diabetes tipo 2.

## 8. REFERENCIAS

Amano, S. et al. (2002). Sorbitol dehydrogenase overexpression potentiates glucose toxicity to cultured retinal pericytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2, 183 - 188

American Diabetes Association (<http://www.diabetes.org/espanol/default.jsp>)

American Diabetes Association, 2011; Di Pietro et al., 2007; Son et al., 2011)

Beth A. (1987). Adrenergic Alpha 1 and Alpha2 Binding Sites Are Present in Bovine Retinal Blood Vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28:1741-1746.

Bourgon P. (1978). Cholinergic supersensitivity of the iris sphincter in Adie's tonic pupil. *Am J Ophthalmol* .85:373-7.

Brady, M., Pessin, J. and Saltiel, A. (1999). Spatial Compartmentalization in the Regulation of Glucose Metabolism by Insulin. *TEM* 10 (10)

Bremner F. (2009). Pupil evaluation as a test for autonomic disorders. *Clin Auton Res*. 19:88-101.

Bremner, F. (2009). Pupil evaluation as a test for autonomic disorders. *Clin Auton Res*, 19, 88-101

Browning, D. (2010). *Diabetic Retinopathy*. Ed. Springer New York Dordrecht Heidelberg London. New York

Cahill M, Eustace P, de Jesus V (2001). Pupillary autonomic denervation with increasing duration of diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol*.;85:1225–1230.

Cahill, M., Eustace, P. (2001) Pupillary autonomic denervation with increasing duration of diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol*, 85, 1225–1230.

Cannon WB.(1939). A law of denervation. *Am J Med Sci*.198:737

Chakravarthy U. (1995). Nitric oxide synthase activity and expression in retinal capillary endothelial cells and pericytes. *Current eye Research* 14:285.

Chakravarthy U.(1994).ImmunoreactiveEndothelin Distribution in Ocular Tissues. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 35, No. 5.

Chessa, M., Butera, G., Lanza, G., et al.(2002). Role of Heart Rate Variability in the Early Diagnosis of Diabetic Autonomic Neuropathy in Children, 27(8), 785-790.

Ching-Ju Chiu, PhD; Linda A. Wray,(2010).FactorsPredictingGlycemic Control in Middle-Aged and OlderAdultsWithType 2 Diabetes, Centers forDisease Control and Prevention

Chu HH et al,Clinical observation of diabetic retinopathy. *Chinese journal of medicine*.1980;93:569.



Czwerwinski, P., Hortmann, M., Sohn, H., Forstermann, U. and Li, H.. (2008). Protein kinase C a promotes angiogenic activity of human endothelial cells via induction of vascular endothelial growth factor. *Cardiovascular Research*, 78, 349–355

Dentin, R., Girard, J., Postic, C. (2005). Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c) two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. *Biochimie* 87, 81–86

Ewing DJ.(1973). Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*.2:1354–6.

Ewing DJ.(1978). Immediate heartrate response to standing: a simple test for autonomic neuropathy. *BMJ*.1:145–7.

Fealey RD.(1993). Management of orthostatic hypotension. In: Low PA ed. *Clinical autonomic disorders: evaluation and management*. 1st ed. Boston: Little, Brown, 731–46.

Federoff, H., Lawrence, D., Brownlee, M., (1993). Nonenzymatic Glycosylation of Laminin and the Laminin Peptide CIKVAVS Inhibits Neurite Outgrowth. *Diabetes*, 42.

Fekete GT(1985). Retinal circular changes related to retinopathy progression in insulin-dependent diabetes mellitus, *ophthalmology* 92:1517.

Ferris FL (1993). How effective are treatments for diabetic retinopathy? JAMA;269:1290-1292.

Forster BA (1987). Adrenergic alpha, and alpha2 binding sites are present in bovine retinal blood vessels. Invest. Ophthalmolgy Vis Sci 28:1741.

Friedman N,Bressler P. Advances in Diabetes for the Millennium: Healthcare Systems and Diabetes Mellitus.MedGenMed.2004; 6(3 Suppl): 1. 2004

Furchgott RF.(1983).Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle.Circ Research 53:557.

Goldin, A., Beckman, J., Schmidt, A. and Creaker, M. (2006).Advanced Glycation End Products *Circulation.*, 114:597-605

Grunwald JE (1987). Effect of an insulin-induced decrease in blood glucose on the human diabetic retinal circulation.Ophthalmology 94:1614.

GrunwaldJE(1996). Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus.Br J ophthalmology 80:327.

Haefliger I.O.(1992).*Nitric Oxide and Endothelin-1 ore Important Regulators of Human Ophthalmic Artery*.Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 33, No. 7.

Hans-Peter Hammes, Optimal treatment of diabetic retinopathy,TherAdvEndocrinolMetab. 2013 April; 4(2): 61–71.

Hans Straub, R, Thies U, Kerp L. The pupillary light reflex. Age dependent and age independent parameters in normal subjects *Ophthalmologica* 1992;204:134-42.

Haynes WG (1998). Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *Journal Hypertens* 16:1081.

Hreidarsson AB. Pupil size in insulin-dependent diabetes. Relationship to duration, metabolic control and long-term manifestations. *Diabetes* 1982;31:442–8.

Hreidarsson, A. B. (1992) The pupil of the eye in diabetes mellitus, an indicator of autonomic nervous dysfunction. *Dan Med Bull*, 39, 400-8.

Huang, D., Shen, S. (2012). Caffeic acid and cinnamic acid ameliorate glucose metabolism via modulating glycogenesis and gluconeogenesis in insulin-resistant mouse hepatocytes. *Journal of functional foods*. 4, 358 –366

Huxley VH (1988). Physiological regulation of capillary permeability. *Journal Reconstruction Microsurgery* 4:34.

Isotani H, et al (1995). Oval pupil in patients with diabetes mellitus: examination by measurement of the dark-adapted pupillary area and pupillary light reflex. *Diabetes Res Clin Pract*; 29(1):43-8.

Jacobson DM. (1990). Pupillary responses to dilute pilocarpine in preganglionic 3rd nerve disorders. *Neurology*. 40:804–808.

Jacobson DM.(1998). Comparison of cholinergic supersensitivity in third nerve palsy and Adie's syndrome.JNeuroophthalmol.18:171–175.

K Karavanaki.(1994).Pupil size in diabetes. Archives of Disease in Childhood. 71: 511-515.

K.E. Demos.(2008).Human Amygdala Sensitivity to the Pupil Size of Others.Cerebral Cortex December;18:2729—2734.

Karachaliou F.H,1996, et al, 1996. Consistency of microvascular and autonomic abnormalities in diabetes,Arch Dis Child. 1996 August; 75(2): 124–128.

Karavanaki, K., Davies, A.G., Hunt, L., Morgan, M. (1994) Pupil size in diabetes, *Archives of Disease in Childhood*, 71, 511-515.

Karavanaki-Karanassiou,.,Autonomic neuropathy in children and adolescents with diabetes mellitus.JPediatrEndocrinolMetab. 2001;14Suppl 5:1379-86. 2001.

Kardon RH.(1992).Pupil perimetry.Current Opinion Ophthalmolgy.Oct;3(5):565-570.

Kauffman P, 2004, Physiology of the eye, 10a. edition .Elsevier.

Keivanidou A, 2010. Evaluation of autonomic imbalance in patients with heart failure: A preliminary study of pupillomotor function. Cardiology Journal 2010, Vol. 17, No. 1

Kiel JW.(2000). Endothelin modulation of choroidal blood flow in the rabbit. *Exp Eye Research* 71:543.

Klein R, Klein B, Meuer SM, Moss SE, The relationship of retinal microaneurysm counts to the 4 years progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmology*, 1989, 107:1780-1785.

Kollias A, Ulbig M, Diabetic Retinopathy Early Diagnosis and Effective Treatment, 2010.

Lanting P.(1988). Pupillary light reflex and quantitative sensory and motor neural function tests in diabetic patients. *J Neurol*. 235:245–7.

Lee Y., Joshipura K., Vergara J., Wong D. (2012). Detection of type II diabetes mellitus using salivary transcriptomic biomarkers. *SCIENCE DIRECT*

Liu, X., He, A., Chang, Y., Fang, F. (2006). Atypical protein kinase C in glucose metabolism. *Cellular Signalling* 18, 2071–2076

Lizcano JM.(2002). The insulin signaling pathway. *Current Biology*. 12:236-238.

Loewenfeld IE. (1967). The tonic pupil: a re-evaluation. *Am J Ophthalmol*. 63:46–87.

Low PA.(1996). Diabetic autonomic neuropathy. *Sem Neurol*; 16:143–51.

Malone, J. et al. (2008). Hyperglycemia not hypoglycemia alters neuronal dendrites and impairs spatial memory. *Pediatr Diabetes*. 9(6):531-9.

Masaki T. (1991). Molecular and cellular mechanism of endothelin regulation : implications for vascular function. *Circulation* 84:1457.

McDonald DM (1995). Characterization of endothelin A (ETA) and endothelin B (ETB) receptors in cultured bovine retinal pericytes. *Invest. Ophthalmology Vis. Sci* 36: 1088.

McGinty A.(1999). Effect of glucose on endothelin 1 induced calcium transients in cultured bovine retinal pericytes. *J Biology Chemical* 274:25250.

McNally PG. (1999). Sudden death in type-1 diabetes. *DiabObes Metabol*.1:151–158.

Medina, R., Owen, G. (2002). Glucose transporters: expression, regulation and cancer, *Biol. Res.* 35 (1).

Meyer P. (1999). Localization of nitric oxide synthase isoforms in porcine ocular tissues. *Current Eye Research* 18:375

Moncada S.(1979). Pharmacology and endogenous roles of prostaglandins endoperoxides, thromboxane A<sub>2</sub> and prostacyclin. *Pharmacology Re.* 30:293.

Moncada S.(1979). The role of prostacyclin in vascular tissue. *Jan*;38(1):66-71.

Moncada S.(1988). Endothelium derived relaxing factor: identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function. *Biochem pharmacology* 37:2495.

Moss SE, et al, comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*; 92: 62-67.

Neffenegger J.(1994). Diabetes Mellitus, Practice of ophthalmology .Alberts&Jakobiec. Philadelphia.5:2925).

Nissen C, Sander B, and Lund-Andersen H, The effect of pupil size on stimulation of the melanopsin containing retinal ganglion cells, as evaluated by monochromatic pupillometry. *Frontiers in neurology* 2:92,2011

Orgul S. (1995). Physiology of blood flow regulation and mechanism involved in optic nerve perfusion. *Journal Glaucoma* 4:427.

Pai JK, Cahill LE, Hu FB, Rexrode KM, Manson JE, Rimm EB; Hemoglobin A<sub>1c</sub> Is Associated With Increased Risk of Incident Coronary Heart Disease Among Apparently Healthy, Nondiabetic Men and Women;2013.*J Am Heart Assoc.* 2013 Mar 22;2(2).

Pasquini, L. et al. (2011).Galectin-3 drives oligodendrocyte differentiation to control myelin integrity and function. *Cell Death and Differentiation*,18,1746-1756.

Pawson T. (2004). Specificity in signal transductions: From phosphotyrosine-SH2 domain interactions to complex cellular systems. *Cell* 116:191-203.

Pfeifer MA. (1982). Quantitative evaluation of sympathetic and parasympathetic control of iris function. *Diabetes Care.*;5:518–28.

Pherson, R., Pincus, M. (2007). *Henry's Clinical Diagnosis and Management by laboratory Methods*. Philadelphia: 21 Ed. Saunders Elsevier.

Pieper GM.(1999). Enhanced, unaltered and impaired nitric oxide-mediated endothelium dependent relaxation in experimental diabetes mellitus: importance of disease duration. *Diabetologia* 42: 204-213.

Pittasch D, (2002). Pupil signs of sympathetic autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Diab Care*.

Pittasch, D., Lobmann, R., Behrens W., Lehnert H. (2000). Autonomic sympathetic neuropathy of the pupil in diabetes mellitus type I. *Jahrestagung Deutschen Gesellschaft*, 35, 10-4.

Preti R.C.(2010). Relationship between diabetic retinopathy severity and the timespan between the endocrinopathy diagnosis and the first ophthalmic examination. *Arq Bras Oftalmol*.73(3):240-243.

Ramasamy, R. Vannucci, S. Yan, S., Herold, K. Yan, S. and Schmidt, A. (2005). Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology*, 15 (7), 16R–28R, 2005

Reiber E.(1991). *Directrices para el desarrollo de un programa nacional para la Diabetes Mellitus*, OMS, Ginebra.



Saltiel AR.(2001). Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 414:799-806.

Schleicher, D. and Weigert, C. (2000) Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy. *Kidney International*, 58 (77) S-13–S-18

Selvin E, et al, 2010, glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults

Sharma S.(1997). Correlation of the pupillary ratio average, a new test for autonomic denervation, to the severity of diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol* .32.170.

Shimoshige, Y. et al. (2000). The effects of zenarestat, an aldose reductase inhibitor, on peripheral neuropathy in Zucker diabetic fatty rats. *Metabolism*.49(11):1395-9.

Smith SA. (1986). A simple diagnostic test for pupillary abnormality in diabetic autonomic neuropathy. *DiabetMed*.3:38–41.

Smith SE. (1978). Pupillary signs in diabetic autonomic neuropathy. *BMJ*.;2:924–297.

Smith SE.(1983). Reduced pupillary light reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia*.24:330.

Studer, R., Craven, P. and Derubertis, F. (1993). Role for Protein Kinase C in the Mediation of Increased Fibronectin Accumulation by Mesangial Cells Grown in High-Glucose Medium. *Diabetes*, 42 to control myelin integrity and function. *Cell Death and Differentiation*, 18, 1746-1756

Toledo M, Fernández M, Bello P. (2002). Utilidad de la videopupilografía en el estudio de la neuropatía autonómica pupilar diabética, *Rev. Cubana Oftalmología*; 15(1):28-34

Utsumi T. (1990). Corneal permeability in patients with tonic pupil. A re-evaluation of its cholinergic supersensitivity. *J Clin Neuroophthalmol*. 10:52-5.

Vacante, M., Malaguarnera, M., Motta, M. (2011). Revision of the ADA-classification of diabetes mellitus type 2 (DMT2). The importance of maturity onset diabetes (MOD), and senile diabetes (DS). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 53, 113 - 19

Vahidi O., Kwok, K. E., Gopaluni, R.B., Sun, L. (2011). Developing a physiological model for type II diabetes mellitus. *Biochemical Engineering Journal*, 55, 7 - 16

Van Haeringen NJ, Oosterhuis JA, Terpstra J et al, Erythrocyte aggregation in relation to diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1973; 20-24.

Yao, D., and Brownlee, M. (2010). Hyperglycemia-Induced Reactive Oxygen Species Increase Expression of the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and RAGE Ligands. *Diabetes*, 59.

Yip C. (2003). Three dimensional structural interactions of insulin and its receptor. *Journal Biology Chemistry*; 278:27329-27332.

Zhang X et al, (2011) Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States, 2005–2008, JAMA. 2010 August 11; 304(6): 649–656

# ANEXO 1

## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA INVESTIGACIÓN

### ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE NEUROPATÍA AUTONÓMICA PUPILAR Y RETINOPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

Yo \_\_\_\_\_ Identificado con CC \_\_\_\_\_

He leído la hoja de información y sus anexos. He recibido suficiente información sobre esta investigación. He podido hacer preguntas sobre la misma. También he sido informado de forma clara, precisa y suficiente del manejo de los datos personales y médicos que se para la investigación: Estos datos serán tratados y custodiados con respeto a la intimidad y privacidad y a la vigente normativa de protección de datos. Sobre estos datos me asisten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que podré ejercitar mediante solicitud ante el investigador responsable en la dirección de contacto que figura en este documento. Estos datos no podrán ser cedidos sin mi consentimiento expreso y no lo otorgo en este acto.

He hablado con el Dr.(a) \_\_\_\_\_

comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio en las siguientes situaciones: Cuando quiera. Sin tener que dar explicaciones. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en esta investigación titulada

### “ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE NEUROPATÍA AUTONÓMICA PUPILAR Y RETINOPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2”

Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento. Y, por ello, firmo este consentimiento informado de forma voluntaria, hasta que decida lo contrario. Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos. Recibiré una copia de este consentimiento para guardarlo y poder consultarlo en el futuro.

Fecha y hora \_\_\_\_\_

Firma del participante \_\_\_\_\_

Nombre en imprenta del participante \_\_\_\_\_

Le he explicado este proyecto al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que él comprende la información descrita en este documento y accede a participar en forma voluntaria.

Fecha y hora \_\_\_\_\_

Firma del Investigador/a \_\_\_\_\_

Nombre del Investigador/a \_\_\_\_\_

Para cualquier duda o pregunta comunicarse con:

Investigador responsable: Héctor H. Pérez Estepa teléfonos. 2129117 cel. 3124329007. Correo [hhperez@unisalle.edu.co](mailto:hhperez@unisalle.edu.co).

Testigo  
C.C.  
Telf.

Dirección  
Parentesco

## ANEXO 2

### HISTORIA CLINICA

#### SCREENING PUPILAR Y RETINAL

HC No. \_\_\_\_\_ FECHA: DIA: \_\_\_\_\_ MES: \_\_\_\_\_ AÑO: \_\_\_\_\_ HORA: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_

GENERO: M: \_\_\_\_\_ F: \_\_\_\_\_ DI: \_\_\_\_\_ FN: D \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_

DIRECCION: \_\_\_\_\_ TELF: \_\_\_\_\_

CELULAR: \_\_\_\_\_ CIUDAD: \_\_\_\_\_ OCUPACION: \_\_\_\_\_

ULTIMO CONTROL OCULAR: \_\_\_\_\_

DX ACTUAL: \_\_\_\_\_

MC: \_\_\_\_\_

AP: \_\_\_\_\_

AF \_\_\_\_\_

DM2: \_\_\_\_\_ SANO: \_\_\_\_\_

ALERGIAS: \_\_\_\_\_

OBESIDAD: \_\_\_\_\_ HTA: \_\_\_\_\_ DISLIPIDEMIAS: \_\_\_\_\_

TIROIDES: \_\_\_\_\_ OTROS: \_\_\_\_\_

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD: \_\_\_\_\_

CIRUGIAS: \_\_\_\_\_

ANTIGÜEDAD DE LA DM: \_\_\_\_\_ MEDICAMENTOS EN USO: \_\_\_\_\_

GLICEMIA BASAL: \_\_\_\_\_ GPP: \_\_\_\_\_ HbA1c: \_\_\_\_\_

TRATAMIENTOS OCULARES: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ CUALES: \_\_\_\_\_

#### SIGNOS Y SINTOMAS

CEFALEA SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

OJO ROJO SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

DISMINUCION AV SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

LAGRIMEO SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

LECTURA MALA: \_\_\_\_\_ REGULAR: \_\_\_\_\_ BUENA: \_\_\_\_\_

ASTENOPIA VISUAL SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

**CAMARA RETINAL** NÚMERO DE FOTOS: OD: \_\_\_\_\_ OI: \_\_\_\_\_

INTERPRETACION: \_\_\_\_\_

RD: SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_ TIPO  
RD: \_\_\_\_\_

**VIDEOSCOPIA PUPILAR:**

DIAMETRO PUPILAR: OD: \_\_\_\_\_ mm OI: \_\_\_\_\_ mm

VELOCIDAD DIRECTO : OD: \_\_\_\_\_ mm/s OI: \_\_\_\_\_ mm/s

IDX: 1. \_\_\_\_\_

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

**CONDUCTA A SEGUIR:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

REMITIDO A : \_\_\_\_\_

CONTROL: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Optómetra Clínico Investigador  
Reg.

\_\_\_\_\_  
Firma Paciente o Acudiente  
C.C.