

**“MODIFICACIÓN DEL GROSOR DEL PUNTO CENTRAL POR EL
USO DE MIDRIÁTICOS EN PACIENTES DIABÉTICOS SIN RETINOPATÍA
CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA”**

Registro de investigación en el Hospital Juárez folio: HJM-1692/09.06.23

DR.GUILLERMO HERNANDEZ VALENCIA

Jefe de la división de enseñanza, Hospital Juárez de México

DR. JOSE ADRIAN ROJAS DOSAL

Director general y profesor titular del curso de postgrado en Oftalmología

M. en C. Dulce Milagros Razo Blanco Hernández

Asesor



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

Introducción	3
Planteamiento del problema	11
Objetivo	12
Hipotesis	13
Material y método	14
Resultados	17
Discusión	22
Conclusiones	23
Referencias	24

INTRODUCCIÓN

La mácula se define como la parte central de la retina posterior que contienen pigmento xántofilo y dos o más capas de células ganglionares. La zona macular se ubica en el polo posterior en sentido temporal con el disco óptico y entre las arcadas temporales. Tiene una extensión de aproximadamente 5.85mm repartidos de la siguiente forma: foveóla: 0.35mm, fovea rodeando a la anterior 0.75mm, área parafoveal 0.5mm y área perifoveolar 1.5mm. está centrada verticalmente entre las arcadas temporales⁽¹⁾La porción central de 1.5mm de diámetro de la macula se denomina fovea o (fovea central), dentro de la fovea una región desprovista de vasos retinianos denominada como zona a vascular foveal.⁽²⁾

El espesor de la retina cambia de acuerdo con las zonas. Es mayor alrededor del disco óptico de aproximadamente 0.56mm se adelgaza de modo progresivo hasta la periferia alcanzando un grosor de .18mm en el ecuador y de .10mm en la ora serrata⁽¹⁾. A nivel de la macula 0.23mm en la parte periférica y en la zona más central de aproximadamente 10mm.⁽²⁾

La foveóla está compuesta en casi su totalidad de 100micras centrales por conos y esta contiene solo conos rojos y verdes. La densidad de conos azules es más alta entre 100-300 micras del centro de la fovea.⁽³⁾

No hay circulación retiniana en la foveóla. El flujo sanguíneo macular es el más alto que en cualquier otro tejido. Es probable que funcione para estabilizar la temperatura retiniana ya que dicho flujo excede lo requerido para suplir las demandas nutricionales de la retina.⁽⁴⁾

La coriocapilaris nutre al EPR y las capas externas retinianas. El cual tiene un endotelio fenestrado que permite el paso de sustancias grandes, no existen canales linfáticos.

Existen solo tres áreas de la retina que dependen de capilares:

- Zona foveal avascular
- La retina adyacente a las arterias y venas mayores
- Retina periférica a 1.5mm posterior a la bahía de la ora.

En su tercio externo la retina se nutre de la circulación coroidea, recibiendo sus dos terceras paredes internas a través de la circulación de la arteria central de la retina. Estos dos sistemas tienen atributos diferentes⁽⁵⁾. La circulación coroidea mantiene un alto flujo y un rango variable libre de metabolitos en todos los tejidos subyacentes y la circulación retiniana es menor debido a un constante flujo con una alta concentración de oxígeno⁽⁶⁾. El flujo coroideo nutre a la retina externa (mas notablemente los foto receptores) y el EPR que requiere metabolitos sobre todo a nivel macular. El control de la circulación responde a varias influencias externas como la resistencia vascular, incluyendo estímulos locales miógenos, sustancias derivadas del endotelio, factores metabólicos locales, y del sistema nervioso autónomo⁽⁷⁾. La circulación retiniana se autorregula a través de los niveles de oxígeno y los productos metabólicos así como del flujo sanguíneo ocular y sistémico. En algunos estudios farmacológicos se ha reportado que el flujo sanguíneo retiniano se puede alterar con el uso de agonistas y antagonistas adrenérgicos adrenérgicos⁽⁸⁾. Se ha observado que el efecto de la epinefrina incrementa hasta en un 8% la velocidad de los leucocitos y probablemente el flujo vascular a nivel macular. La autorregulación se define como la habilidad intrínseca de un tejido para mantener

relativamente constante el flujo sanguíneo independientemente de los cambios de presión de perfusión⁽⁹⁾

Aunque la vasculatura retiniana es un sistema clásico arterial este carece de una inervación autonómica simpática y el flujo sanguíneo dentro de los capilares es regulado en respuesta a requerimientos metabólicos.⁽¹⁰⁾ Existe una autorregulación que se logra por la adaptación del tono vascular a través de la resistencia de los vasos (arteriolas y capilares) que se modifica por los cambios de presión de perfusión y los requerimientos metabólicos del tejido. La dilatación mecánica y el incremento en la presión transmural inducen en las células endoteliales la liberación de factores contráctiles afectando el tono arteriolar del musculo liso y los pericitos.⁽¹¹⁾ La íntima interacción entre el oxido nítrico, el lactato, metabolitos del acido araquidónico se liberan por las células gliales durante la actividad neural y la energía derivada de las reacciones de la para optimizar el flujo sanguíneo de acuerdo con los requerimientos del tejido metabólico. El oxido nítrico juega un papel central en la función neurovascular mediante la modulación de las células gliales en respuesta a estímulos vasomotores.

Si se produce isquemia el tejido responde a la hipoxia por medio de alteraciones en la barrera hematorretiana con la consiguiente formación de edema macular y neovascularización. Esta hipoxia se relaciona la expresión de factor de crecimiento endotelial formando neovasos. Esto resulta en una constricción arteriolar que disminuye la presión hidrostática en los capilares y las vénulas y en un estrechamiento endotelial. El restablecimiento de la oxigenación en la retina regula la expresión de factor de crecimiento endotelial a la baja y por lo tanto inhibe la neovascular y el edema macular⁽¹¹⁾.

En algunos estudios farmacológicos se ha reportado que el flujo sanguíneo retiniano se puede alterar con el uso de agonistas y antagonistas adrenérgicos ⁽¹⁰⁾.

Existen receptores adrenérgicos B1 agonistas y sea visto que la activación de receptores en las células endoteliales retinianas no promueven la proliferación y migración celular no así los B3 que promueven la migración de células endoteliales ⁽¹²⁾. Los efectos clínicos de los parasimpáticos miméticos se deben a activación de receptores alfa adrenérgicos. ⁽¹³⁾

Se ha observado que el efecto de la epinefrina incrementa la circulación retiniana, se autorregula a través de los niveles de oxígeno y los productos metabólicos así como del flujo sanguíneo ocular y sistémico. Hasta en un 8% incremento la velocidad de los leucocitos y probablemente el flujo vascular a nivel macular tras la instilación tópica de epinefrina ⁽⁸⁾.

La fenilefrina es un agonista alfa 1selectivo, activa a los receptores beta adrenérgicos solo en concentraciones mayores. Los efectos farmacológicos de la fenilefrina son semejantes a los de metoxamina. El fármaco produce vasoconstricción. Por su parte la tropicamida es un antagonista de los receptores muscarínicos de aminas terciarias que ocasiona midriasis y cicloplejía. ⁽⁸⁾

El uso de algunos midriáticos como fenilefrina, tropicamida y proparacaína 0.5 % no se ha observado un aumento en el diámetro de los vasos retinianos mayor de 60mc ⁽⁷⁾. El edema macular se presenta como una acumulación anormal de fluido con un incremento concomitante del grosor de retina, usualmente por ruptura de la barrera hematorretiniana. Este proceso se encuentra en retinopatía diabética ⁽¹⁴⁾.

El engrosamiento de la retina dentro de un disco de diámetro desde el centro de la macula define al edema macular. El EPR y capa de fibras nerviosas definen los

límites posterior y anterior de la retina neurosensorial, estos límites son importantes para evaluar el grosor retinal se estima la distancia del EPR hasta la superficie más interna de esta. Actualmente uno de los métodos más sensibles es la tomografía de coherencia óptica. La TCO es un método diagnóstico que provee de una imagen de alta resolución del área macular sobre todo para la detección de edema macular. El edema macular se evidencia por la baja reflectividad. Se define el término de edema macular sub clínico en pacientes que presentan un incremento del grosor del 50%. Para establecer el punto de corte del edema macular se obtienen cifras de 200 micras o mayores. Una capa de alta reflectividad visible de color rojo, (70 micras de grosor) delinea el límite posterior de la retina y corresponde al complejo EPR y coriocapilaris⁽¹⁵⁾. El punto de corte propuesto para edema macular es un grosor foveal de 200 μm o mayor, en series estadounidenses. Se ha propuesto el término de “edema macular subclínico” en pacientes con un incremento de hasta 50% sobre el grosor normal, que correspondería a un grosor entre 200 y 300 μm ⁽¹⁶⁾. Se ha evidenciado el grosor macular central en pacientes diabéticos en la población mexicana población es de aproximadamente 265 micras ⁽¹⁷⁾. La OCT es un método diagnóstico que permite obtener mediciones cuantitativas reproducibles del grosor macular y documenta cambios en el mismo ⁽¹⁸⁾. La imagen por TCO tiene una resolución de 10 micras, la cual es significativamente más alta que la obtenida por otras técnicas. Este método es análogo al USG utilizando reflexiones de luz infrarroja en lugar de ondas acústicas, está basado en la medida óptica conocida como interferometría de baja coherencia, utilizada para calcular con alta precisión la distancia entre objetos. Utiliza un lente de alto poder de 78 dioptrías para enfocar la imagen de la retina en el plano de imagen del instrumento. Se utiliza la técnica de mapeo rápido macular midiendo 6 líneas radiales de 6mm con 128 rastros por línea

en un tiempo de 1.92 seg midiendo el grosor en 768 puntos ⁽¹⁹⁾. La TCO es bien tolerada ya que es un procedimiento no invasivo; la imagen se obtiene con rapidez utilizando luz de baja intensidad y sin contacto con el ojo. La dilatación de la pupila es un procedimiento opcional que puede resultar útil para la adquisición de una imagen de oct. Las imágenes de pacientes con pupilas que miden menos de 2-3mm pueden tener una menor calidad de imagen debido al bloqueo del instrumento por parte del iris, es posible obtenerlas. El examen suele ser breve y sin molestias. El tiempo de adquisición de una imagen es de un segundo. Ha sido posible demostrar que el grado de engrosamiento macular se relaciona con agudeza visual. Con el equipo comercial más reciente (Stratus TCO) el promedio del grosor foveal central o grosor del punto central en pacientes norteamericanos sanos es de 182 +- 23 micras ⁽²⁰⁾. La medición del punto central y del subcampo central son dos mediciones de la porción central de la macula realizadas a través del mapeo retiniano con TCO son equivalentes y no es necesario realizar ambas mediciones. Se ha concluido que el punto central es la intersección de los 6 tomas radiales del mapeo rápido macular hasta su punto de intersección) y el subcampo central (área circular de un diámetro de 1mm centrado alrededor del punto central) son equivalentes. Los valores de grosor foveal obtenido con Stratus son 38 a 62 micras mayores que con modelos previos de TCO, mientras que para el grosor foveal central o grosor del punto central son 29 a 49 micras mayores ⁽¹⁵⁾. Se ha reportado en una serie norteamericana que la mediana de grosor foveal en las 1000micras centrales de 204 micras en diabéticos sin edema macular (rango 81-265) y una mediana de grosor foveal de 284 micras en diabéticos con edema macular ⁽¹²⁾. Un estudio italiano se ha descrito un promedio de grosor macular sin diabetes de 161.9 micras y en diabéticos sin retinopatía diabética fue de 211 +-37.6. ⁽²¹⁾. En otra serie

española se reporta un grosor foveal central de 200 micras en diabéticos sin retinopatía ⁽²²⁾. En diabéticos mexicanos sin retinopatía diabética se ha encontrado un grosor foveal central promedio de 156 +- 28micras., en diabéticos sin edema macular. ⁽²³⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Todas las mediciones que se realizan en nuestro Hospital se realizan baja dilatación, obteniendo valores de grosor menores a los esperados para el resto del los grupos. Las causas por las que el grosor retiniano en mexicanos es menor a un no están determinadas. ¿Podría el midriático modificar el grosor del punto central a nivel macular?

Siendo que no hay inervación simpática en esta, los cambios vasculares por efecto de los midriáticos, tendrían una intervención en el grosor retiniano. Por ello se realizó un estudio para identificar si el uso de midriáticos modifica el grosor del punto central significativamente.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DE TRABAJO: el uso de midriáticos modifica el grosor del punto central en al menos 11%

HIPÓTESIS NULA: el uso de midriáticos no modifica el grosor del punto central en al menos 11%

OBJETIVO

Identificar si el uso de midriáticos modifica el grosor del punto central significativamente

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, comparativo, prospectivo, transversal, abierto. Donde la población objetivo fueron pacientes diabéticos sin retinopatía diabética que acuden a la consulta de los hospitales generales de la ciudad de México y su área metropolitana siendo la población accesible los pacientes diabéticos sin retinopatía diabética que acuden a la consulta de Oftalmología del Hospital Juárez de México de julio del 2009 a octubre del 2010. El estudio fue autorizado por el comité de Investigación y Ética en Investigación del lugar donde se desarrolló.

Con un nivel de confianza del 95% y una potencia de 80%, teniendo en cuenta una desviación estándar de 17.7 del GPC y esperando al menos una diferencia del 11% entre las mediciones del GPC con el uso y no uso de midriáticos se calcula una muestra de 22 ojos. Se incluyeron ojos de pacientes diabéticos sin retinopatía de cualquier género con edad entre 40 y 50 años sin opacidad de medios con excavación de 0.4 o menor y que tuvieran fijación central.

Se excluyeron los ojos de los pacientes diabéticos que presentaran opacidad de medios ópticos que no permitan una adecuada toma de TCO, alergia al uso de T-P, uso de tratamiento tópico previo (72 h) y cualquier otra retinopatías o una imagen del mapeo rápido macular de mala calidad.

Las variables en estudio fueron el grosor punto central (GPC) definido como la distancia en micras que existe entre epitelio pigmentario de la retina y la membrana limitante interna, siendo operativamente medido por tomografía de coherencia óptica y el uso o no de midriáticos para la medición del GPC.

A los pacientes diabéticos que cumplieron con los criterios de selección se les midió el grosor de punto central sin midriasis mediante TCO. Posteriormente se aplicó una

dosis de TP en cada ojo y se repitió la medición a los 30 minutos; cada medición se realizó por un mismo observador. Se comparó el promedio del grosor del punto central antes y después de la midriasis siendo significativa si es el promedio es mayor que la variabilidad.

Se determinaron las medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar) y se compararon los parámetros con y sin uso de midriáticos mediante T de student pareada en caso de que la distribución no sea normal se utilizará la prueba de Wilcoxon. Se identificarán los intervalos de confianza del 95% se considera significativo a un promedio del grosor del punto central $\geq 11\%$.

Los datos se almacenaron y analizaron mediante el programa Stata versión 4.0.

RESULTADOS

Se evaluaron 30 ojos de 17 pacientes con edad promedio de 52.46 años Desviación estándar (D.E.) ± 0.67 . Veintiuno correspondieron al género femenino (70%).

En las evaluaciones mediante dilatación fisiológica, el grosor del punto central (GPC) tuvo un recorrido de 129 a 185 μm (promedio 155.6 ± 3.38); el subcampo 1(SC1) tuvo un recorrido de 147 a 217 μm (promedio 185.57 ± 3.63) y el volumen macular (VM) tuvo un recorrido de 5.66 a 7.66 mm^3 (promedio 6.68 ± 0.07).

En las evaluaciones mediante dilatación farmacológica, el GPC tuvo un recorrido de 124 a 205 μm (promedio 163.17 ± 3.87); el (SC1) 1 tuvo un recorrido de 136 a 236 μm (promedio 190.57 ± 4.36) y el volumen macular tuvo un recorrido de 5.68 a 7.46 mm^3 (promedio 6.75 ± 0.07).

La distribución de los valores del grosor del punto central, con sus intervalos de confianza se observan en figura1, el intervalo de confianza del SC 1 , en la figura 2, y del volumen macular en la figura 3.

Cuadro 1

DISTRIBUCION DE LOS VALORES DEL GROSOR DEL PUNTO CENTRAL, DEL SUBCAMPO 1 Y VOLUMEN MACULAR

	N	Promedio	Desviación estándar	Promedio error estándar	p*
GPC sin MIDRIATICO	30	155.60	18.563	3.389	<0.001
GPC con MIDRIATICO	30	163.17	21.213	3.873	<0.001
SC 1 sin MIDRIATICO	30	185.57	19.884	3.630	<0.001
SC 1 con MIDRIATIO	30	190.57	23.892	4.362	<0.001
VM sin MIDRIATICO	30	6.6857	.40307	.07359	<0.001
VM con MIDRIATICO	30	6.7520	.39350	.07184	<0.001

* prueba t de Student

FIGURA I
INTERVALO DE CONFIANZA DEL GROSOR DEL PUNTO CENTRAL CON Y SIN
USO DE MIDRIATICO

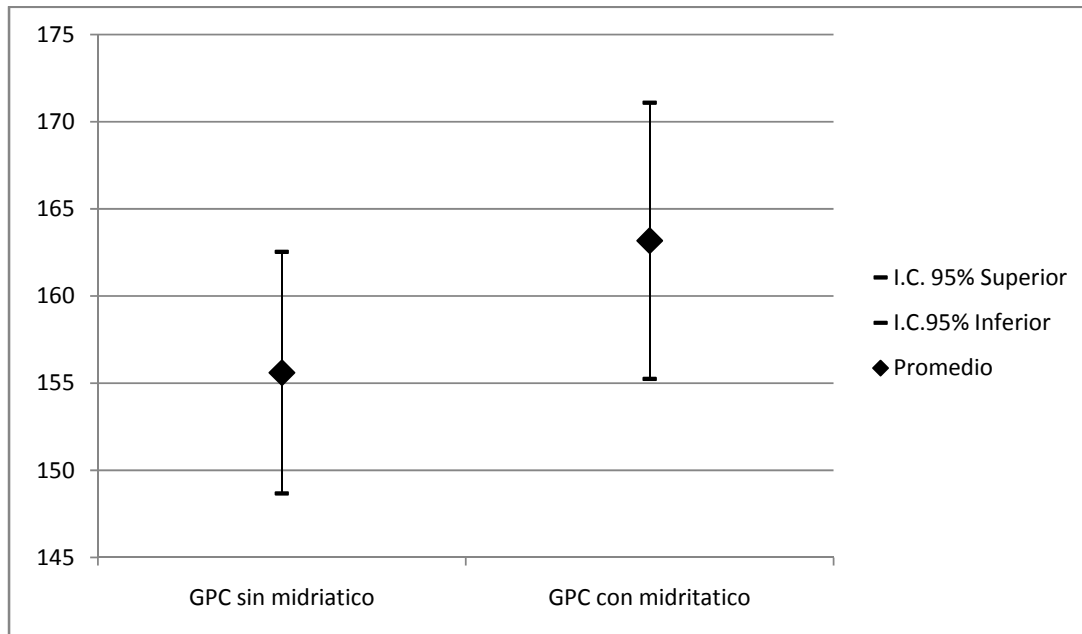


FIGURA 2
INTERVALO DE CONFIANZA DEL SUBCAMPOS 1 CON Y SIN EL USO DE
MIDRIATICO

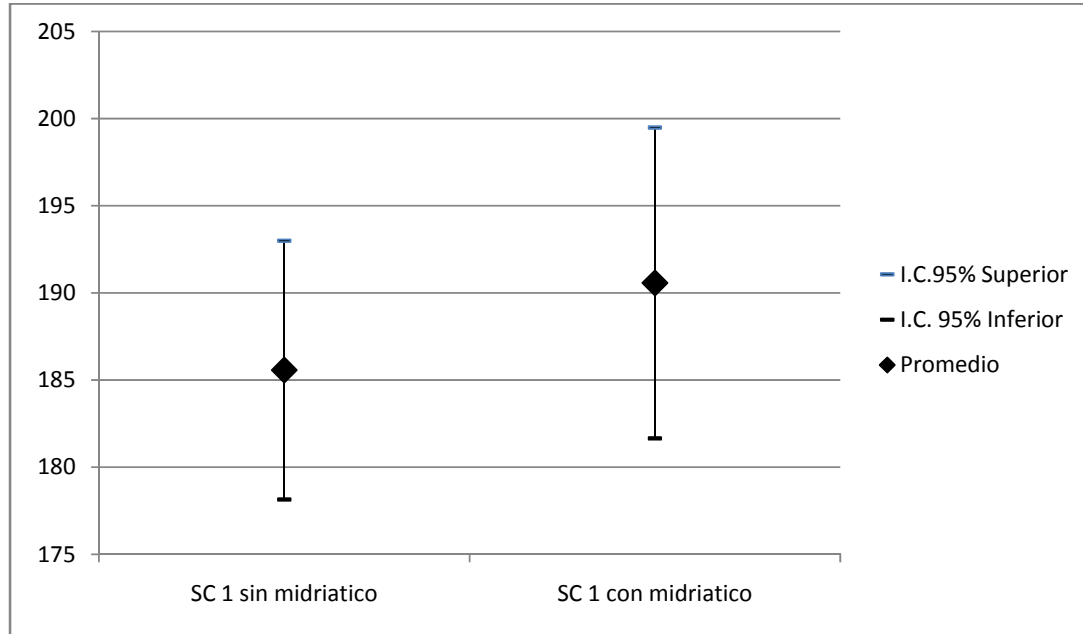
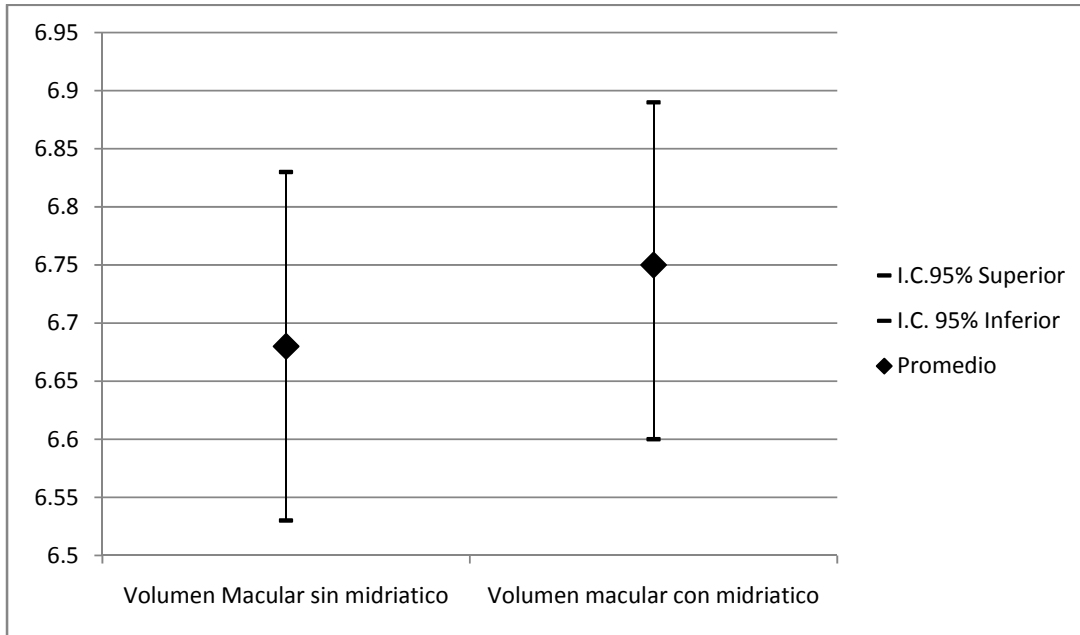


FIGURA 3

INTERVALO DE CONFIANZA DEL VOLUMEN MACULAR CON Y SIN EL USO DE MIDRIATICO



DISCUSIÓN

Se ha observado que los pacientes mexicanos sin retinopatía diabética tienen un grosor menor del punto central, con respecto a la población de pacientes de los estudios realizados.

Los valores obtenidos mediante OCT en pacientes diabéticos sin retinopatía, de diferentes poblaciones tiene un rango de 204 micras, y en pacientes mexicanos es de aproximadamente 154micras.

La cifras de grosor del punto central en los pacientes bajo dilatación fisiológica, mantiene un promedio de 155 micras y bajo dilatación farmacológica de 163 micras, por lo el efecto del midriático, ocasione un aumento del flujo vascular retiniano por el mecanismo de autorregulación a través de lo receptores alfa adrenérgicos; incrementando el grosor en área macular.ya demostrado por estudios farmacológicos que se incrementa el flujo sanguíneo y hay liberación de factores endoteliales que modifiquen la barrera hematorretiana.

CONCLUSIONES

La medición del grosor del punto central en pacientes diabéticos sin retinopatía bajo dilatación farmacológicas con el uso de tropicamida y fenilefrina, incrementa de manera significativa, mediante OCT.

Por lo que es conveniente valorar el uso de los mismos, cuando se realicen mediciones del área macular, porque podría influir en el grosor del mismo, por el efecto de los midriáticos.

REFERENCIAS

- 1.- American Academy of Ophthalmology, Retina Panel. Diabetic Retinopathy. Preferred practice patterns. San Francisco, American Academy of Ophthalmology 2003; 21:2-28.
- 2.- Arévalo J.F: Retina médica: temas selectos. 1era edición Mexico.DF:Almolca;.2007 20-37.
- 3.- Abreu M A: Retina y vítreo. Asociación Mexicana de Retina, A.C. 1era edición, México D.F.;2000;GJH Editores 11-26.
- 4.- Trivito A; Distribution and organization of the nerve fiber and ganglion cells of the human choroid. *Anat Embryol (ber)* 2002; 205:417-430.
- 5- Cunha. V; The blood ocular barriers. *Surv Ophthalmol* 1979; 23:279-296.
- 6,-Ernest JT; Submacular choroideal circulation. *Am J Opythalmol* 1976;81:547-582.
- 7-Gisladottir S. Adrenergic receptors and their role in the control of blood flow in retinal arterioles. *Acta Physiologica* 2006. Vol 187, supplement 659.
- 8.-Robinson F: The acute effect of topical ephinephrine on macular blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis sci.* 1992 Jan;33 (1): 18-22.
- 9-. RobinsonF; Does topical phenylephrine, tropicamide or proparacaine affect macular blood flow?. *Ophthalmology.* 1985 Aug;92 (8):1130-2
- 10.- Polak K. Regulation of human retinal bloodflow by endothelin -1. *Experimental Eye research* may 2003. Voumen 76, issue 5,633-640.
- 11.-Wiley LA. Sympathetic innervation regulates basement membrane thickening and pericyte number in rat retina. *Invest ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46:744-748.
- 12.- Steinle JJ. Beta3-adrenergic regulate retinal endotelial cell migration and proliferation. *J Biol Chem.* 2003 jun 6;278 (23):20681-6.
- 13.- Trivito A: Distribution and organization of the nerve fiber and ganglion cells of the human choroid. *Anat Embryol (ber)* 2002; 205:417-430.

- 14.- Hee MR; Puliafito Ca, WongC. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arc Ophthalmol* 1995; 113:1019-29.
- 15.- Brown CJ, Detection of diabetic foveal edema; contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol.* 2004, 122:330-335.
- 16- Browning D; Optical coherence tomography measurements and analysis methods in optical coherence tomography studies. *Ophthalmology.* 2008, vol1-15, num 8 1366-1371.
- 17.-Álvarez CM, Fromow GH, Guerrero NJ, Quiroz MH. Correlación entre el grosor macular y capacidad visual en pacientes con retinopatía diabética y edema macular clínicamente significativo.
- 18.- Pires I, Bernardes CR, Lobo LC, Soares AM, Cunha VJ. Retinal thickness in eyes with mild nonproliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1301-1306.
- 19.-Polito A; Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping with stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:1330-1337.
- 20.- Chan A; Normal macular thickness measurements in healthy eyes using stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2006 February; 124(2):193-198.
- 21.- Lattanzio R; Macular thickness measures by optical coherence tomography in diabetic patients. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12:482-487.
- 22.-Sánchez TH, Álvarez VA, Maldonado JM, Moreno MJ, García LA. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:1558-1594.
- 23.- Lima-Gómez. Comparación del grosor macular con y sin edema en pacientes diabéticos mexicanos *Rev Mex Oftalmol*; Julio-Agosto 2007; 81(4):214-218 .