

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO FACULTAD DE
MEDICINA SEDE INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN Y HOSPITAL DE LA ASOCIACION PARA
EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO

Efecto de la hipertensión arterial en la retina de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin datos de retinopatía mediante ERGmf

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIZACION EN
OFTALMOLOGIA**

Presenta: Graciela García Briones

06/03/2014



Tutor: Dr Bruno Estañol Vidal

Jefe de Electrofisiología Depto. de Neurología

Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubiran

2014

MÉXICO., D.F.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradecimiento a la Dra Liliana Muñoz Médico Internista, Endocrinóloga del Instituto Nacional de Nutrición por su valioso apoyo en la búsqueda de candidatos para el presente estudio.

INDICE

Resumen.....	02
Antecedentes.....	04
Planteamiento del problema.....	10
Hipótesis.....	12
Objetivos.....	13
Justificación.....	14
Método.....	15
Aspectos éticos.....	21
Análisis estadístico.....	21
Resultados.....	21
Discusión.....	28
Cuadros de resultados.....	31
Bibliografía (Referencias).....	42

RESUMEN

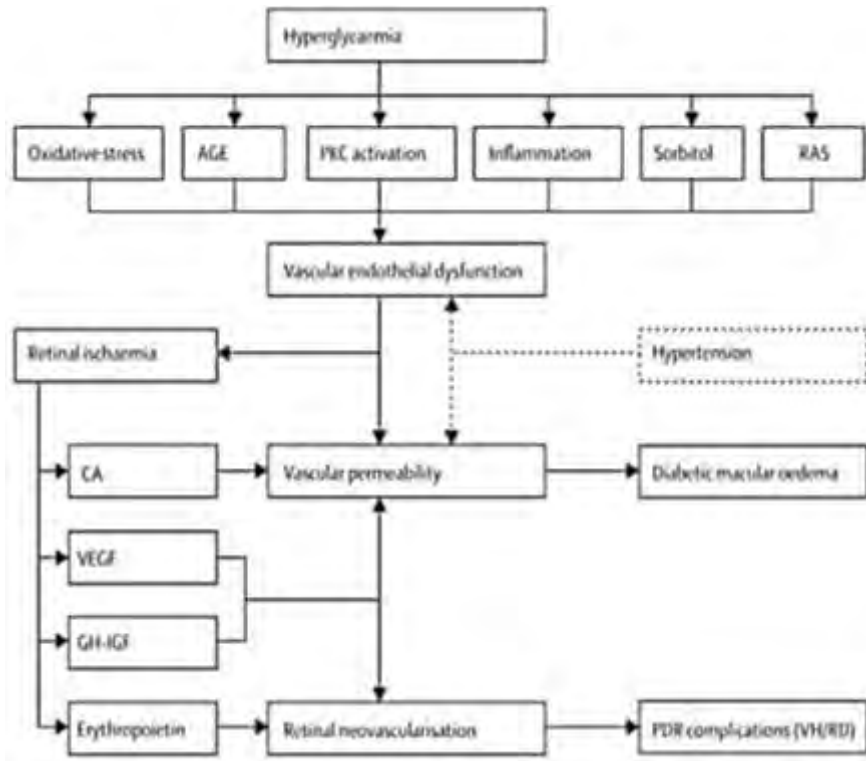
ANTECEDENTES

Siempre ha sido intrigante saber cuanto afecta la diabetes a la retina antes de presentar manifestaciones clínicas en fondo de ojo y cuál es el papel que juega la hipertensión arterial sistémica en la retina cuando se presentan juntas.

¿La hipertensión tiene un efecto protector? O ¿Se suman o potencian los efectos de estas dos enfermedades en la retina?

1°. La diabetes produce una serie de lesiones en la retina ocasionadas por una serie de factores que conlleva un aumento de la permeabilidad vascular.

La retinopatía diabética es una enfermedad multifactorial que involucra varios mecanismos patológicos, incluyendo aumento del stress oxidativo, inflamación, alteración de la vía del poliol que conduce a la acumulación de sorbitol, producción avanzada de productos terminales de la glicación (AGEs) y activación de la vía de la protein-quinasa (PKC). Estas vías a su vez activan la producción de citosinas y muchos factores vasoactivos, tales como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF), los cuales son vitales en los cambios funcionales y estructurales de la retinopatía diabética. Clínicamente significativo es el edema macular diabético que puede presentarse en estadios tardíos de la retinopatía diabética con o sin retinopatía proliferativa y es la causa más común de pérdida de la visión¹.



Cheung 2010²

Ya otros artículos¹⁻³ han reportado la alteración temprana funcional de la retina del paciente diabético, mucho más temprana que la alteración estructural visible por valoración de fondo de ojo, o antes de que pueda detectarse disminución de agudeza visual. Tyberg publica que desde los primeros meses de diagnosticarse la diabetes pudieron detectarse alteraciones electrorretinográficas en la retina de los pacientes estudiados³

En ese artículo no se tomó en cuenta que algunos de los pacientes cursaban con hipertensión arterial y quisimos darnos a la tarea de investigar cual es el efecto de la hipertensión arterial en la retina de los pacientes diabéticos, en especial porque la retinopatía diabética tiende a dilatar los vasos sanguíneos y la hipertensión arterial sistémica tiende a estrecharlos, afectando la permeabilidad vascular y al

endotelio arteriolar retiniano, eso en cuanto a una característica anatómica, en cuanto al aspecto metabólico hay un factor en común a ambas enfermedades que es la alteración de la renina angiotensina. Tanto la diabetes como la hipertensión arterial incrementan el daño tisular ocasionado porque alteran el sistema de renina angiotensina produciendo estrechamiento vascular y retención de potasio. El sistema de renina angiotensina interfiere con el desempeño de la insulina y la activación del factor de crecimiento vascular endotelial hacia el que tanto se ha orientado el tratamiento de la retinopatía proliferativa y la maculopatía diabética en la actualidad. **Cita bibliográfica faltan** dos

2º. El Séptimo reporte de la Joint National Committee on Prevention, detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure enlista al corazón, el cerebro, los riñones, la circulación periférica y los ojos como órganos blanco de la Hipertensión arterial. La detección de daño a los órganos blanco en los pacientes hipertensos es importante por los riesgos para daño de otros órganos blanco es mayor que en pacientes que tienen hipertensión arterial no complicada⁴.

La hipertensión arterial es también una enfermedad vascular ampliamente conocida como factor de riesgo para infarto cerebral, cardiaco, insuficiencia renal, y es muy probable que la retina del paciente diabético también se afecte mucho antes de que se presenten lesiones estructurales, visibles. Es por eso que el objetivo de este trabajo es cuantificar mediante el ERGmf el efecto de la hipertensión arterial.

Por otro lado se piensa que las lesiones vasculares anteceden a las lesiones neurales (fotorreceptores, células bipolares, ganglionares) aunque debe

considerarse que ocurren simultáneamente ya que ambos sistemas el vascular y el neural están estrechamente relacionados en un ambiente metabólico que afecta a ambos.

Clasificación de la retinopatía hipertensiva		
Grado de retinopatía	Signos retinianos	Asociación sistémica
Ninguno	Signos no detectables	Ninguno
Leve	Estrechamiento arteriolar generalizado, estrechamiento arteriolar focal, cruces arterio-venosos rectificadas , hilos de cobre, o una combinación de estos signos	Asociación modesta con riesgo de infarto clínico, subclínico, enfermedad coronaria y muerte.
Moderado	Hemorragias puntiformes o en flama, microaneurismas exudados algodonosos, exudados duros o una combinación de estos	Fuerte asociación con riesgo de infarto clínico, subclínico, deterioro cognitivo, muerte por enfermedad coronaria
Maligno	Signos de retinopatía moderada más edema de la papila	Fuertemente asociado a muerte
Neuropatía óptica isquémica	Debe descartarse, con disminución de agudeza visual	Y pérdida del campo visual

Wong et al 2004 ⁵

Fisiopatología

El primero que describió la retinopatía hipertensiva fue Marcus Gunn en el siglo 19 en una serie de pacientes con hipertensión arterial y enfermedad renal⁶.

La circulación retiniana sufre una serie de cambios fisiopatológicos en respuesta a la elevación de la presión arterial⁷. En el estadio inicial de vasoconstricción, el vasoespasmo y el aumento de tono arteriolar pertenecen a mecanismos locales autorregulatorios. Clínicamente se ve como un estrechamiento arteriolar generalizado. La persistencia de la hipertensión lleva a engrosamiento de la

íntima, hiperplasia de la media y degeneración hialina subsecuente. En este estadio inicial se aprecia mayor estrechamiento arteriolar rectificación de los cruces arterio-venosos con los conocidos picos de flauta, por compresión de las arterias sobre las venas y aumento del brillo arteriolar que se conoce como hilos de cobre.

Este es seguido por el estadio exudativo, en el cual hay disrupción de la barrera hemato-retiniana, necrosis del musculo liso y de las células endoteliales, exudación de sangre y lípidos e isquemia retiniana, y se manifiestan en la retina como microaneurismas, hemorragias, exudados duros y exudados algodonosos.

En esta etapa puede presentarse edema de la papila y habitualmente indica severidad de la hipertensión arterial (hipertensión arterial maligna).

Otras complicaciones vasculares de la hipertensión arterial, como los microaneurismas y las oclusiones venosas, son raras en pacientes con hipertensión arterial crónica. Los estadios descritos aquí pueden no ser secuenciales. Por ejemplo signos de la etapa exudativa como microaneurismas o hemorragias en la retina, pueden encontrarse en ojos que no tienen datos del estadio esclerótico (venas arrosariadas)⁷. Los signos exudativos no son específicos, ya que también se encuentran en la diabetes y en otras condiciones.

3º. Lo que se sabe del ERG en pacientes diabéticos

El ERG es un método objetivo, no invasivo para medir la respuesta retiniana a la estimulación visual, de pequeñas áreas de la retina humana. Existe el ERG global o Electrorretinograma patrón o de campo completo, que es una medición total de

la respuesta eléctrica de la retina. El ERGMf, introducido por Sutter⁸ es un método relativamente nuevo de medir la función focal de la retina. Permite el mapeo funcional de la retina y contribuye a la evaluación detallada de su función, especialmente en alteraciones regionales de las capas internas de la misma. Las respuestas locales del ERGMf no son pequeños electroretinogramas (no son potenciales eléctricos de regiones locales de la retina) sino que resultan de una extracción matemática de la señal. Además debido a que la respuesta es rápida la forma de la onda de las áreas es influida por el estímulo precedente (efecto adaptación) y subsecuente (efecto inducido). Así como también por las respuestas a la luz dispersada o distribuida en otras áreas de la retina.

La típica onda del ERGMf básico (también llamada respuesta de primer orden o kernel de primer orden) es una onda bifásica con una deflexión inicial negativa seguida por un pico positivo (como se ilustra en la siguiente figura).

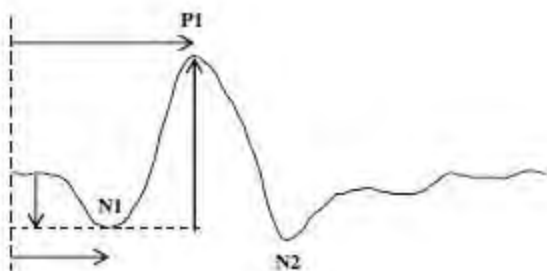


Fig. 2 Diagram of an mfERG response to show the designation of the major features of the waveform

La onda N1 tiene su origen en los conos

Y la onda P1 en células bipolares, células horizontales, amácrinas y células de Muller. A cada onda se le mide amplitud y latencia o tiempo implícito. La amplitud se mide en milivoltios/grados del área al cuadrado y la latencia en milisegundos y se toma a partir del inicio del estímulo hasta el pico de la onda.

Los valores normales dependen de la edad y de la población estudiada, se recomienda que cada equipo, en cada país, establezca su propia base de datos normales. En México no se han realizado estudios para establecer niveles normales acordes a nuestra población.

El ERGmf ha sido usado para localizar daño focal en la retina que puede presentarse en numerosas enfermedades ⁹⁻¹² y ha probado ser una prueba diagnóstica confiable en la clínica. El ERGmf puede medir la función de la retina externa tanto como de la interna. La respuesta de kernel de primer orden refleja el promedio de la respuesta retiniana después de un solo flash (el promedio de la diferencia entre la respuesta a un estímulo brillante y uno oscuro), y la respuesta de segundo orden representa el grado al cual la respuesta retiniana es afectada por un estímulo luminoso que acaba de pasar previamente (oscuridad luz).

Aunque el exacto origen retiniano del SOK (respuesta de kernel de segundo orden) no se entiende por completo, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que los parámetros que refleja el SOK del ERGmf han mostrado ser sensibles para detectar alteraciones tempranas en la retina en enfermedades que

involucran especialmente la retina interna, tales como la diabetes ^{5,6,8,9}. Nosotros suponemos que la retina interna es la que primero se afecta, debido a que los cambios tempranos que se presentan en la retina como exudados algodonosos o exudados duros, microaneurismas, es muy probable que la retina interna sea el sitio de disfunción subclínica que llevan posteriormente a cambios estructurales visibles después en el curso de la enfermedad.

Se ha descrito la sensibilidad que tiene el ERGmf para mostrar alteraciones funcionales de la retina en diabéticos, la correspondencia entre las alteraciones funcionales y estructurales en ojos con retinopatía no proliferativa temprana, y estudios longitudinales para formular modelos que predigan los sitios de futuros signos de retinopatía. ¹⁰. Ese modelo incluye el retardo del tiempo implícito y muestra una sensibilidad del 86% y una especificidad de 84% para la predicción de desarrollar retinopatía a un año en una localización específica de la retina.¹⁴ Publicaron una sensibilidad de 88% y una especificidad de 98% mediante un área bajo la curva de 0.95 de la curva ROC. El ERGmf ha sido usado para evaluar la función retiniana en muchas enfermedades, incluyendo la retinopatía diabética^{15,16}. El retardo en la medición del tiempo implícito o latencia de la onda del ERGmf se ha asociado espacialmente con la severidad de la retinopatía¹⁷ y es predictor para el desarrollo de retinopatía a un año de seguimiento. Pero no lo encontraron así con la amplitud de la onda P⁵.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACION

Se ha postulado la posibilidad de un daño en la retina en los pacientes diabéticos funcional antes de la aparición de datos clínicos. Sin embargo, solo hasta fechas recientes con el apoyo de la ERGmf este daño ha sido posible demostrarlo. Por otro lado, la hipertensión arterial sistémica también puede generar un daño funcional en la retina. Debido a la alta frecuencia de pacientes diabéticos con hipertensión es factible que exista una sinergia en la alteración funcional de la retina, sin embargo esta hipótesis no ha sido estudiada previamente, por ello este trabajo se dirigió a responder a la siguiente pregunta de investigación.

Pregunta principal

¿Existe un efecto deletéreo sobre la retina en pacientes con HTA en los pacientes diabetes tipo II sin retinopatía diabética?

Preguntas secundarias

De existir un efecto deletéreo, ¿Se modificará por el control de la hipertensión o el tipo de antihipertensivo usado?

Hipótesis primaria.

La hipertensión arterial sistémica tiene un efecto aditivo deletéreo en la función de la retina, evidenciado por alteración en el ERGmf, del paciente diabético previo al desarrollo clínico de retinopatía diabética.

Hipótesis secundaria.

Es factible que el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina enalapril y bloqueadores de los receptores de angiotensina, losartan, influya en el daño ocasionado por la hipertensión en la retina de pacientes diabéticos.

Hipótesis estadísticas.

Ho: El promedio del tiempo de latencia de las ondas N1 y P1 en el ERGmf se encontraran igualmente alargadas en los pacientes diabéticos con hipertensión arterial sistémica que aquellos con solo diabetes.

Ha: El promedio del tiempo de latencia de las ondas N1 y P1 en el ERGmf será diferentes entre los pacientes diabéticos con y sin hipertensión arterial sistémica que aquellos con solo diabetes.

Ho: El promedio de la amplitud de las ondas N1 y P1 en el ERGmf se encontraran igualmente disminuida en los pacientes diabéticos con y sin hipertensión arterial sistémica que aquellos con solo diabetes.

Ha: El promedio de la amplitud de las ondas N1 y P1 en el ERGmf se encontraran mas disminuida en uno de los grupos de los pacientes diabéticos.

Ho. El efecto de la HTA sobre las latencias y amplitudes de las ondas N1 y P1, son explicadas por la edad, los años de evolución de la diabetes mellitus, su estado de control, la presencia de tabaquismo y dislipidemia.

Ha: El efecto de la HTA sobre las latencias y amplitudes de las ondas N1 y P1 es independiente de la edad, los años de evolución de la diabetes mellitus, su estado de control, la presencia de tabaquismo y dislipidemia.

Objetivo General

Mostrar el efecto de la hipertensión arterial sistémica sobre el funcionamiento de la retina, evaluado por ERGmf, en los pacientes diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

Objetivos particulares

- 1.- Comparar las latencias en las ondas N y P del ERGmf entre pacientes con diabetes mellitus con y sin hipertensión arterial sistémica.
- 2.- Comparar las amplitudes en las ondas N y P del ERGmf entre pacientes con diabetes mellitus con y sin hipertensión arterial sistémica.
- 3.- Establecer el efecto de la hipertensión arterial sobre las latencias y amplitudes de las ondas N y P del ERGmf, al ajustar la edad, el tiempo de evolución de la DM, el estado de control de la DM, el antecedente de tabaquismo y dislipidemia.

JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo se realizó con el propósito de comprender mejor los cambios fisiopatológicos determinados por el ERGmf de pacientes diabéticos y pacientes diabéticos con hipertensión, sin retinopatía diabética.

Se ha publicado que existe daño funcional detectado por el ERGmf antes de la presentación de evidencia del daño por datos clínicos, tal como había sido propuesto en estudios previos. Con esta detección temprana postulamos a futuro la disponibilidad de esta herramienta en la detección de pacientes con riesgo de mayor deterioro visual. Y potencialmente, establecer momentos idóneos para el inicio de tratamientos que prevengan o reviertan esta alteración.

Por otro lado, era importante establecer si esta alteración se exagera por la presencia de hipertensión arterial, otra entidad que genera daño vascular. Ello, debido a la alta frecuencia de pacientes diabéticos con hipertensión arterial. De demostrarse esta sinergia, medidas encaminadas al control de ambas enfermedades pudieran evitar un daño más severo a la función visual. El valor de la detección temprana de cambios funcionales en la retina antes de que se aprecien signos de retinopatía, puede predecir quienes van a desarrollar lesiones más severas. Estas evidencias apoyan la utilización de pruebas objetivas en la detección temprana de la disfunción retiniana y predecir en que pacientes hay amenaza de pérdida de la visión.

METODO

Diseño de estudio:

Estudio transversal observacional, prolectivo, comparativo entre pacientes con y sin hipertensión arterial, ambos con diabetes mellitus tipo 2 sin retinopatía.

Periodo de estudio:

El 1 de agosto del 2011 al 30 de agosto del 2012

Lugar de realización:

Hospital de Nuestra Señora de la Luz, clínica de especialidades oftalmológicas, en el Departamento de Neuroftalmología.

Sujetos de estudio

Se incluyeron los sujetos que cumplieron con los siguientes criterios de:

Inclusión:

- Pacientes con edades entre 40 y 60 años de edad.
- De uno y otro sexo.
- Con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con menos de 10 años de evolución. Confirmado el diagnóstico por criterios internacionales (cita) y bajo tratamiento con hipoglucemiantes orales.
- Sin evidencia de alteración morfológica en la retina determinada por visualización y fotografía de fondo de ojo.

- Con o sin hipertensión arterial sistémica, determinada criterios internacionales y bajo tratamiento antihipertensivo.
- Pertenecientes a la cohorte de seguimiento de pacientes diabéticos del INN.

Exclusión

- Presencia de enfermedad oftalmológica al momento del estudio, excepto defecto refractivo para visión de lejos o cerca.
- Pacientes que se negaron a participar.

Eliminación

- Pacientes con estudio de ERGmf deficiente por no cooperación.

Método de selección o muestreo.

Por conveniencia con casos consecutivos en el cumplimiento de los criterios de selección. Se integró por todas las personas que cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio durante el periodo establecido.

Tamaño de muestra,

- Se calculó una muestra de 24 sujetos CON DM y SIN HTA y 24 sujetos CON DM y CON HTA.
- El número de sujetos se obtuvo al definir cuántos sujetos son necesarios para encontrar un coeficiente de correlación de 0.5 ó una diferencia mayor de 1nv entre las amplitudes de los grupos. Se consideró una probabilidad de cometer un error tipo I menor del 5% y con un poder estadístico del 80%.

Metodología

VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala
Edad	Condición que afecta la función del ojo envejecimiento	Se obtendrá con los años cumplidos informados por el paciente al momento del estudio	Años
Sexo	Diferencia biológica asociada comportamiento hormonal diferente	Fenotipo observado en el paciente	Hombre 1 Mujer 0
Tiempo de evolución diabetes	Factor que influye en la exposición de niveles altos de glucosa	Años informados por el paciente de Dx y tratamiento	Años
Tiempo evolución hipertensión	Factor que influye en la exposición a vasoconstricción arteriolar	Tiempo transcurrido informado por el paciente	Años
Tabaquismo	Factor que influye en la vasoconstricción	Cantidad de cigarros consumidos	>100 cigarros al año
Glucemia	Factor que influye en el control metabólico	Cantidad de glucosa en sangre	mg/dl
Hb Glucosilada	Factor que muestra el control metabólico en los últimos 3 meses	Porcentaje de hemoglobina glicada	%
Agudeza visual	Medición directa de la función visual	Optotipos de Snellen	Escala de 20/20
Presión ocular	Factor que influye en alteración fibras nerviosas	Se requería que los pacientes tuvieran cifra de presión normal.	mmHg
Triglicéridos Colesterol	Factor que influye en el control metabólico	Pacientes que hayan sido diagnosticados con dislipidemia	Presente 1 Ausente 0

VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala
Onda N1 del ERGmf amplitud	Primera onda negativa del ERGmf	tiene su origen en los conos	Densidades de área: nanovoltios/grados ²
Latencia (Tiempo implícito)	Sirve para evaluar la conducción nerviosa	Se mide desde el inicio de estímulo al pico de la onda	milisegundos
Onda P1 del ERGmf amplitud	Primera onda positiva	Tiene su origen en células bipolares, células horizontales, amácrinas y células de Muller.	Densidades de área: nanovoltios/grados ²
Latencia (Tiempo implícito)	Para evaluar la conducción nerviosa al estímulo luminoso	Se mide desde el inicio de estímulo al pico de la onda	milisegundos

Mediciones.

1.-Entrevista o captura de información basal: a través de una base de datos de los pacientes diabéticos seguidos en una cohorte del Instituto Nacional de Nutrición se obtuvieron los nombres y teléfonos de los sujetos que cumplieran con los criterios de selección. Se contactaron a los pacientes por vía telefónica, una vez que aceptaron participar, de la base de datos disponible se obtuvo los tres últimos resultados de las variables clínicas y de laboratorio; las cuales se resumieron en un promedio para establecer la condición de control de glucosa y presión arterial.

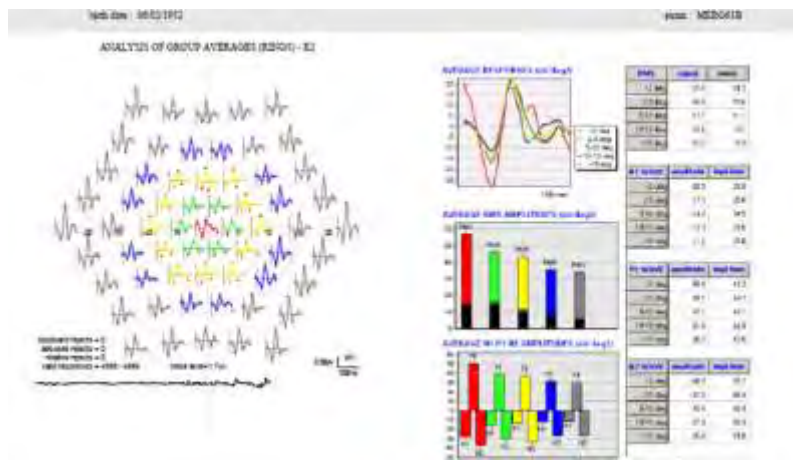
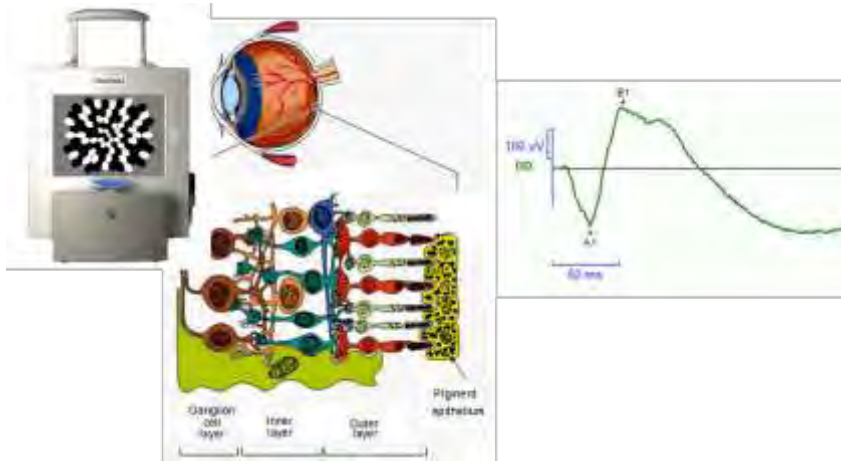
2.- Los pacientes fueron citados en el Hospital de Nuestra Señora de la Luz, para la realización de una valoración oftalmológica completa. Así mismo, se obtuvo fotografía del fondo de ojo de ambos ojos. Esta se obtuvo por medio de una cámara Zeiss modelo FF450 plus bajo dilatación pupilar y de acuerdo a los criterios del Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study. Las fotografías de los

pacientes fueron evaluadas por dos oftalmólogos expertos, de manera independiente y cegada al objetivo del estudio. Cuando ambos evaluadores consideraron ausencia de retinopatía el paciente ingreso al protocolo, si ambos observaron retinopatía este se excluyó y en discrepancias, la decisión se realizó por consenso.

3.- Se les practicó un ERGmf: con el aparato Computerised Opto-electronic Stimulator Vision Monitor Mon-Pack 120 Metrovision (Perenchies, France). bajo las guías de la Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica ISCEV¹⁸. (Cuadro I). Todas las mediciones se realizaron por la misma persona (tesista), quien estaba capacitada en la técnica.

El estímulo consistió de 61 elementos hexagonales que subtendían ~25 grados de la retina a partir del punto de fijación, o sea 50° de diámetro. Los pacientes fijaban la mirada en un pequeño estímulo en el centro del campo a evaluar durante los 5 a 7 minutos que dura el estudio por ojo.

Cada elemento hexagonal fue modulado entre blanco (22 cd/m² de iluminación)(cd= candelas) y negro (<2 cd/m²). La luz de la habitación se mantuvo apagada. Se observó la calidad de los datos recabados y la estabilidad de la fijación del paciente. Las señales de la retina fueron amplificadas 100 000 veces.



Cuadro I. Parámetros para el registro del ERGmf

Characteristics of the analysis	Base in the ISECV ¹⁷
5 to 7 minutes per eye	Mf photopic responses 61B
Modes of stimulation	Areas covering 25° of the retina and scaled eccentrically to stimulate an array of 61 hexagons
Hexagons modulated	Between a high luminance of stimulations set at 200cd/m ² for the bright flashes according to a binary pseudo-random m-sequence
Stimulated fields	60 degrees horizontal and 46 degrees vertically
Standard stimulation	Black/white monochrome cathode ray tube monitor with blue background to minimize rod response and maximize cone responses
Frame frequency	High of 120 Hz to provide higher temporal resolution
Band-pass filtering	High pass cut-off 10Hz; low pass cut-off 300 Hz; amplified with a gain of 100 000
Stimulus screen	Surrounded by a uniformly illuminated background cover with a luminance set at 30 cd/m ² to eliminate the rod responses
Stimulus frequency	Set at 17 Hz to optimize the amplitude of responses

El ERGmf fue medido con el sistema comercial Metrovision antes descrito, a los pacientes se les dilató la pupila con tropicamida al 1% y fenilefrina al 2.5%. Previa adaptación a la oscuridad por 30 minutos, se anestesió la córnea con proparacaina al 0.5% antes de colocar el lente de contacto con electrodo de hilo de oro. Se utilizó el lente modelo ERG Jet. El electrodo de tierra fue sujetado al pabellón auricular derecho del paciente y el ojo contralateral fue ocluido.

Aspectos éticos

La naturaleza del estudio y consecuencias potenciales fueron explicadas a los sujetos estudiados, y se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos antes de coleccionar los datos. Los procedimientos cumplieron con lo establecido por la declaración de Helsinki, y el comité de investigación del Hospital de Ntra. Sra. de la Luz aprobó el protocolo.

Análisis estadístico

Los pacientes fueron analizados en dos grupos según la presencia o no de hipertensión arterial sistémica. En un primer momento se estableció la comparabilidad de los grupos a través del resumen de sus datos. Para las variables cualitativas se obtuvo las frecuencias simples y relativas en porcentaje y para las variables cuantitativas de edad, presión arterial, agudeza visual y presión ocular se resumieron en medias y desviaciones estándares. La comparación entre los grupos se realizó en las variables cualitativas prueba no paramétrica de Chi

cuadrada y para las variables cuantitativas prueba paramétrica de t de student para grupos independiente de dos colas.

En la comparación entre las medidas de la amplitud y latencia de las ondas N1 y P1, se obtuvo la media y su desviación estándar en cada grupo para cada anillo. Dado que la hipótesis de trabajo fue unilateral se realizó prueba de t de student para grupos independientes de una cola. Para estimar la diferencia entre los pacientes diabéticos con o sin hipertensión y la población “sana” de la misma edad, se realizó el estudio en diez pacientes.

Para determinar el efecto de la hipertensión arterial sistémica, analizada como una variable dicotómica (hipertenso = 1 y no hipertenso = 0), sobre las latencias y amplitudes de las ondas N1 y P1 en sus diferentes anillos ajustada a las variables confusoras, se realizaron modelos de regresión lineal múltiple. Se obtuvieron los betas no estandarizados y sus intervalos de confianza al 95%. Cuando se encontró una significancia en alguno de los anillos se analizó el efecto de las variables a través de un modelo de regresión lineal múltiple con determinación de los coeficientes estandarizados.

En un análisis secundario se compararon los resultados de las amplitudes y latencias de las ondas N1 y P1 con los valores estándares considerados como normales para este grupo de edad en población sana francesa (datos proporcionados por el desarrollador del aparato de electroretinograma). Las distribuciones de las mediciones se muestran en gráficos de cajas y bigotes (mediana y rangos intercuantiles).

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 20. Se consideró una significancia estadística con una probabilidad de cometer un error tipo I menor al 5%.

RESULTADOS

De un total de 57 pacientes disponibles en la cohorte se excluyeron a 13 por presentar datos de RDNP (retinopatía diabética no proliferativa). Los restantes 44 pacientes cumplieron los criterios de selección y aceptaron participar en el estudio.

De ellos en todos se pudo evaluar la actividad eléctrica de ambos ojos.

De los 44 pacientes ingresados 21 eran hipertensos confirmados y bajo tratamiento.

Las características de los pacientes son resumidas en la Tabla 1. No hubo diferencias entre los grupos con relación a la distribución por género, años de edad, ni años de diagnóstico de la Diabetes Mellitus. Con excepción de dos pacientes en quienes solo recibían metformina, el resto estuvieron siendo manejados con la combinación de metformina y glibenclamida.

El control metabólico mediante hemoglobina glucosilada fue anormal en ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Sin embargo, los pacientes hipertensos mostraron niveles más altos de glucosa sérica ($p=0.04$).

La frecuencia de tabaquismo informado por los pacientes fue similar en ambos grupos con porcentajes poco menores del 40%. La coexistencia de dislipidemia conocida fue mayor en el grupo hipertenso, aunque la diferencia no alcanzó significancia estadística.

Con relación al control hipertensivo de los pacientes con HTA, el promedio de años de diagnóstico fue de 7 (2 a 20 años). Todos recibían tratamiento; doce recibían enalapril, cinco losartan, tres ibersatan, uno nifedipina y uno con la

combinación losartan, atenolol y clortalidona. En nueve (42.8%) de los 21 pacientes hipertensos sus cifras de presión arterial sistémica de los últimos tres meses aún se encontraban por arriba de los valores normales.

Con respecto a las condiciones oculares, como se muestra en la tabla I, la agudeza visual y las presiones oculares fueron muy semejantes entre los dos grupos. Así mismo no hubo diferencias con respecto al equivalente esférico de ambos ojos entre los grupos.

Electroretinografía multifocal

A todos los pacientes se les pudo realizar la ERGmf en ambos ojos. Se presentaron en dos pacientes queratitis por exposición en ambos ojos, los cuales se resolvieron con manejo local con lubricantes.

Análisis de onda N1.

En la tabla 2, se resumen las mediciones en la amplitud y latencia de la onda N1. En forma general no se pudo demostrar la existencia de diferencias ni en la amplitud ni en la latencia de esta onda en los diferentes anillos con respecto a la condición de hipertensión. La excepción fue en la latencia del anillo 11 a 15°, en donde fue más prolongado en los pacientes sin hipertensión.

Análisis de la onda P1

A diferencia de lo observado en la onda N1; para la amplitud de la onda P1 se encontró una menor magnitud en el primer anillo (<2°) en los casos de diabéticos no hipertensos, diferencia estadísticamente significativa. En este mismo anillo,

además se observó una latencia más larga en los pacientes con hipertensión arterial, diferencia estadísticamente significativa ($p=0.01$).

Efecto de la HTA en la ERGmf

En la tabla 3, se muestra el efecto (Coeficiente beta) de la presencia de HTA sobre las características de las ondas N1 y P1 en cuanto a su amplitud, cuando se ajustan variables potencialmente confusoras. Como se observa para la onda N1 no parece ser modificada por la condición de hipertensión, para ninguno de sus anillos.

En la onda P1, la presencia de hipertensión arterial sistémica mostró alterar la amplitud sólo para el primer anillo. La coexistencia de HTA con diabetes mellitus incrementó 16.7 mV en promedio la amplitud de esta onda (Tabla 3). Para los otros anillos, ya no se pudo demostrar un efecto de la HTA.

Para las latencias (Tabla 4), al ajustarse por variables confusoras, se pudo demostrar que la presencia de HTA acortaba más los tiempos que su ausencia, sin embargo, solo para el anillo de 11 a 15°, este acortamiento fue estadísticamente diferente.

En la onda P1, el efecto fue contrario con un alargamiento del tiempo implícito o latencia solo para el primer anillo y la probabilidad de encontrar un valor así o más extremo fue de 0.002.

Este mismo efecto fue analizado a detalle en la tabla 5. Donde se confirma como la presencia de HTA modifica la amplitud y latencia sobre todo de la onda P1 en el primer anillo; así como, el efecto individual de otros factores.

Comparación con los valores normales.

Debido a que las amplitudes y latencias en las ondas N1 y P1 de nuestros pacientes diabéticos (con o sin hipertensión) parecían estar disminuidas o más prolongados que los valores comunicados por el Dr. Charlier (gráficas anexas A,B,C y D), y que la edad influye en sus valores (gráficas E, F, G y H) de manera diferencial entre los diabéticos hipertensos y no hipertensos, decidimos evaluar a diez sujetos sanos mexicanos para determinar si esta conducta se mantenía.

Análisis entre pacientes hipertensos controlados y no controlados.

En un subanálisis exploratorio se realizó una comparación entre las características del ERGmf entre los pacientes hipertensos según su control de su presión arterial en los últimos tres meses. Los pacientes controlados tuvieron una cifras de tensión arterial sistólica y **diastólica de...; mientras que los no controlados de ...**

Según se observa en las 1 a 4, muestran que tanto para las amplitudes como para las latencias de las ondas N1 y P1, no hubo diferencias en sus valores en ninguno de los anillos evaluados (ANOVA dos vías para medidas dependientes, sin diferencia estadísticamente significativa entre grupos).

Discusión

Este es el primer estudio realizado en México, y de los pocos a nivel internacional, dirigido a evaluar el efecto de la hipertensión arterial asociado a la diabetes mellitus sobre el funcionamiento de la retina. Ambas condiciones, han sido ampliamente postuladas como factores desfavorables para el desarrollo de retinopatía y asociado a cambios muy específicos tanto neurales como vasculares. Más aún en la demostración de alteraciones pre-clínicas en el comportamiento eléctrico de las capas internas de la retina. Nuestra hipótesis inicial fue el establecer la existencia de un efecto sinérgico en el daño, es decir, una mayor alteración en el ERGmf en los pacientes diabéticos con hipertensión. Sin embargo, nuestros datos mostraron un efecto contrario, en el cual los pacientes con hipertensión presentaron menor alteración en sus registros.

Como se comentó en los antecedentes, estudios previos habían confirmado la alteración en la ERGmf de los pacientes diabéticos, incluso sin retinopatía manifiesta (Dr Bearse MA en 2004 y 2006). Nosotros encontramos esta misma evidencia, al comparar el registro de todos nuestros pacientes diabéticos con sujetos no diabéticos (). Sin embargo, las alteraciones fueron menos severas en los sujetos con hipertensión. Efecto no previamente descrito. Esta diferencia parece no estar asociada a una confusión relacionada a otros factores como edad, tiempo de evolución de la diabetes mellitus ni el control de la misma.

El posible efecto neuroprotector en la retina requiere de su confirmación en estudios posteriores. Es posible emitir diferentes hipótesis al respecto, la más factible es ser el resultado de un efecto directo de los antihipertensivo IECAs o de

los BCA, fármacos que interfieren con el sistema renina-angiotensina-aldosterona y favorecen la vasodilatación arteriolar sistémica e intraocular (). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEIs) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB) detienen la progresión de la nefropatía diabética y reducen la albuminuria (GALE A14636051 Hollenberg, Norman K 8 Nov 1993). Pero también como lo demostró Mauer y cols reducen el desarrollo de retinopatía diabética significativamente, comparados con los del grupo placebo (). En este trabajo no podemos asegurar si los fármacos limitaron el daño ó mejoraron un daño más severo previo, dada la característica transversal del estudio. **Discutir entre controlado y no...**

Implicación del estudio...

Limitaciones...seguimiento evaluaciones periódicas, valoración de tratamientos...

Encontrando tales valores en pacientes normales, tales en los diabéticos y sin haber demostrado una diferencia entre los valores de los diabéticos hipertensos y los diabéticos no hipertensos.

Nosotros esperábamos que los pacientes que cursan con hipertensión y diabetes iban a tener mayor afección retiniana con aumento de la latencia y disminución de la amplitud, pero no fue así.

Tanto en el coeficiente de correlación ajustado por edad encontramos mejoría en la latencia y en la amplitud para la onda N1 y P1, por ejemplo en la amplitud de la N1 la R2 muestra un valor negativo de -15.482 indicando que la onda se hace más

negativa o sea con más amplitud en los pacientes hipertensos a través de los años de edad comparado con los pacientes sin hipertensión y los individuos sanos.

Lo mismo obtuvimos para la amplitud de P1 donde la R2 muestra +23.23 en el grupo de diabéticos hipertensos comparados con los normales y los diabéticos no hipertensos. Similares resultados encontramos en la amplitud de las dos ondas analizadas como puede verse en los gráficos correspondientes.

En este grupo de pacientes 9 se encontraban aún hipertensos (**Esto en resultados**) grado I (**clasificación tal**) y 12 con presión controlada por los medicamentos.

[National High Blood Pressure Education Program and Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure](#)

Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, 1998, NIH publication

No está muy claro cómo funciona en el ojo el sistema de renina angiotensina y el efecto protector en el deterioro de la retina pero evidentemente hay que poner más atención en estos dos medicamentos en el tratamiento neuroprotector de la retina del paciente diabético.

El sistema de renina angiotensina ha sido implicado en la patogénesis de la retinopatía diabética¹⁹

La síntesis de angiotensina II ocurre en áreas oculares susceptibles a retinopatía diabética. 39 El nivel vítreo del factor de crecimiento vascular endotelial está aumentado en ojos de pacientes con retinopatía diabética proliferativa 40 y

correlaciona con la actividad vítreo de la ACE.⁴¹ Así el beneficio del enalapril y losartan en la retinopatía diabética puede deberse a un efecto directo en el ojo, independientemente del efecto en la presión arterial sistémica.

Tabla 1. Características de los pacientes diabéticos con y sin hipertensión arterial sistémica.

Dato	Con HTA N= 21	Sin HTA N = 23	Valor de p
Género*			
Masculino	7 (33.3)	10 (43.5)	0.54
Femenino	14 (66.7)	13 (56.5)	
Edad en años ⁺	53.5 (6.4)	53.3 (6.8)	0.57
Años de diabetes ⁺	7.2 (3.2)	6.1 (4.3)	0.35
Hipoglucemiantes*			
Metformina	21 (100)	23 (100)	1.00
Glibenclamida	21 (100)	21 (91.3)	0.48
Glucemia central mg/dL ⁺	143.5 (48.6)	120.2 (17.1)	0.04
%Hbglucosilada ⁺	7.7 (1.4)	7.9 (1.5)	0.71
Tabaquismo*	8 (38.1)	9 (39.1)	1.00
Dislipidemia*	18 (85.7)	14 (60.9)	0.09
Años hipertenso ⁺	7 (4.5)	- -	
TAS de los últimos 3 meses mmHg ⁺	124 (15.3)	119 (7.1)	0.16
TAD de los últimos 3 meses mmHg ⁺	75.6 (8.3)	77.1 (4.7)	0.45
Agudeza visual mejor corregida OD	0.9 (0.05)	0.9 (0.05)	0.33
Agudeza visual mejor corregida OI	0.9 (0.05)	0.9 (0.05)	0.31
Presión ocular OD mmHg ⁺	13.5 (1.8)	13.5 (2.2)	0.99
Presión ocular OI mmHg ⁺	14 (1.9)	14.2 (2.2)	0.73

Nota: * n (%) prueba de Chi cuadrada; + media (1DS) prueba de t de student, dos colas.

Tabla 2. Amplitudes y latencias P1 y N1 de ambos ojos en pacientes diabéticos con y sin hipertensión arterial.

ERG mf	Con hipertensión N= 42 ojos		Sin hipertensión N = 46 ojos		Valor de p *	Normales N=10
N1	Media	(1 DS)	Media	(1.DS)		
Amplitud, nvol/dg ²						
<2	-24.2	(15.3)	-23.1	(16.4)	0.75	-47.2
2 a 5	-19.3	(9.1)	-19.9	(7.3)	0.74	-31.1
6 a 10	-13.7	(5.0)	-13.8	(4.3)	0.92	-25.7
11 a 15	-10.5	(3.3)	-10.7	(2.7)	0.72	-21.2
>15	-8.9	(2.9)	-9.2	(2.5)	0.57	-17.6
Latencia,ms						
<2	22.7	(6.7)	22.9	(6.8)	0.90	26.8
2 a 5	24.0	(1.8)	24.4	(1.9)	0.26	25.8
6 a 10	22.9	(1.6)	22.9	(4.0)	0.89	25.0
11 a 15	22.6	(1.5)	23.4	(1.8)	0.03	25.4
>15	22.5	(1.7)	22.8	(2.1)	0.41	25.6
P1						
Amplitud, nvol/dg ²						
<2	61.5	(18.6)	51.9	(18.8)	0.04	97.8
2 a 5	51.9	(14)	49.9	(12.1)	0.29	84.0
6 a 10	39.6	(8)	36.8	(7)	0.17	71.5
11 a 15	29.9	(5)	28.1	(4.3)	0.19	55.7
>15	25.2	(3.8)	24.1	(4)	0.20	44.3
Latencia, ms						
<2	43.4	(5.4)	37.3	(10.3)	0.01	53.0
2 a 5	43.6	(1.2)	44.1	(2.1)	0.17	43.0
6 a 10	42.5	(0.8)	42.7	(0.8)	0.17	42.7
11 a 15	41.9	(0.8)	41.9	(0.9)	0.48	42.6
>15	41.6	(0.9)	41.8	(0.9)	0.38	42.7

*Nota * Prueba t de student dos cola.*

**Tabla 3.- Regresión lineal múltiple de las amplitudes de las ondas N1 y P1
por cada anillo del ERGmf.**

Anillo	Coefficiente Beta para presencia HTA	Intervalo de confianza (95%)	Valor p
Onda N1			
< 2 °	-3.4	(-10.7 a 3.9)	0.35
2 a 5 °	0.38	(-3.4 a 4.2)	0.84
6 a 10°	-0.05	(-2.2 a 2.1)	0.95
11 a 15°	0.51	(-0.8 a 1.8)	0.45
>15°	0.57	(-0.6 a 1.7)	0.34
Onda P1			
< 2 °	16.7	(4.7 a 28.8)	0.007
2 a 5 °	3.2	(-5 a 11.4)	0.44
6 a 10°	3.3	(-1.8 a 8.4)	0.20
11 a 15°	1.1	(-2 a 4.2)	0.48
>15°	0.46	(-2.3 a 3.2)	0.74

Regresión ajustada con: edad en años, tiempo de evolución en años, tabaquismo (si o no), Niveles de hemoglobina glucosilada, dislipidemia (si y no) y ojo evaluado (derecho e izquierdo).

Tabla 4. Regresión lineal múltiple de las latencias de las ondas N1 y P1 por cada anillo del ERGmf.

Anillo	Coefficiente Beta para presencia HTA	Intervalo de confianza (95%)	Valor p
Onda N1			
< 2 °	-0.03	(-3.1 a 3)	0.98
2 a 5 °	-0.44	(-1.3 a 0.43)	0.31
6 a 10°	0.37	(-1.06 a 1.8)	0.60
11 a 15°	-0.79	(-1.5 a -0.05)	0.03
>15°	-0.22	(-1.08 a 0.64)	0.61
Onda P1			
< 2 °	9.3	(3.4 a 15.2)	0.002
2 a 5 °	-0.5	(-1.7 a 0.7)	0.39
6 a 10°	-0.4	(-0.9 a 0.13)	0.14
11 a 15°	0.15	(-0.4 a 0.8)	0.63
>15°	0.08	(-0.5 a 0.7)	0.77

Regresión ajustada con: edad en años, tiempo de evolución en años, tabaquismo (si o no), Niveles de hemoglobina glucosilada, dislipidemia (si y no) y ojo evaluado (derecho e izquierdo).

Tabla 5.- Regresión lineal múltiple de la amplitud y latencia de la onda P1 en el anillo < 2° del ERGmf.

Anillo	Coefficiente Beta estandarizados	Valor p
LATENCIA		
HAS	0.35	0.002
Años de evolución DM	-0.17	0.16
Años de edad	-0.14	0.21
Ojo derecho/izquierdo	0.00	0.99
Nivel de Hb glucosilada	-0.08	0.49
Tabaquismo	-0.18	0.49
Dislipidemia	-0.27	0.03
AMPLITUD		
HAS	0.30	0.007
Años de evolución DM	-0.26	0.03
Años de edad	-0.13	0.23
Ojo derecho/izquierdo	-0.06	0.53
Nivel de Hb glucosilada	0.23	0.04
Tabaquismo	-0.17	0.15
Dislipidemia	-0.32	0.01

Figuras 1.

Amplitudes N1 en ERGmf de ambos ojos en pacientes con HTA controlada y no controlada

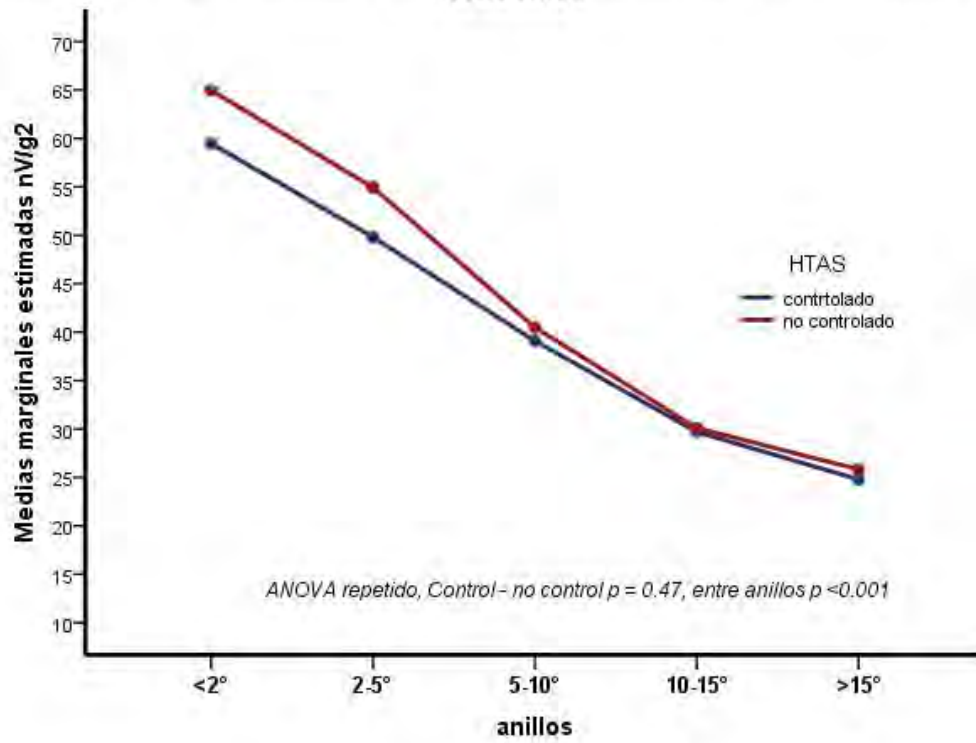


Figura 2.

Latencias de P1 del ERGmf de ambos ojos según control o no de la hipertensión arterial en pacientes con HTA

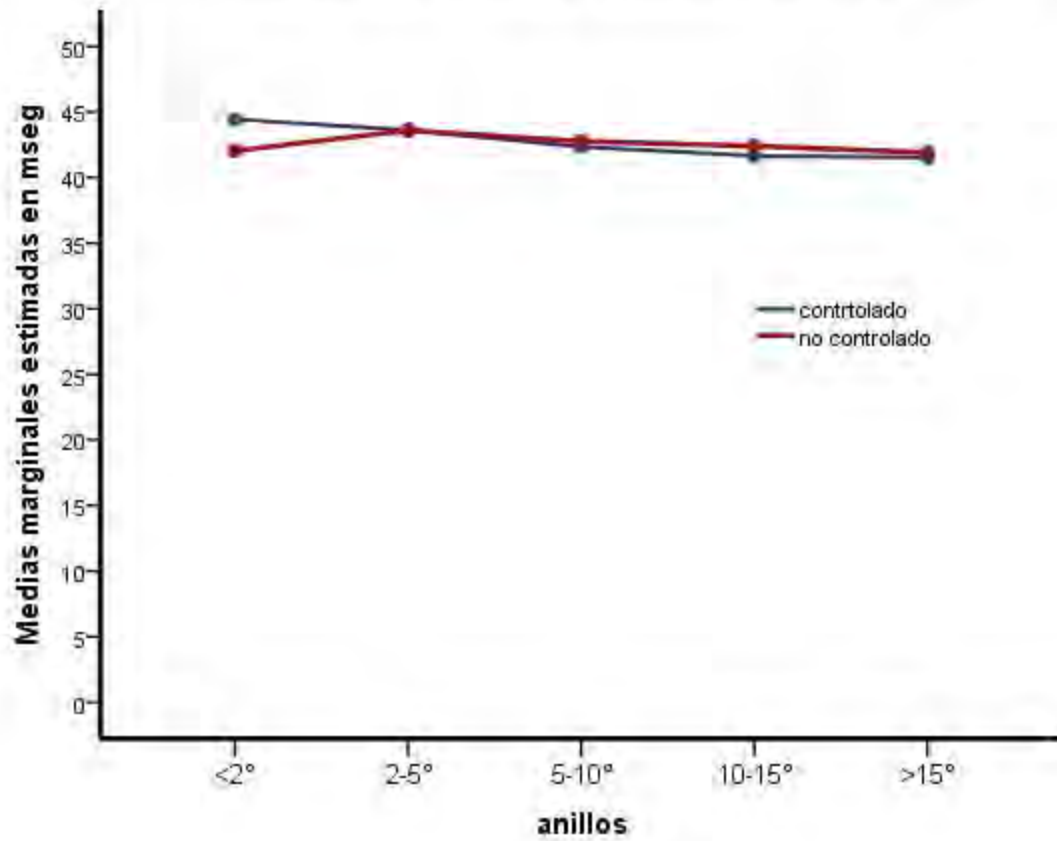


Figura 3.

Amplitud de onda N1 del ERGmf de ambos ojos en pacientes HTA con y sin control de su presión arterial

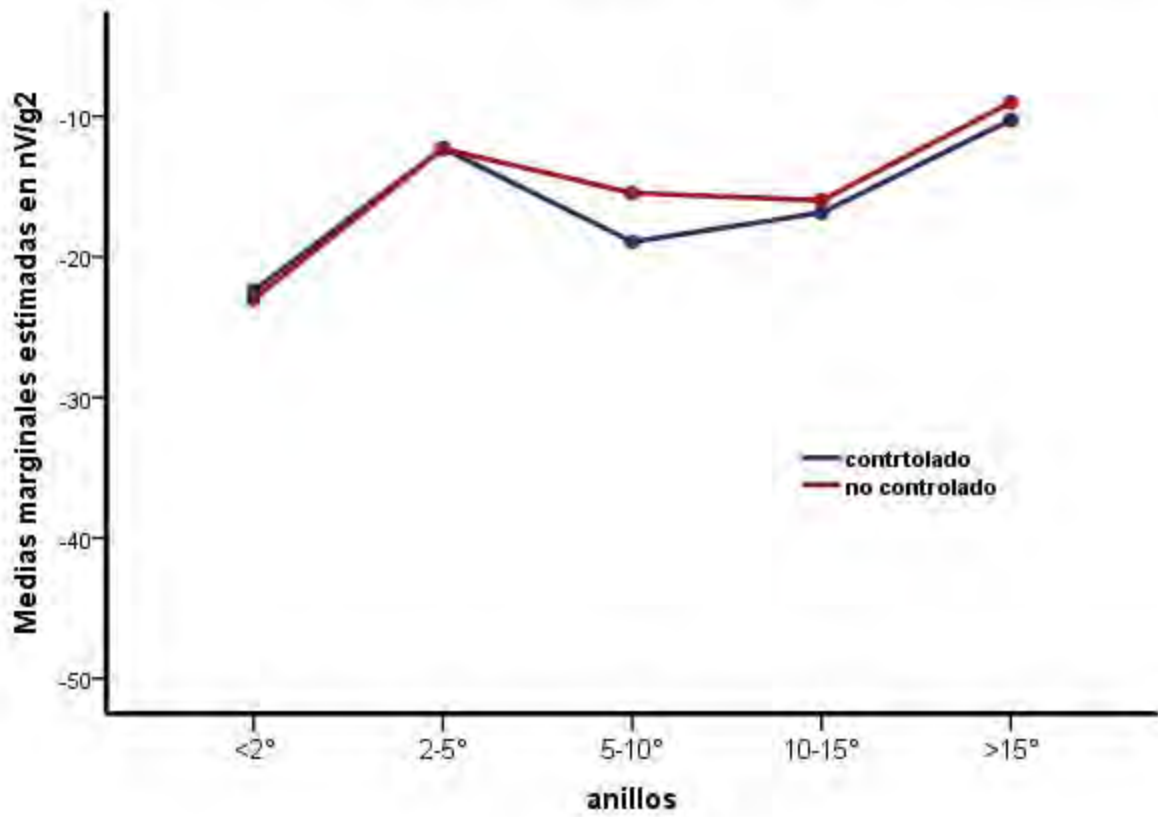
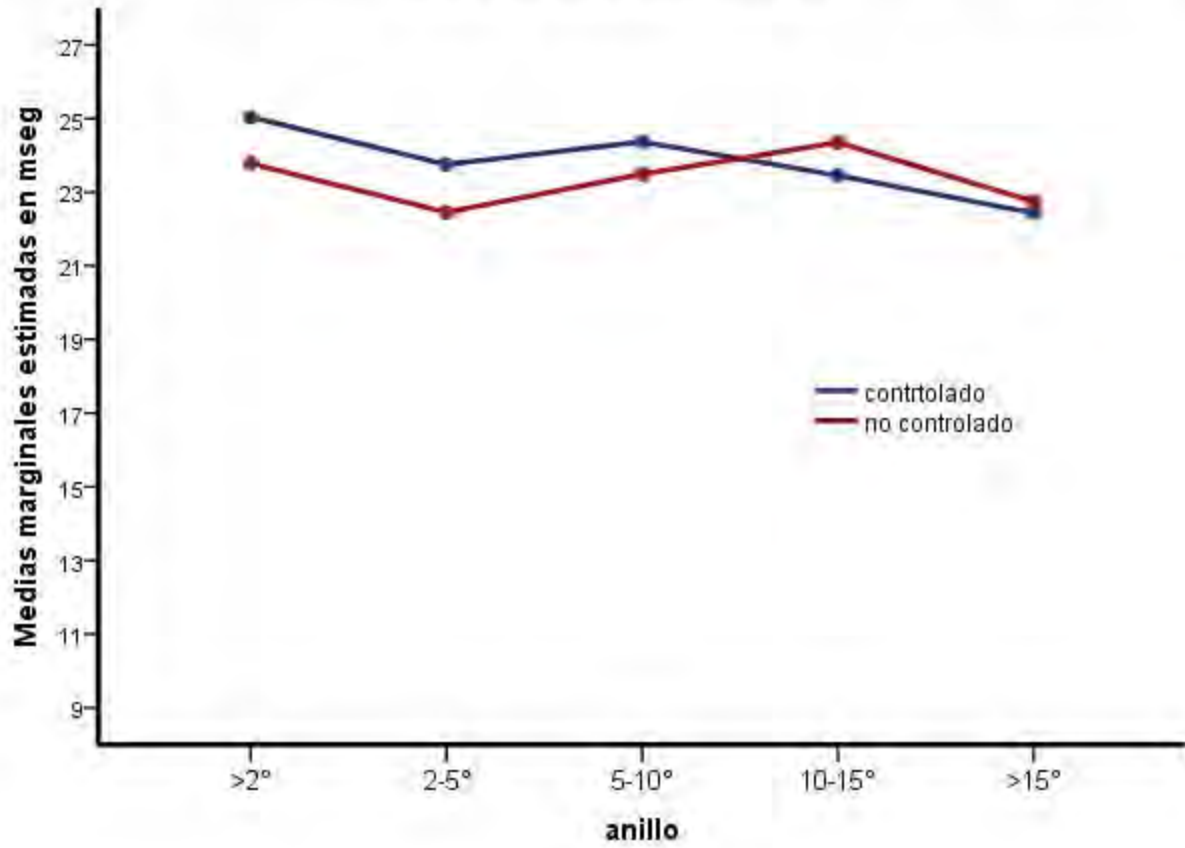


Figura 4.

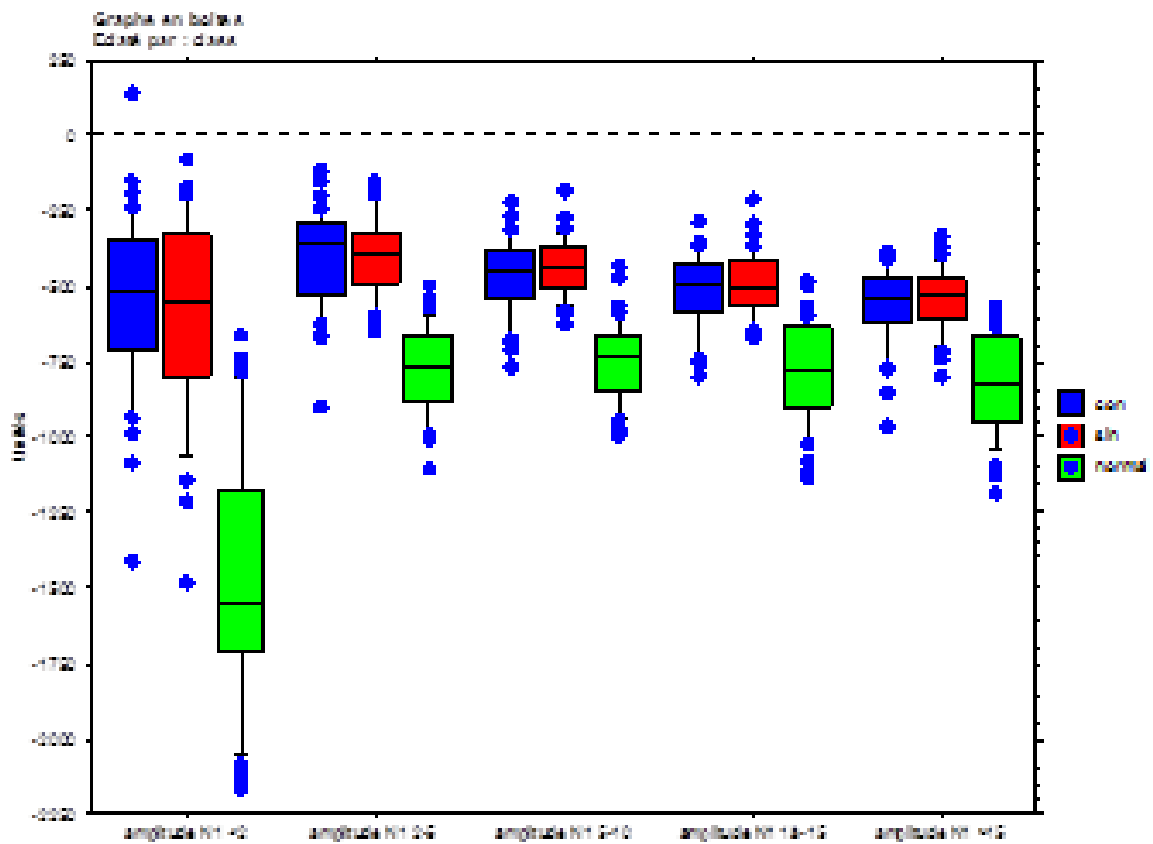
Latencias de onda N1 del ERGmf de ambos ojos en pacientes con HTA con y sin control de su presión arterial



ANEXOS

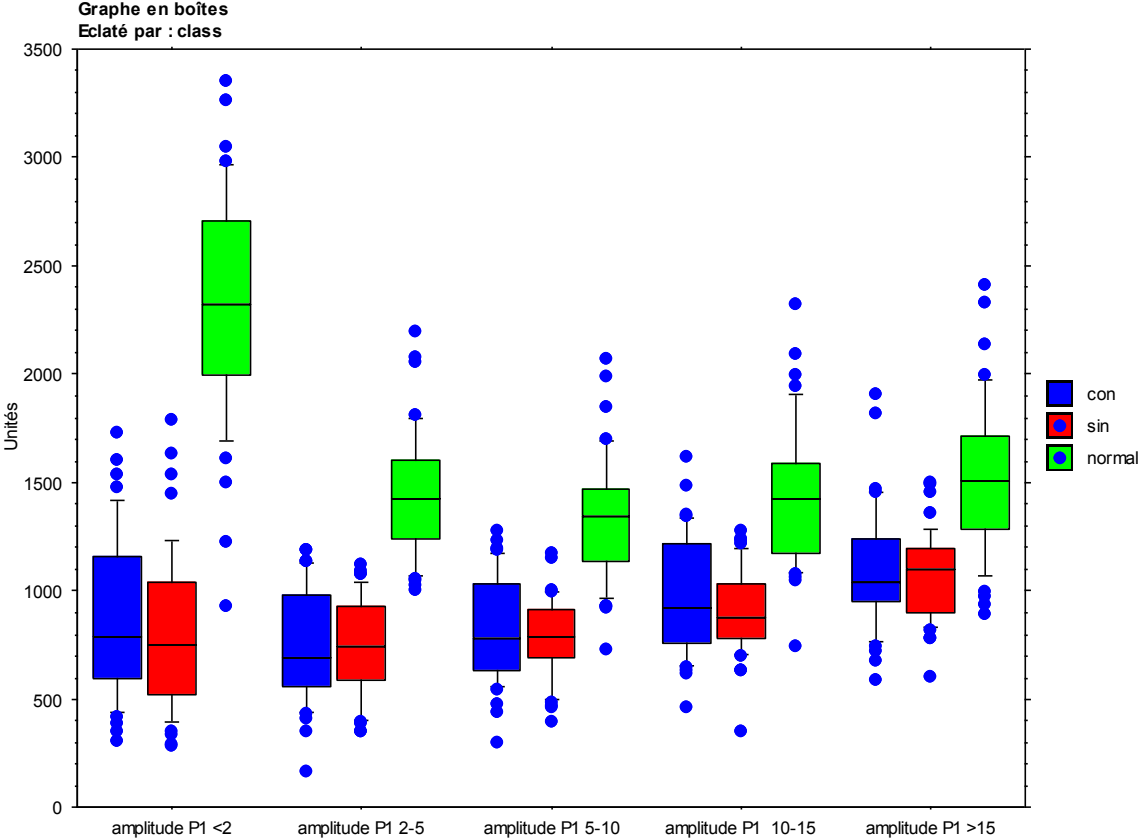
Todas las gráficas siguientes fueron elaboradas con la aprobación del Dr. Jacques Charlier comparando nuestros pacientes con sujetos sanos de población francesa. (Comunicación personal)

Gráfica A. Amplitud de la onda N1, entre diabéticos hipertensos y no hipertensos comparados con población sana.

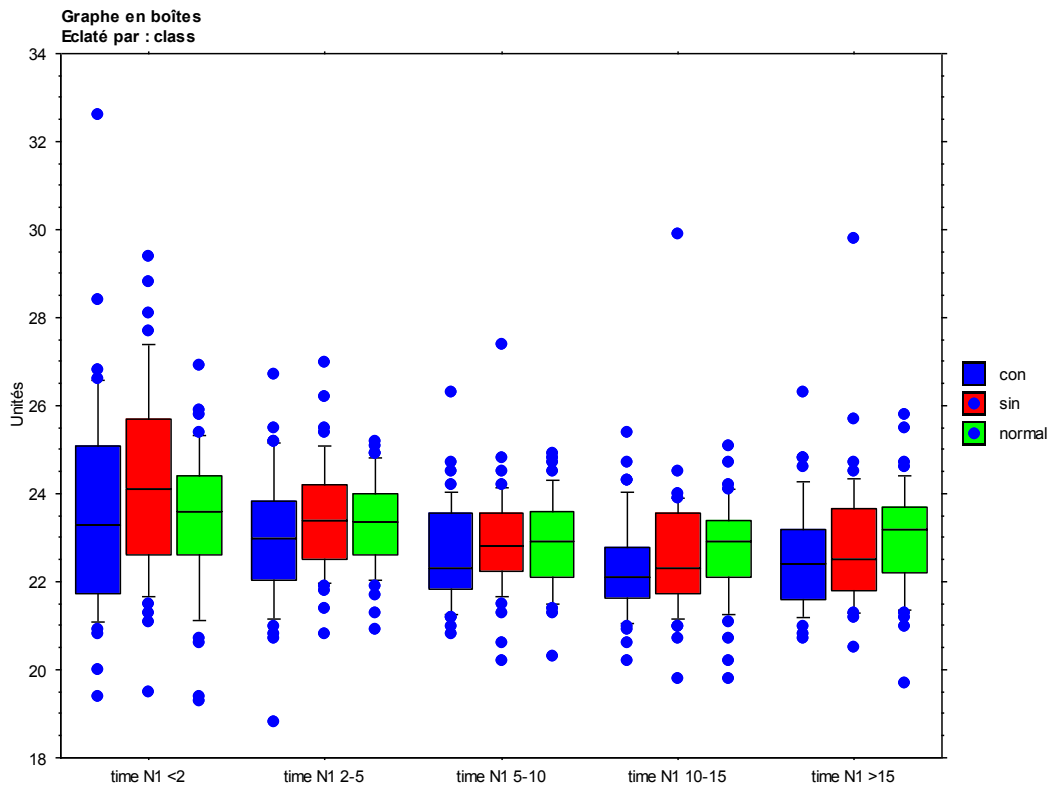


Gráfica B. Latencia de la onda N1 (figura A) y P1 (figura B) en diabéticos hipertensos, no hipertensos y población sana.

Figura A



Gráfica C Latencias de la onda N1 entre diabéticos hipertensos, no hipertensos y comparación con población sana.



Gráfica D Latencias de la onda P1) entre diabéticos hipertensos, no hipertensos y comparación con población sana.

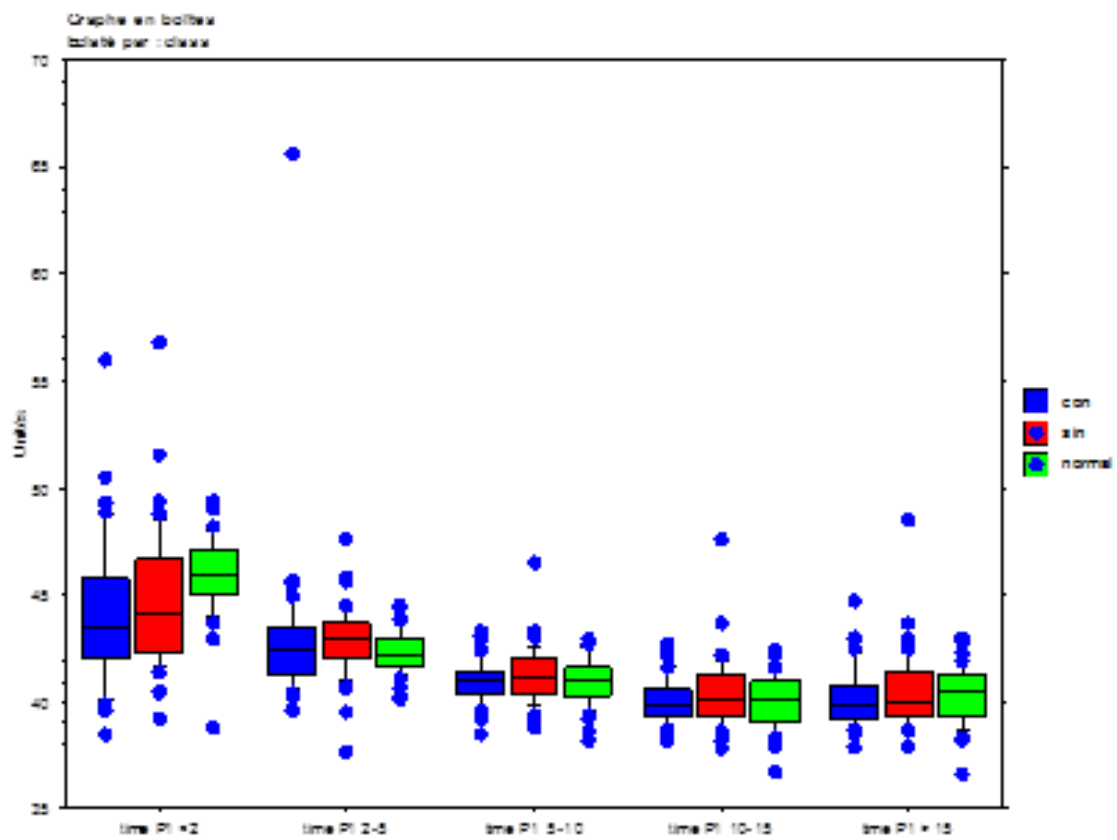


Figura E. Correlación entre la edad y la sumatoria de las amplitudes N1 en pacientes diabéticos con y sin hipertensión comparados con población sana (Francesa)

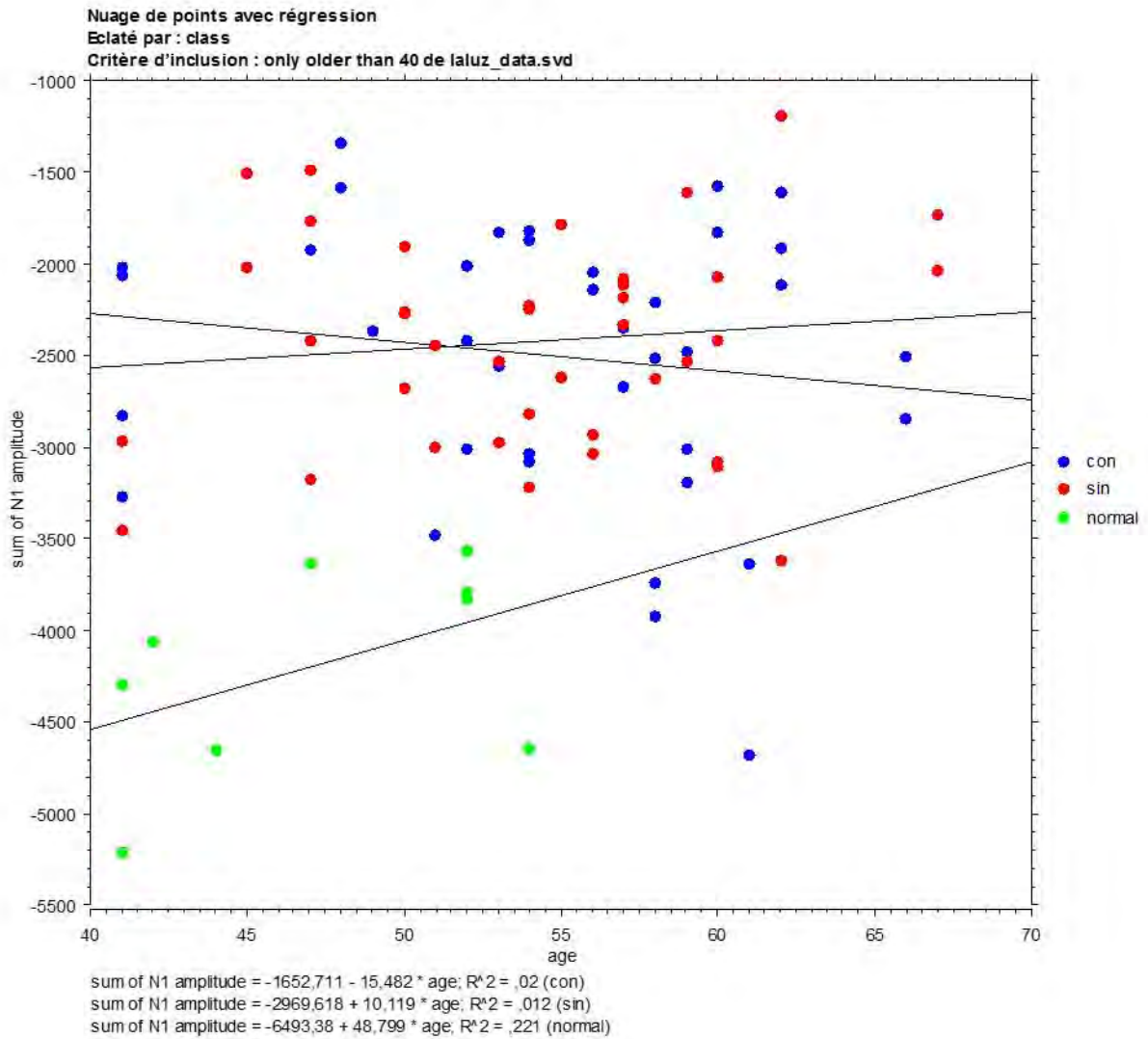


Figura F. Correlación entre la edad y la sumatoria de las amplitudes P1 en pacientes diabéticos con y sin hipertensión comparados con población sana (Francesa)

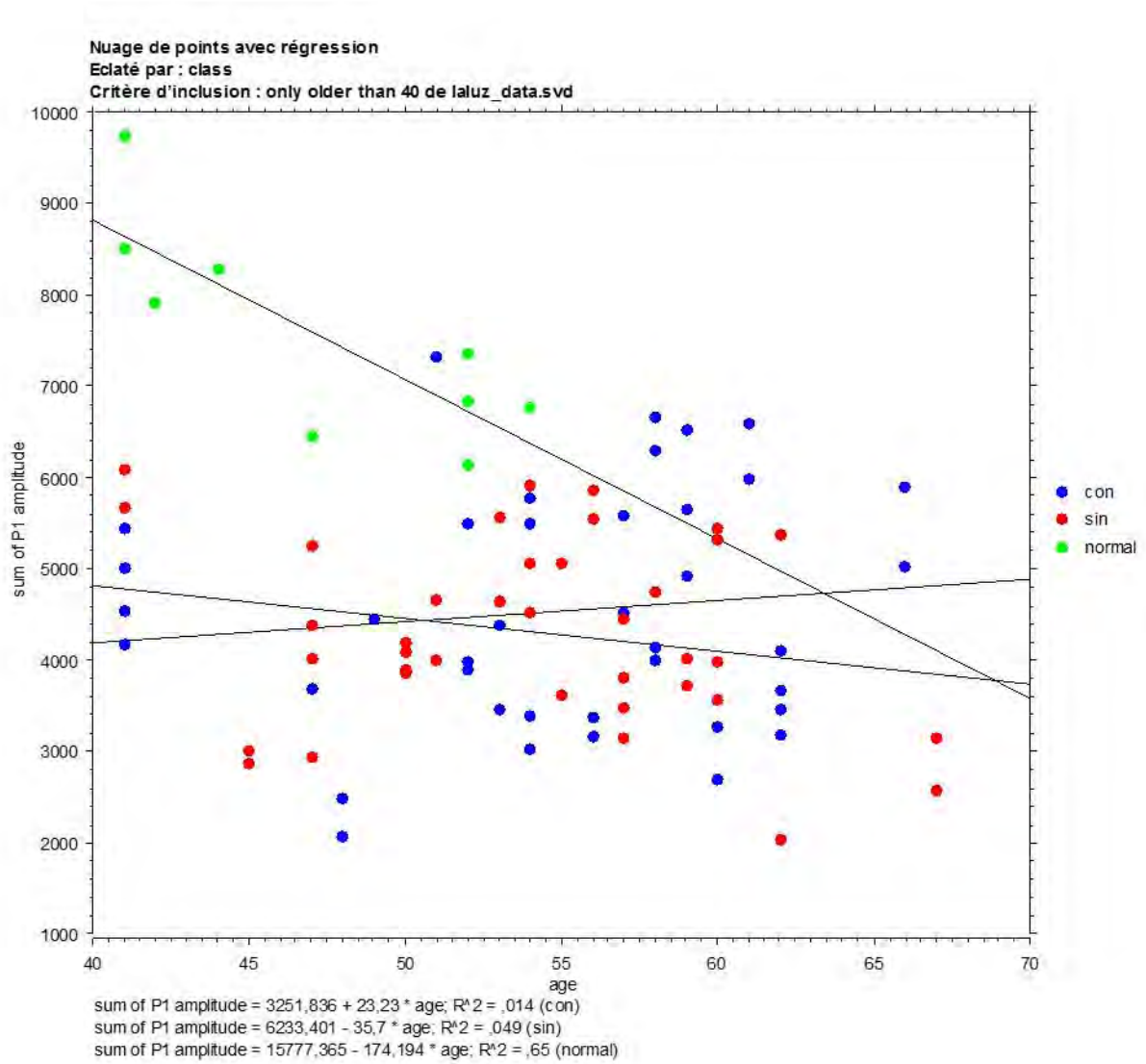


Figura G. Correlación entre la edad y la sumatoria de las latencias N1 en pacientes diabéticos con y sin hipertensión comparados con población sana (Francesa)

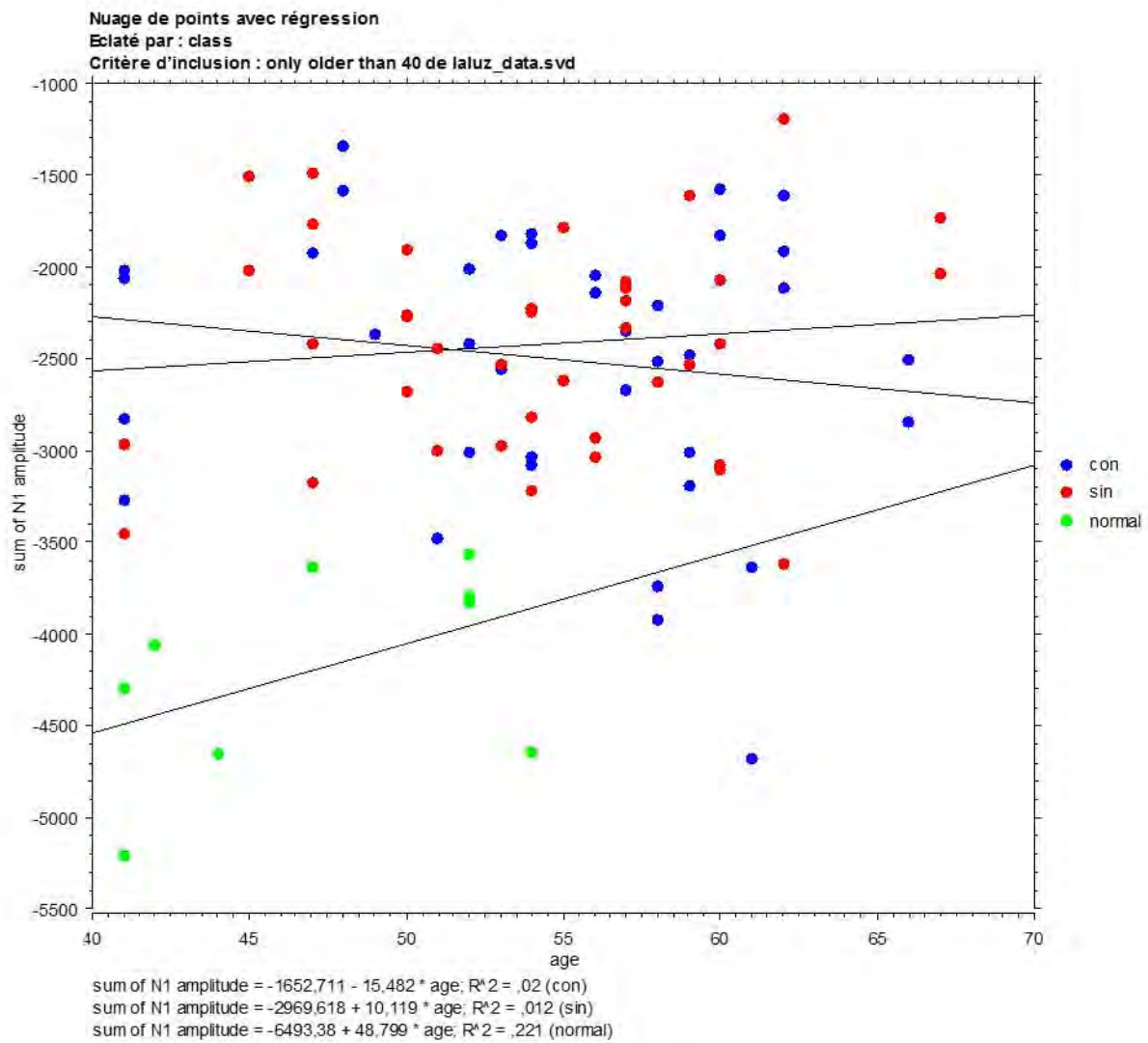
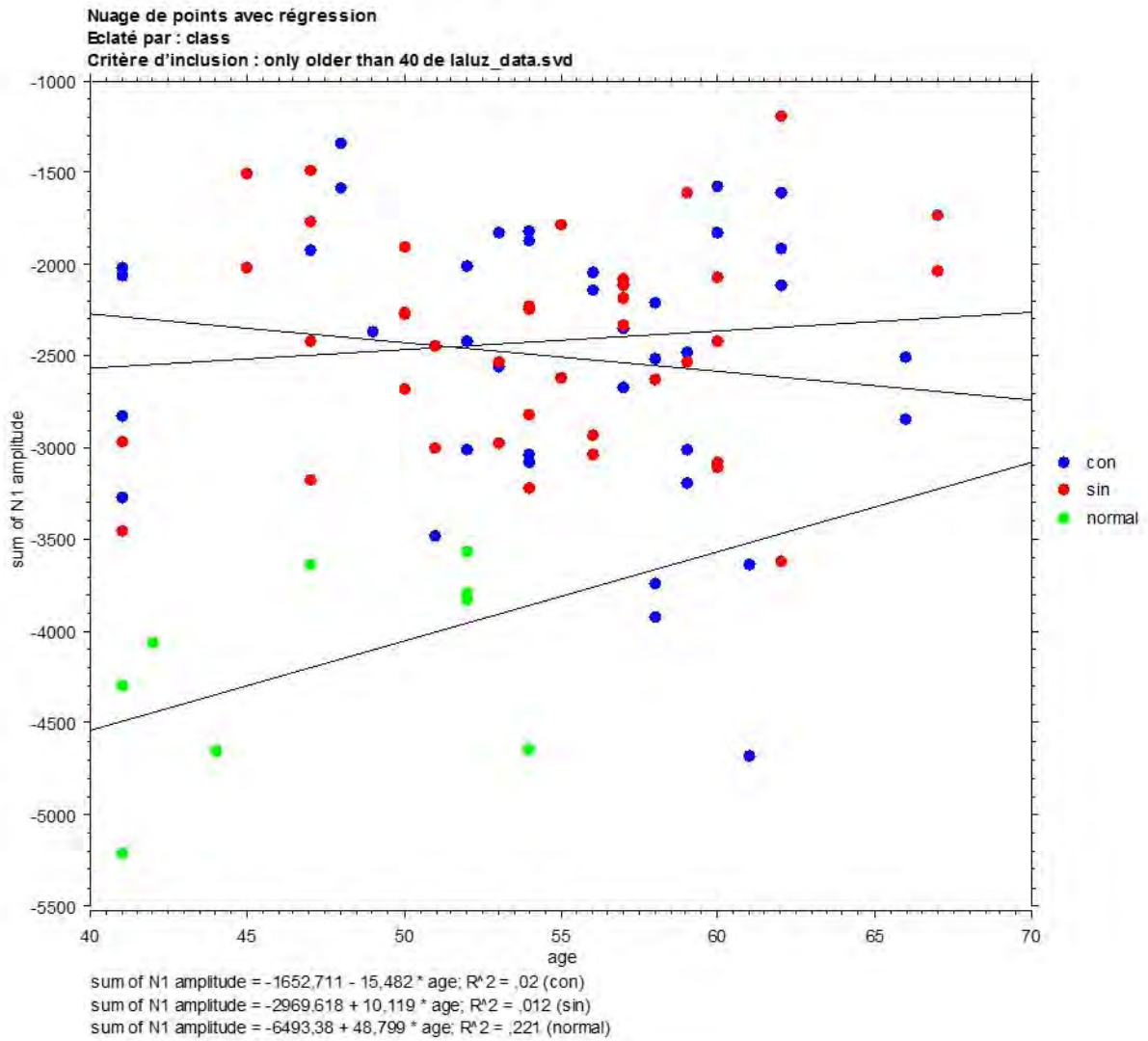


Figura H. Correlación entre la edad y la sumatoria de las latencias P1 en pacientes diabéticos con y sin hipertensión comparados con población sana (Francesa)



Referencias

- 1Robinson R, Barathi VA, Chaurasia SS, Wong TY, Kern TS. Update on animal models of diabetic retinopathy: from molecular approaches to mice and higher mammals. *Dis Model Mech* 2012; **5**: 444–56.
- 2Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *The Lancet* 2010; **376**: 124–36.
- 3Tyrberg M, Lindblad U, Melander A, Lövestam-Adrian M, Ponjavic V, Andréasson S. Electrophysiological studies in newly onset type 2 diabetes without visible vascular retinopathy. *Doc Ophthalmol* 2011; **123**: 193–8.
- 4Mohler ER, Townsend. Advanced therapy in hypertension and vascular disease. Hamilton, Ont., B.C. Decker, 2006.
- 5Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2310–7.
- 6Gunn RM. Ophthalmoscopic evidence of arterial changes associated with chronic renal disease and (2) of increased arterial tension. *Trans Ophthalmol SOc UK* 1892; **12**: 124–5.
- 7Tso MO, Jampol LM. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology* 1982; **89**: 1132–45.
- 8Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response. *Vision Res* 1992; **32**: 433–46.
- 9Greenstein VC, Holopigian K, Hood DC, Seiple W, Carr RE. The nature and extent of retinal dysfunction associated with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; **41**: 3643–54.
- 10 Bearnse MA Jr, Adams AJ, Han Y, *et al.* A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2006; **25**: 425–48.
- 11 Feigl B, Brown B, Lovie-Kitchin J, Swann P. The rod-mediated multifocal electroretinogram in aging and in early age-related maculopathy. *Curr Eye Res* 2006; **31**: 635–44.
- 12 Holopigian K, Seiple W, Greenstein VC, Hood DC, Carr RE. Local cone and rod system function in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; **42**: 779–88.
- 13 Han Y, Schneck ME, Bearnse MA Jr, *et al.* Formulation and evaluation of a predictive model to identify the sites of future diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; **45**: 4106–12.

- 14 Ng JS, Bearnse MA, Schneck ME, Barez S, Adams AJ. Local Diabetic Retinopathy Prediction by Multifocal ERG Delays over 3 Years. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; **49**: 1622–8.
- 15 Hood DC. Assessing retinal function with the multifocal technique. *Prog Retin Eye Res* 2000; **19**: 607–46.
- 16 Palmowski AM, Sutter EE, Bearnse MA Jr, Fung W. Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; **38**: 2586–96.
- 17 Fortune B, Schneck ME, Adams AJ. Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; **40**: 2638–51.
- 18 Hood DC, Bach M, Brigell M, *et al.* ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition). *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 2008; **116**: 1–11.
- 19 Nagai N, Izumi-Nagai K, Oike Y, *et al.* Suppression of Diabetes-Induced Retinal Inflammation by Blocking the Angiotensin II Type 1 Receptor or Its Downstream Nuclear Factor- B Pathway. *Investig Ophthalmol Amp Vis Sci* 2007; **48**: 4342–50.
- 20 Mauer M, Zinman B, Gardiner R, *et al.* Renal and Retinal Effects of Enalapril and Losartan in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; **361**: 40–51.
- 21 Wagner J, Jan Danser AH, Derkx FH, *et al.* Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system. *Br J Ophthalmol* 1996; **80**: 159–63.
- 22 Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, *et al.* Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1480–7.
- 23 Ishizaki E, Takai S, Ueki M, *et al.* Correlation between angiotensin-converting enzyme, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteinase-9 in the vitreous of eyes with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006; **141**: 129–34.

Mauer A *New England J of Medicine* 2009;361:40-51²⁰

39. Wagner J, Jan Danser AH, Derkx FH, *et al.* Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular

renin-angiotensin system. Br J Ophthalmol 1996;80:159-62²¹
3.

40. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med 1994;331:1480-7.²²

41. Ishizaki E, Takai S, Ueki M, et al. Correlation between angiotensin-converting enzyme, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteinase-9 in the vitreous of eyes with diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2006;141:129-34.²³

Doc Ophthalmol (2008) 116:1-11

DOI 10.1007/s10633-007-9089-2 Guías internacionales de ERG ISCEV 2007

ANEXOS

Clasificación de la retinopatía hipertensiva⁷		
Grado de retinopatía	Signos retinianos	Asociación sistémica
Ninguno	Signos no detectables	Ninguno
Leve	Estrechamiento arteriolar generalizado, estrechamiento arteriolar focal, cruces arteriovenosos rectificados, hilos de cobre, o una combinación de estos signos	Asociación modesta con riesgo de infarto clínico, subclínico, enfermedad coronaria y muerte.
Moderado	Hemorragias puntiformes o en flama, microaneurismas exudados algodinosos, exudados duros o una combinación de estos	Fuerte asociación con riesgo de infarto clínico, subclínico, deterioro cognitivo, muerte por enfermedad coronaria
Maligno	Signos de retinopatía moderada más edema de	Fuertemente asociado a muerte

	la papila	
Neuropatía óptica isquémica	Debe descartarse, con disminución de agudeza visual	Y pérdida del campo visual