



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**Comparación Sintomática y Clínica de Ojo Seco en Pacientes con Diagnóstico
de Diabetes Mellitus Tipo 2 y Pacientes Sanos**

Ciudad Universitaria, CD. MX 2023

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

JUAN SEBASTIÁN MORENO OLVERA

TUTORA DE TESIS:

DRA. INGRAM YADIRA OROZCO GORDOA

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

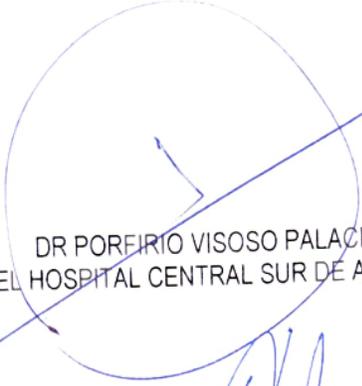


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



DR PORFIRIO VISOSO PALACIOS
DIRECTOR DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD



DR HUMBERTO COTA GOMEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DRA INGRAM YADIRA OROZCO GORDOA
DIRECTORA DE TESIS



DR ALBERTO ROCHA MEDINA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA



DR JUAN SEBASTIÁN MORENO OLVERA
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE OFTALMOLOGÍA

DEDICATORIA

Claro, a Verve por ser mi más grande motor, mi inspiración y mi orgullo;

A mis papás por ser mi más grande apoyo y soporte;

A mi hermana por siempre brindarme su ayuda;

A cada uno de los maestros que me han aportado y enseñado a lo largo de este viaje, por lo que
estoy agradecido.

“But I Still Haven't Found What I'm Looking For”

Paul David Hewson

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	V
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	VI
OBJETIVOS	VII
MARCO TEÓRICO	VIII
HIPÓTESIS	XXI
METODOLOGÍA	XXII
CONSIDERACIONES ÉTICAS	XXIV
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	XXV
RESULTADOS	XXVI
DISCUSIÓN	XXXIX
CONCLUSIÓN	XL
REFERENCIAS	XLI

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus Tipo 2 es una enfermedad metabólica con pleotropismo multisistémico. Las complicaciones de la Diabetes en el ojo son muy prevalentes, entre ellas, el espectro del ojo seco.

Los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2, cursan con una neuropatía en diferentes órganos, incluyendo los nervios corneales; esto a su vez genera poca lubricación corneal y, por consiguiente, patologías como la queratitis de la superficie corneal.

En el protocolo se implementó como referencia el cuestionario "*Ocular Surface Disease Index*" (conocido como "OSDI" por sus siglas en inglés), el cual clasifica de manera sintomática el ojo seco de los pacientes. Se evaluaron los resultados y se correlacionaron con la exploración clínica mediante la escala de Oxford sobre extensión y severidad de queratitis como análisis clínico y objetivo entre pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 y pacientes sanos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Diabetes Mellitus Tipo 2 es una de las enfermedades más prevalentes en la población de nuestro país y en trabajadores activos de nuestra institución, y el ojo no queda exento de sus complicaciones. Una queratitis severa puede ser muy difícil de tratar y más en pacientes que tengan diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2, ya que la neuropatía de esa enfermedad dificulta los procesos fisiológicos que ayudan a la lubricación normal de la córnea.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Correlacionar y comparar la severidad sintomática y la severidad clínica del ojo seco en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 y en pacientes que no tengan diagnóstico de Diabetes, que acudan a consulta externa de Oftalmología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estatificar la sintomatología del ojo seco en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.
2. Identificar si existe un grupo de edad más frecuente con complicaciones de ojo seco.
3. Comparar la estadificación de la queratitis entre pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 y pacientes sanos.

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

La película lagrimal tiene aproximadamente de 2 a 5 μm de espesor sobre la córnea y está compuesta por tres componentes principales^{[1][2][3]}. Estos componentes (lípidos, acuosos y mucinas) a menudo se describen como capas, aunque esto puede ser una simplificación excesiva del entorno de la película lagrimal.

La capa más superficial, la capa lipídica, es producida por las glándulas de Meibomio de los párpados y funciona para reducir la evaporación de las lágrimas. La capa acuosa media, es el componente más grueso de la película lagrimal y es producida por las glándulas lagrimales, ubicadas en las órbitas y las glándulas lagrimales accesorias (glándulas de Krause y Wolfring), en la conjuntiva. La capa mucinosa está compuesta de mucinas o glicoproteínas, y es producida predominantemente por células conjuntivales y células de Goblet. Las mucinas mejoran la propagación de la película lagrimal sobre el epitelio corneal a través de la regulación de la tensión superficial^[4].

Hay tres tipos de capas de lágrimas, cada una con bioquímicas únicas. Las lágrimas basales suelen estar presentes en la superficie ocular, proporcionando nutrientes a la superficie ocular, manteniendo la comodidad ocular y eliminando los desechos de la superficie. Las lágrimas reflejas son las que se liberan en respuesta a irritantes, incluidos productos químicos y cuerpos extraños. Las lágrimas reflejas se producen en mayor cantidad que las lágrimas basales y están involucradas en el lavado de irritantes de la superficie ocular. Las lágrimas de los ojos cerrados son las que lubrican los ojos durante el sueño^{[5] [6] [7]}.

Las funciones de la película lagrimal incluyen proporcionar lubricación a la superficie ocular y al párpado, defensa antimicrobiana, proporcionar una superficie ocular lisa para la refracción y suministrar oxígeno y nutrición al epitelio corneal avascular.

La película lagrimal forma una barrera protectora entre la superficie ocular y el ambiente externo y contiene propiedades antimicrobianas. Los factores antimicrobianos clave que se encuentran en la película lagrimal incluyen lisozima, lactoferrina, transferrina, ceruloplasmina, IgA, IgG, IgE, complemento, glicoproteína y antiproteinasa, que se encuentran en la capa acuosa de la película lagrimal.

La lisozima es bacteriolítica, hidroliza las paredes celulares de peptidoglicano bacteriano. Su concentración es más alta en las lágrimas en comparación con otros fluidos corporales. La lactoferrina quela el hierro y lo secuestra de las bacterias que lo requieren para su metabolismo y crecimiento. Las inmunoglobulinas juegan un papel clave en la defensa contra infecciones bacterianas, virales y parasitarias. Los niveles de IgA aumentan durante estados infecciosos o inflamatorios. La alfa-lisina es otra sustancia antimicrobiana que se encuentra en las lágrimas y provoca la ruptura celular bacteriana^[6].

Las mucinas y glicoproteínas secretadas por las células caliciformes también desempeñan un papel en la defensa ocular al tener receptores señuelo para las bacterias, lo que evita que se adhieran al tejido ocular, así como al atrapar bacterias o cuerpos extraños^[6].

Las glándulas lagrimales y de Meibomio reciben inervación tanto simpática como parasimpática. Juntos forman un circuito neuronal que regula la secreción de lágrimas. La activación parasimpática en respuesta al dolor, la irritación y el frío conduce a un aumento de la producción acuosa de mucina y de lágrimas. Las entradas simpáticas conducen a una mayor secreción de las células epiteliales conjuntivales^[8].

El síndrome de ojo seco se define como: "*Una enfermedad multifactorial de la superficie ocular, que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal que va acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad e hiperosmolaridad de la superficie ocular, la inflamación y daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos.*".

La esencia del ojo seco radica en una disminución de la estabilidad de la película lagrimal. La superficie ocular consiste en la película lagrimal y el epitelio superficial corneal, y cualquier anomalía en cada capa de la película lagrimal o del epitelio superficial, reducirá la estabilidad de la película lagrimal.

La película lagrimal desempeña un papel esencial en el suministro de lubricación y protección a la superficie ocular, así como en el mantenimiento de una superficie refractiva y lisa para una capacidad visual óptima.

Fisiológicamente, la homeostasis describe el estado de equilibrio en el organismo con respecto a sus distintas funciones y a la composición química de los líquidos y tejidos. Al aplicarse a la enfermedad de ojo seco el concepto de alteración de la homeostasis de la película lagrimal reconoce la posibilidad de los numerosos cambios que se pueden producir en la película lagrimal y la superficie ocular.

La enfermedad del ojo seco es más común en las mujeres que en los hombres y tiene una mayor prevalencia con la edad. La prevalencia de la enfermedad del ojo seco varía dependiendo de los criterios de diagnóstico empleados y ha oscilado entre aproximadamente el 5% y el 50% en los estudios basados en la población específica. En general, es más común en las poblaciones asiáticas en comparación con los blancos, aunque las variaciones geográficas, climáticas y ambientales también pueden ser factores significativos. El ojo seco evaporativo se considera el subtipo más común de enfermedad del ojo seco^[9].

FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad del ojo seco se ha clasificado tradicionalmente en dos categorías: deficiente de capa acuosa y evaporativo. Sin embargo, estas categorías no se excluyen mutuamente y muchos pacientes tienen una combinación de estos mecanismos de la enfermedad del ojo seco.

La deficiencia de lágrimas acuosas se caracteriza por una producción de lágrimas inadecuada con causas predominantes que consisten en el síndrome de Sjogren (primario o secundario), enfermedades de la glándula lagrimal como la obstrucción o medicamentos sistémicos que afectan la producción de lágrimas.

El ojo seco evaporativo se caracteriza por un aumento de la evaporación de la película lagrimal y es causado con mayor frecuencia por la disfunción de la glándula de Meibomio. Las glándulas de Meibomio recubren los márgenes de los párpados y secretan aceites que se convierten en la capa lipídica de la película lagrimal y reducen la evaporación de los desgarros. La disfunción de la glándula de Meibomio puede ser causada por una secreción inadecuada debido a la atrofia u obstrucción de los orificios de la glándula. Otras causas importantes del aumento de la evaporación incluyen un mal parpadeo (baja velocidad, cierre incompleto de los párpados), trastornos de la apertura de la hendidura ocular y factores ambientales (baja humedad, alto flujo de aire).

Un sello distintivo de la enfermedad del ojo seco es la hiperosmolaridad de la película lagrimal que puede dañar la superficie ocular directa o indirectamente al incitar a la inflamación. La hiperosmolaridad de la película lagrimal conduce a una cascada de eventos de señalización que libera mediadores inflamatorios y citocinas que conducen a daños en la superficie ocular que pueden disminuir aún más la estabilidad de la película lagrimal, lo que lleva a la autoperpetuación de la enfermedad en un “círculo vicioso”.

Además de la hiperosmolalidad, otros factores pueden iniciar este ciclo patológico, incluida la inflamación de la superficie ocular causada por afecciones como la enfermedad ocular alérgica, la toxicidad tópica por conservantes o la xeroftalmia^[10].

CAUSAS

Edad.- La producción lagrimal disminuye con la edad. Empieza a descender a los 30 años aproximadamente. Cuando se alcanzan los 45-60 años se limita la cantidad de lágrimas

producidas. Muchas personas mayores de 60 años presentan deficiencia lagrimal sobre todo al final del día.

Hormonales.- Los cambios hormonales pueden ocasionar sequedad ocular. Entre estos cambios podemos destacar la alteración de estrógenos, el periodo de lactancia durante la maternidad o la menopausia.

Autoinmunitarios.- Ciertas enfermedades autoinmunitarias pueden llegar a dañar a los tejidos y puede afectar a las glándulas que producen las lágrimas llegando a provocar el síndrome de Sjögren tipo I y II.

Farmacológicos.- Algunos medicamentos pueden ocasionar ojo seco; entre ellos, destacan los utilizados para la ansiedad, trastornos depresivos, alergia, anticolinérgicos y reductores de la hipertensión arterial.

Nutricionales.- Una mala dieta puede afectar a nuestra salud ocular. Lo ideal es una dieta con variedad de vitaminas y nutrientes. Un déficit de vitamina A o falta de ácidos grasos omega 3 puede ocasionar sequedad ocular.

Genéticos.- Hay ciertas enfermedades congénitas que puede ocasionar malformaciones en las glándulas acuosas, mucínicas o lipídicas.

Traumáticos.- Los daños en las glándulas acuosas, como los producidos por una intervención quirúrgica para eliminar un tumor o por una radiación, pueden afectar a la composición lagrimal del ojo.

Inflamatorios.- Está asociada a infecciones de las glándulas (principalmente glándulas de Meibomio).

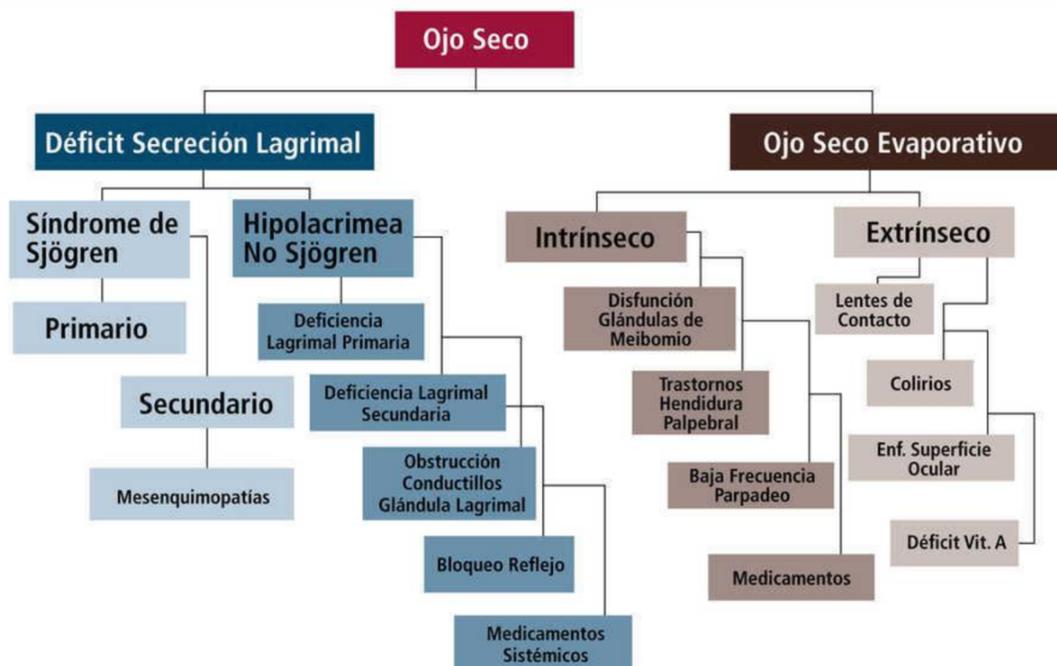
Neurodeprivativos.- Una alteración en las vías nerviosas puede impedir el funcionamiento normal de la producción de lágrimas. Esta alteración puede estar producida por ansiedad, cirugía LASIK, queratitis ocasionada por el virus del herpes simple, entre otras.

Exposición.- En ocasiones hay una producción normal de lágrimas pero el paciente presenta sequedad ocular, como es el caso de párpados que no pueden distribuir bien la lágrima sobre la superficie del ojo, superficies corneales hidrófobas o exposición excesiva a corrientes de aire^[11].

CLASIFICACIÓN

El ojo seco a grandes rasgos se clasifica en 2 etiologías, en deficiencia de capa lipídica que ocasiona un ojo seco evaporativo, o en un déficit en la capa acuosa por un déficit de secreción lagrimal.

A continuación, en el siguiente esquema se evalúan las causas de ambas etiologías, las cuales, cabe mencionar, que pueden coexistir en el caso de ojo seco asociado como factor de riesgo de



la Diabetes Mellitus Tipo 2 existe déficit de secreción lagrimal, así como ojo seco de tipo evaporativo^[12].

DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y SÍNDROME DE OJO SECO

La Diabetes Mellitus Tipo 2 es un factor de riesgo para anomalías del epitelio corneal. La Diabetes causa una disfunción de la barrera epitelial, que posteriormente conduce a complicaciones corneales y luego a una disfunción de la película lagrimal.

La Diabetes con niveles séricos elevados de HbA1c, está más predispuesta a una función de barrera alterada en el epitelio corneal^[12]. En un modelo de disfunción del epitelio corneal de conejo diabético, se identificaron niveles elevados de glucosa, glucógeno y sorbitol en el epitelio corneal, en comparación con los controles, lo que sugiere que la activación de la vía del sorbitol está involucrada^[13].

La aldosa reductasa es una enzima importante en la vía implicada en la patogenia del ojo seco y se ha demostrado que la administración oral de inhibidores de la aldosa reductasa mejora la dinámica lagrimal. La vía de los polioles se desencadena por niveles altos de glucosa, como sucede en la Diabetes Mellitus Tipo 2, lo que induce la activación de la aldosa reductasa.

Se ha demostrado que la acumulación de sorbitol dentro de las células conduce a edema y disfunción celular, lo que finalmente da como resultado daño y disfunción de la estructura de la glándula lagrimal y la inducción de una disminución de la secreción lagrimal^{[13] [14]}.

En los seres humanos, las superficies oculares están cubiertas y protegidas por una proteína de alto peso molecular fuertemente glicosilada, que es secretada por las células caliciformes y las glándulas exógenas.

Se han identificado alrededor de 20 tipos básicos de mucinas en todo el cuerpo humano; en la superficie ocular se encuentran al menos 7 u 8 tipos de mucinas. La mucina lagrimal es secretada por las células caliciformes conjuntivales y las células epiteliales conjuntivales y corneales y contribuye a la capa de moco. Además de su efecto protector, la mucina también forma el glucocáliz que contribuye a la adhesión celular y hace que la película lagrimal sea hidrófila. La diabetes causa daño epitelial corneal y conjuntival, lo que induce a una reducción del número de células caliciformes, reduce la producción de mucina y la naturaleza hidrofílica de la superficie ocular que conduce a la inestabilidad de la película lagrimal^[15].

Las fibras nerviosas juegan un papel importante en el mantenimiento de la función normal de la córnea y la integridad de la lágrima. La hiperglucemia causa disfunción de la barrera del epitelio corneal y neuropatía corneal, lo que posteriormente desencadena los efectos tróficos de la disfunción de la córnea.

La polineuropatía simétrica distal (PN) sensoriomotora crónica, es la forma más común de neuropatía diabética y se caracteriza por déficits sensoriales y motores. El Síndrome de Ojo Seco es particularmente común en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 complicada con polineuropatía. Se han visualizado neuronas corneales deterioradas y sensibilidad corneal reducida en pacientes diabéticos con neuropatía. La córnea contiene fibras mielínicas A- δ y amielínicas C, y deriva su inervación de la división oftálmica del nervio trigémino.

Los pacientes con PN tienen daño de la fibra nerviosa corneal y sensibilidad corneal reducida; la reducción de la sensibilidad corneal favorece la aparición de Síndrome de Ojo Seco de dos maneras: primero, al disminuir la secreción lagrimal inducida por el reflejo y, segundo, al reducir la velocidad de parpadeo y aumentar la pérdida de lágrimas por evaporación^[15].

La deficiencia crónica de secreción lagrimal y la disfunción de la película lagrimal también se han identificado en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. El grosor de los lípidos lagrimales (especialmente la capa lipídica de la película lagrimal), la estabilidad, la sensibilidad corneal y la

cantidad de lágrimas, están reducidos significativamente en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2^[16].

La insulina es crítica para la proliferación de la glándula lagrimal acinar (LG) y las células epiteliales de la córnea. La insulina exógena revirtió parcialmente la disminución de la expresión de proteínas inducida por la disfunción de LG. Este proceso está involucrado en el apoyo a la exocitosis y la formación de vesículas a través de la terapia de reemplazo de insulina. Se ha demostrado que la hiperglucemia induce alteraciones histológicas en la glándula lagrimal, lo que sugiere el papel del estrés oxidativo inducido por la Diabetes Mellitus Tipo 2. También es conocido que existe una disminución significativa del lagrimeo reflejo en pacientes diabéticos insulino dependientes^[15].

Las complicaciones corneales causadas por la hiperglucemia incluyen queratopatía punteada superficial, úlceras tróficas, defectos epiteliales persistentes y erosiones corneales recurrentes, todos éstos asociados con SEO. También se ha demostrado que los pacientes diabéticos tienen valores más bajos de secreción lagrimal y prueba de tiempo de rotura lagrimal (TBUT)^[16].

Las proteínas (expresadas en la LFU humana) que están involucradas en la patogenia del Síndrome de Ojo Seco diabético, incluyen ALS2CL, ARHGEF19, KIAA1109, PLXNA1, POLG, WIP1, ZMIZ2 y lacritina. Se ha informado que la expresión de proteínas están relacionadas con la apoptosis, como la anexina A1, proteínas relacionadas con la inmunidad y la inflamación incluidas la elastasa 2 de neutrófilos y la clusterina, y proteínas relacionadas con el glucometabolismo, como la apolipoproteína A-II). [17].

CUADRO CLÍNICO

- Ardor o sensación de presión en los ojos.
- Sensación de cuerpo arenoso o extraño.

- Epiphora; esto se debe a la sequedad que conduce a dolor o irritación.
- El dolor se describe agudo y sordo, que puede estar localizado en alguna parte del ojo, detrás del ojo o incluso alrededor de la órbita.
- El enrojecimiento es común y a menudo se ve agravado por el efecto de rebote de los vasoconstrictores que se encuentran en muchas gotas oftálmicas de venta libre diseñadas para reducir el enrojecimiento. Los vasoconstrictores pueden disminuir el enrojecimiento a corto plazo al restringir los vasos de la episclerótica, pero pueden tener un efecto de rebote y un aumento del enrojecimiento después de que las gotas desaparezcan en un período de tiempo relativamente corto.
- Visión borrosa, en particular la visión borrosa intermitente, es una queja común y también puede describirse como deslumbramiento o halos alrededor de las luces por la noche.
- Sensación de párpados pesados o dificultad para abrir los ojos.
- La sequedad es un problema común para los usuarios de lentes de contacto y la irritación puede hacer que las lentes de contacto sean incómodas o incluso imposibles de usar.
- Ojos cansados.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Test de OSDI

El OSDI desarrollado por “*The Outcome Research Group at Allergan Inc*”, es un cuestionario de resultados informado por pacientes conformado por 12 ítems agrupados en 3 subescalas, las cuales evalúan diferentes esferas de la enfermedad: síntomas oculares (ítems 1, 2 y 3); calidad de vida relacionada a función visual (ítems 4 a 9), y gatillantes ambientales (ítems 10 a 12). En la literatura se reporta la validez, confiabilidad y reproducibilidad del OSDI, siendo su objetivo facilitar el diagnóstico del Síndrome de Ojo Seco y proporcionar evidencia del deterioro en la calidad de vida.

Dicho cuestionario cuenta con la aprobación del “*Dry Eye Workshop II*” (DEWS II, por sus siglas en inglés) para el diagnóstico sintomático del ojo seco. El cuestionario cuenta con una alta

confiabilidad medida con el coeficiente alfa de Cronbranch, obteniendo una calificación de 0,91 siendo que está considerada como excelente.

A continuacion, se expone la confiabilidad de cada ítem del cuestionario:

Tabla 2 Evaluación de la confiabilidad para cada ítem del cuestionario OSDI

Pregunta	Correlación ítem total	Alfa de Cronbach
¿Ojos sensibles a la luz?	0,6671	0,9039
¿Sensación de arenilla en los ojos?	0,5987	0,9075
¿Dolor en los ojos?	0,5905	0,9080
¿Visión borrosa?	0,6930	0,9025
¿Mala visión?	0,6108	0,9069
¿Dificultad para leer?	0,7517	0,8992
¿Dificultad para manejar de noche?	0,7251	0,9007
¿Dificultad para usar computador o cajero automático?	0,8062	0,8966
¿Dificultad para ver televisión?	0,7243	0,9008
¿Molestias en lugares con viento?	0,7897	0,8053
¿Molestias en lugares muy secos?	0,61122	0,8971
¿Molestias en lugares con aire acondicionado?	0,7318	0,9004
Total		0,9092

El resultado obtenido por la fórmula varía de 0 a 100; cuanto mayor sea el valor obtenido, mayor será la severidad del ojo seco. Así podemos distinguir entre distintos valores; una puntuación de 0 a 12 corresponde a sujetos normales, de 13 a 22 corresponde al Síndrome de Ojo Seco (SOS) leve, de 23 a 31 corresponde a SOS moderado y de 33 a 100 corresponde a SOS severo.

PRUEBAS CLÍNICAS

Tiempo de Ruptura Lagrimal

El Tiempo de Ruptura Lagrimal consiste en aplicar fluoresceína y medir el tiempo de ruptura de la película lagrimal desde el último parpadeo utilizando la lámpara de hendidura con filtro de luz azul. Se considera patológico si el tiempo que transcurre desde el último parpadeo hasta la ruptura lagrimal es inferior a 10 segundos.

Test de Schirmer

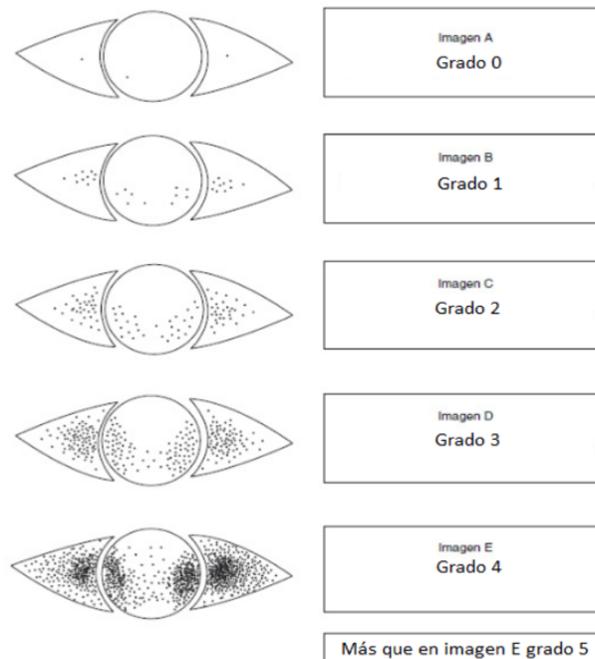
La prueba Schirmer I mide la secreción total de lágrimas, incluidos las reflejas y basales. Sin aplicar gotas anestésicas, las tiras de Schirmer se insertan en el saco conjuntival inferior temporal, evitando el contacto con la córnea, y la longitud de las tiras de humectantes se registra en milímetros después de 5 minutos. Los valores medios normales de prueba oscilan entre 8 mm y 33 mm, pero un valor normal aceptado es superior a 10 mm. Una variación es la prueba Schirmer II, que utiliza anestesia tópica y solo mide las lágrimas reflejas mediante la estimulación con un aplicador de punta de algodón.

La fluoresceína sódica se puede utilizar para identificar los defectos epiteliales de la córnea y puede ser una herramienta útil para evaluar el ojo seco. La superficie corneal se manchará siempre que haya una interrupción de las uniones célula a célula. La tinción puede mostrar erosiones epiteliales puntuados superficiales corneales en patrones que son consistentes con ciertas causas de ojo seco. Las erosiones observadas en el tercio inferior de la córnea, por ejemplo, podrían significar problemas de exposición relacionados con el cierre ocular, como parpadeos infrecuentes, inadecuados o lagofthalmos.

Dado que las erosiones epiteliales pueden provenir de otras fuentes como la cirugía refractiva o el uso de lentes de contacto, las razones relacionadas con la exposición, como la orbitopatía tiroidea, las cirugías anteriores de párpados o las infecciones, en este tipo de tinción no puede mostrar una prueba directa de ojo seco, ni puede considerarse una medida muy sensible o específica.

Test de Oxford

Es una técnica sencilla y muy usada actualmente entre los métodos de tinción con fluoresceína (colorante muy usado hoy en día por su bajo nivel de irritación). Con este método se comparan los puntos de tinción que presenta el paciente con las imágenes de la clasificación Oxford, que los divide en 6 rangos correspondientes a los distintos grados de ojo seco.



HIPÓTESIS

Hipótesis Nula.- No existe una discordancia entre la severidad sintomatología y la correlación clínica en pacientes con Síndrome de Ojo Seco con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2.

METODOLOGÍA

Diseño del Estudio

Se correlacionó y comparó la severidad sintomática mediante la escala OSDI y la severidad clínica mediante la escala de Oxford del ojo seco y queratitis en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 y pacientes sin diagnóstico de Diabetes que acudieron a la consulta externa de Oftalmología. Se realizó una base de datos donde se obtuvieron los resultados de severidad de ambas escalas y datos poblacionales como edad, años de diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 y tiempo de ruptura lagrimal.

Tipo Investigación

Investigación Clínica

Tipo de Estudio

Descriptivo - Analítico

Característica de Estudio:

- a) Por temporalidad del estudio: Prospectivo
- b) Por la participación del investigador: Observacional
- c) Por la lectura de los datos: Prospectivo
- d) Por el análisis de datos: Comparativo

Universo de Estudio:

Pacientes de Oftalmología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

Unidades de Observación:

1. Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2
2. Pacientes Sanos

Tamaño de Muestra:

102 pacientes

Criterios de Inclusión / No Inclusión:

Inclusión.- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2; pacientes sanos que acudan a revisión oftalmológica de 18 años a 70 años.

Eliminación.- Pacientes con diagnóstico de enfermedad de ojo seco secundaria.

No Inclusión.- Pacientes con diagnósticos de enfermedades reumatológicas, uso crónico de gotas anti-glaucomatosas, blefaritis , rosácea, daño anatómico.

Criterios Inclusión:

1. Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Pacientes con edad de 20 a 70 años

Criterios de No Inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de enfermedad reumatológica
2. Pacientes con anormalidades de los párpados y vía lagrimal
3. Pacientes que utilicen de manera crónica gotas anti-glaucomatosas
4. Pacientes con blefaritis, rosácea, daño anatómico

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En apego a las normas éticas de la declaración de Helsinki y al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo: Investigación sin Riesgo.

En el proyecto “Comparación sintomática y clínica de ojo seco en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 y pacientes sanos” me apegaré a la ley LEY FEDERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES EN POSESIÓN DE LOS PARTICULARES DOF 05-07-2010. Con el objeto de la “Protección de los datos personales en posesión de los particulares, con la finalidad de regular su tratamiento legítimo, controlado e informado, a efecto de garantizar la privacidad y el derecho a la autodeterminación informativa de las personas”.

1. Se guardará la confidencialidad del paciente no publicando ni recabando datos personales del paciente, tales como nombre completo, ficha, Clave Única de Registro de Población (CURP), ni número de identificación oficial; únicamente se utilizarán las variables médicas que serán objeto de análisis en dicho proyecto.
2. Solamente yo, Juan Sebastián Moreno Olvera tendré acceso a la base de datos y mi asesora de tesis la Dra. Ingram Orozco Gordo y dicha base de datos tendrá una contraseña de acceso al archivo de Excel.
3. La base de datos será almacenada en una USB en mi posesión, la cual servirá únicamente para disponer de la misma y no tendrá algún otro archivo guardado.
4. Los datos guardados en dicha USB serán borrados después de un año de realizar el estudio; esto, con la finalidad de proteger los datos confidenciales que se encuentren dentro de la base de datos.

PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico descriptivo considerando la frecuencia, moda, media y desviación estándar de las variables, teniendo un poder estadístico del 95%, siendo estadísticamente significativas todas las p menores a 0.05. Se realizaron tablas de contingencia en las que se compararon las medias de las variables y se implementó una prueba de Chi Cuadrada para conocer su relación. Se realizó la descripción en tablas y gráficos que constan de gráficas de barras e histogramas. El programa estadístico que se utilizó fue el "*Statistical Package for the Social Sciences*" (SPSS, por sus siglas en inglés).

RESULTADOS

En total se incluyeron 102 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

La edad promedio fue de 62 años, con una desviación estándar de 13 años.

La edad mínima de los sujetos incluidos en este estudio fue de 10 años y la máxima fue de 86 años.

Edad

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación. estándar
Años de edad	102	10	86	62.16	13.172

Sexo

Con relación al sexo de los pacientes, fue mitad para hombres y mitad para mujeres, es decir 50% de los sujetos fueron hombres y 50% mujeres.

		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Femenino	51	50.0
	Masculino	51	50.0
	Total	102	100.0

Origen

Dependiendo de la localidad de origen de los pacientes, se obtuvo lo siguiente: 15 pacientes eran originarios del campo y 87 de la ciudad; es decir, 15% de los sujetos eran originarios del campo y 85% de la ciudad.

		Frecuencia	Porcentaje
Origen	Campo	15	14.7
	Ciudad	87	85.3
	Total	102	100.0

Diabetes Mellitus Tipo 2

En relación con la comorbilidad a estudiar, 44 pacientes tuvieron Diabetes Mellitus Tipo 2 y 58 no tenían Diabetes, constituyendo el 43.1% y 56.9%, respectivamente.

En promedio los pacientes tuvieron una duración de la enfermedad de 12 años con una desviación estándar de 9.5 años y una mediana de 10 años. El 66% de los sujetos tuvieron más de 10 años de evolución de la Diabetes y sólo el 14.9% de los sujetos tuvieron más de 20 años de esta enfermedad.

Diabetes Mellitus

		Frecuencia	Porcentaje
DM	Sin Diabetes	58	56.9
	Con Diabetes	44	43.1
	Total	102	100.0

Años con Diabetes Mellitus

N	47
Promedio	12 ± 9.5 años
Mediana	10 años
Moda	10 años
Máximo	50 años

Tiempo de Ruptura Lagrimal

Se analizó, además, los segundos de ruptura lagrimal obteniendo los siguientes valores: el promedio de tiempo fue de 5.58 segundos, con una desviación estándar de 2.766 segundos. El tiempo que más se repitió en los pacientes fue de 9 segundos. El valor mínimo de segundos de ruptura fue de 0 y el máximo fue de 10 segundos.

Segundos de ruptura

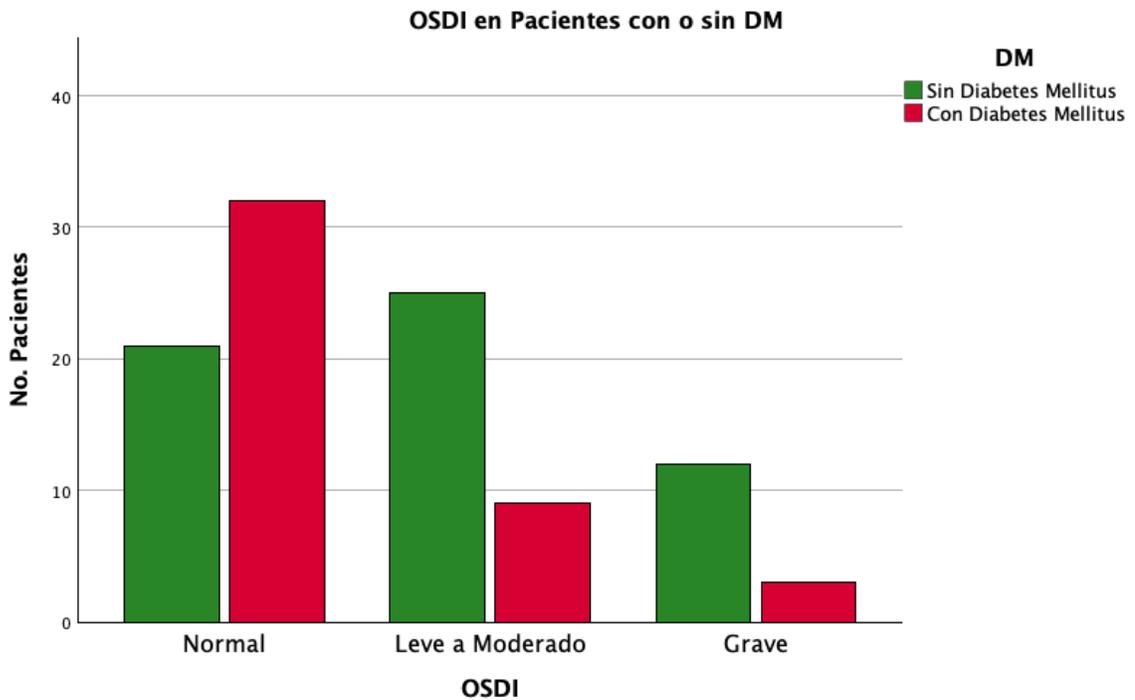
N	102
Media	5.58
Mediana	5
Moda	9
Desv. estándar	2.766
Mínimo	0
Máximo	10

OSDI

En relación al OSDI con el total de pacientes, 53 pacientes tuvieron un puntaje normal, 34 de leve a moderado y 15 graves. Esto representa a 52% normales, 33% de leves a moderados y 15% como graves.

		Frecuencia	Porcentaje (%)
OSDI	Normal	53	52.0
	Leve a Moderado	34	33.0
	Grave	15	15.0
	Total	102	100.0

Cuando comparamos el puntaje OSDI en pacientes con y sin Diabetes Mellitus, tenemos el siguiente gráfico:



Considerando el “*Grading Oxford Scheme*” (GOS, por sus siglas en inglés), 102 pacientes fueron evaluados y se encontró lo siguiente: el tipo de tinción más frecuente fue el Moderado. 2 sujetos tuvieron un puntaje de 0, 19 sujetos con tinción mínima, 33 con media, 40 con moderada y sólo 8 con marcada. Esto representa que el 2% tuvieron ausencia de tinción, 18.6% con mínima tinción, 32.4% con media, 39.2% con moderada y 7.8% con marcada tinción.

		Frecuencia	Porcentaje (%)
GOS	Ausente	2	2.0
	Mínimo	19	18.6
	Medio	33	32.4
	Moderado	40	39.2
	Marcado	8	7.8
	Total	102	100.0

Objetivo General

Correlacionar y comparar la severidad sintomática y la severidad clínica del ojo seco en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 y pacientes que no tengan diagnóstico de Diabetes, que acudan a la consulta externa de Oftalmología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

OSDI en DM2

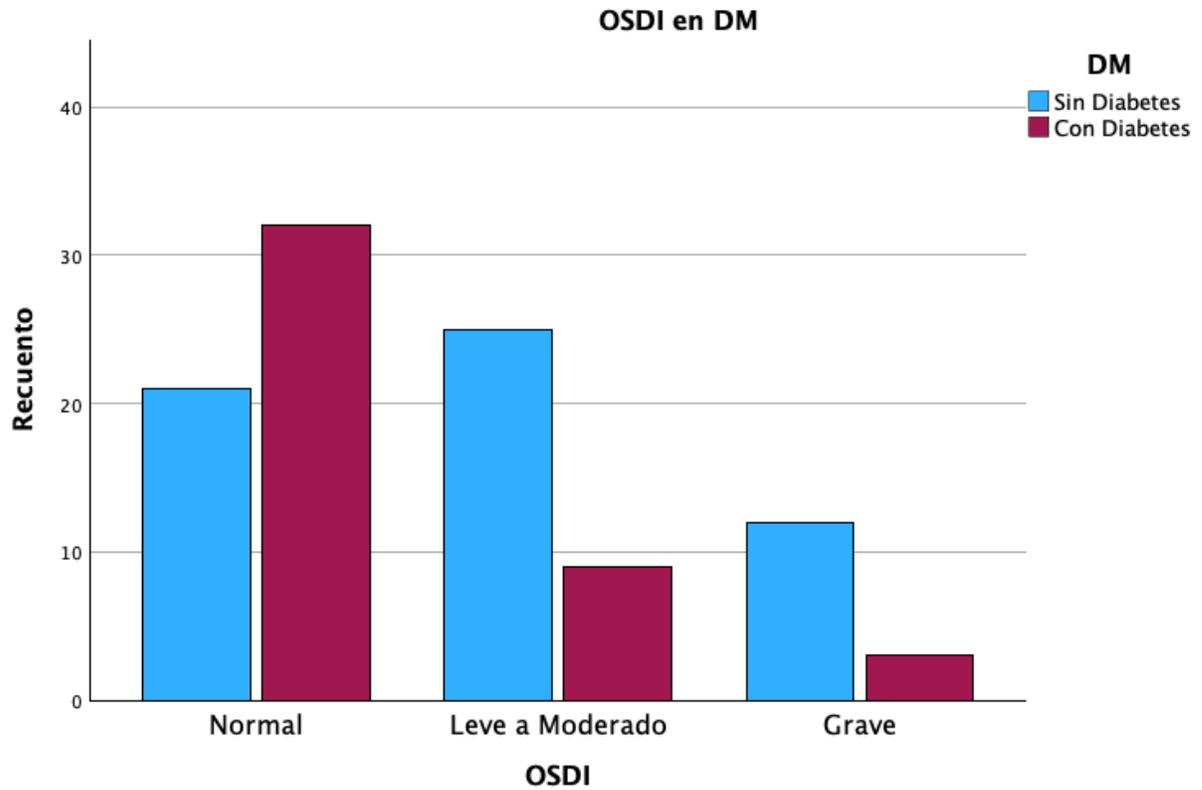
OSDI			DM2		Total
			Sin Diabetes	Con Diabetes	
Normal	No. casos	21	32	53	
	%	36.2%	72.7%	52.0%	
Leve a Moderado	No. casos	25	9	34	
	%	43.1%	20.5%	33.3%	
Grave	No. casos	12	3	15	
	%	20.7%	6.8%	14.7%	
Total	No. casos	58	44	102	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

Prueba de Chi-Cuadrado

	Valor	Significación
Chi-cuadrado de Pearson	13.546	0.001
N de casos válidos	102	

Los resultados de la comparación de pacientes con y sin diabetes con respecto a la valoración subjetiva con el OSDI es estadísticamente significativo con una $p = 0.001$.

Cuando comparamos gráficamente el puntaje OSDI en pacientes con y sin diabetes tenemos el siguiente gráfico:



Objetivos Específicos

1. Estadificar la sintomatología del ojo seco en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

			Px DM2
OSDI	Asintomáticos	No. Casos	32
		%	72.7%
	Leve a Moderado	No. casos	9
		%	20.5%
	Grave	No. casos	3
		%	6.8%
Total	Recuento		44
	%		100.0%

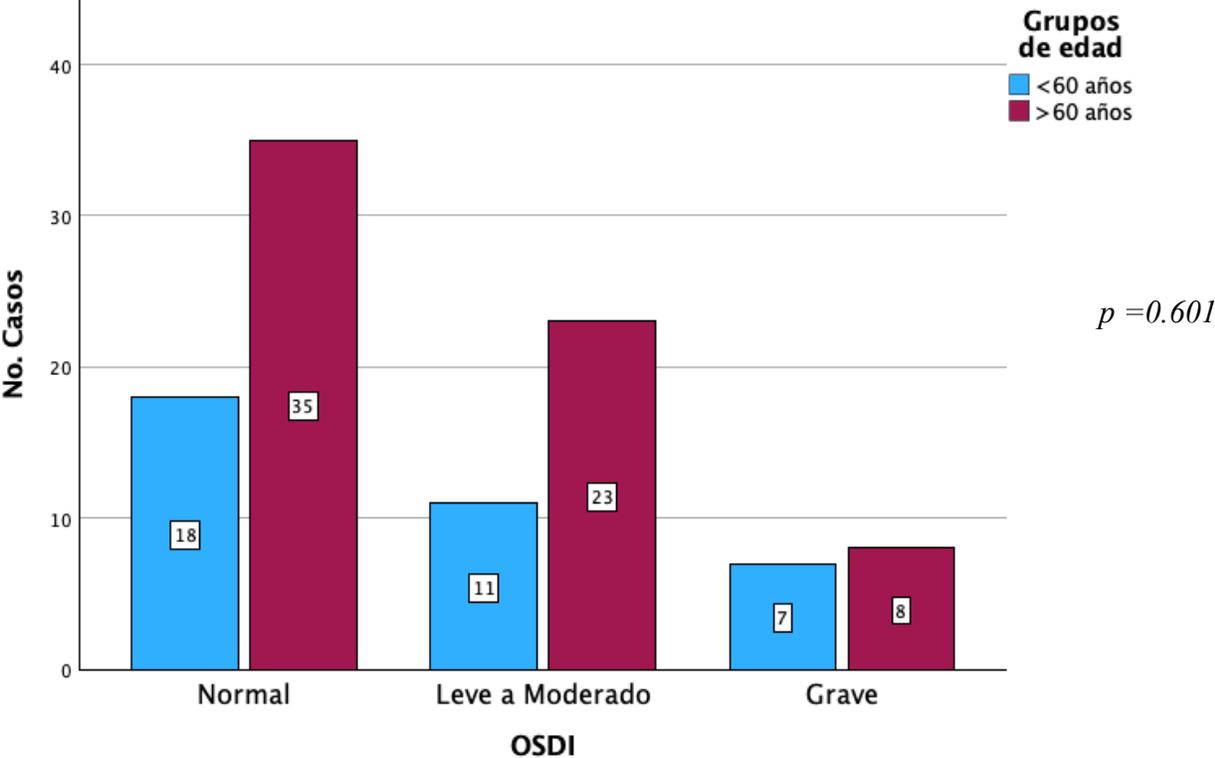
2. Identificar si existe un grupo de edad más frecuente con complicaciones de ojo seco

Edades vs OSDI

		Grupos		Total	
		≤ 60 años	> 60 años		
OSDI	Normal	No. Casos	18	35	53
		%	34.0%	66.0%	100.0%
	Leve a Moderado	No. Casos	11	23	34
		%	32.4%	67.6%	100.0%
	Grave	No. Casos	7	8	15
		%	46.7%	53.3%	100.0%
Total		No. Casos	36	66	102
		%	35.3%	64.7%	100.0%

Considerando que en sujetos menores y mayores de 60 años se pueden clasificar como un grupo tanto senil como no senil, existe un aumento en el porcentaje de todos los grupos de OSDI en mayores de 60 años, sin embargo, no es estadísticamente significativo por tener una $p = 0.601$.

OSDI en grupos de edad

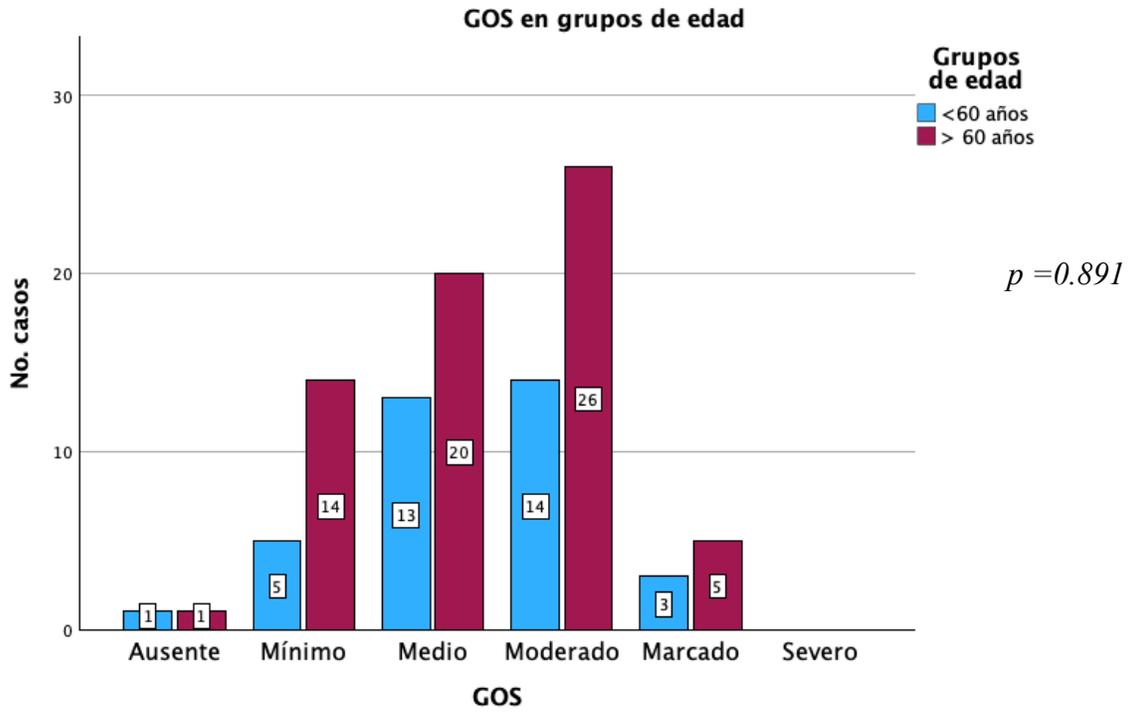


Lo mismo sucede al comparar edades con el GOS, los resultados se muestran a continuación:

GOS vs Edad

		Grupos		Total	
		≤ 60 años	> 60 años		
GOS	Ausente	No. Casos	1	1	2
		%	50.0%	50.0%	100.0%
	Mínimo	No. Casos	5	14	19
		%	26.3%	73.7%	100.0%
	Medio	No. Casos	13	20	33
		%	39.4%	60.6%	100.0%
	Moderado	No. Casos	14	26	40
		%	35.0%	65.0%	100.0%
	Marcado	No. Casos	3	5	8
		%	37.5%	62.5%	100.0%
	Total	No. Casos	36	66	102
		%	35.3%	64.7%	100.0%

Aquí la $p = 0.891$, que convierte a los resultados en no estadísticamente significativos.



1. Comparar la estadificación de la queratitis entre pacientes con Diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 y pacientes sanos

GOS en DM

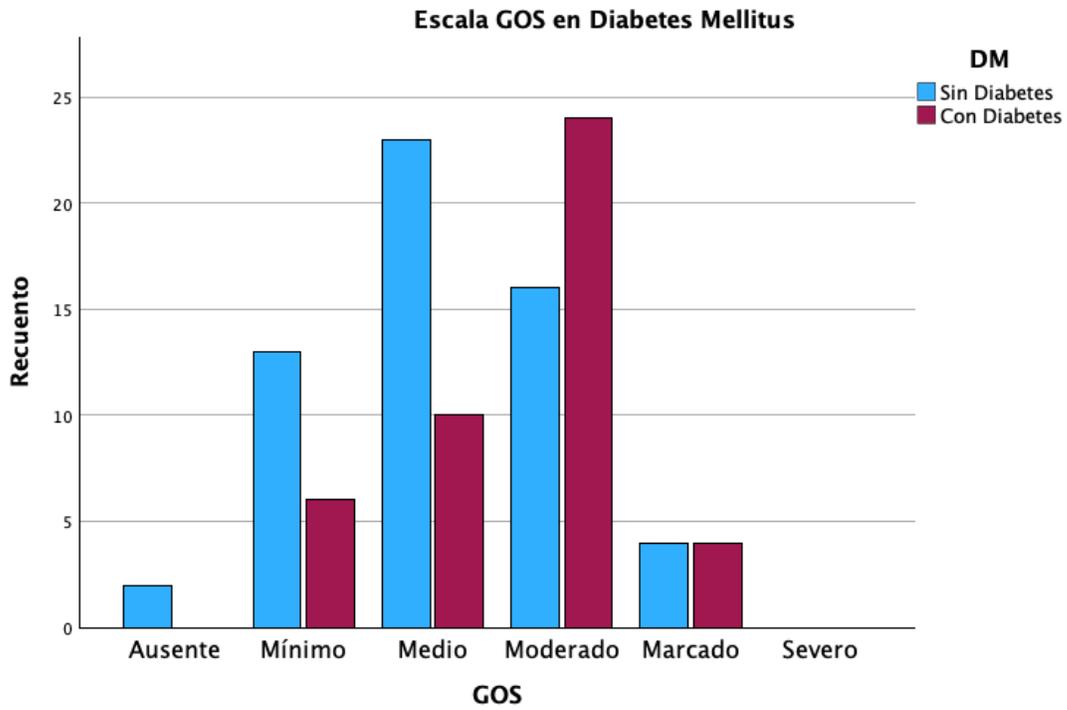
			DM		Total
			Sin Diabetes	Con Diabetes	
GOS	Ausente	No. Casos	2	0	2
		%	3.4%	0.0%	2.0%
	Mínimo	No. Casos	13	6	19
		%	22.4%	13.6%	18.6%
	Medio	No. Casos	23	10	33
		%	39.7%	22.7%	32.4%
	Moderado	No. Casos	16	24	40
		%	27.6%	54.5%	39.2%
	Marcado	No. Casos	4	4	8
		%	6.9%	9.1%	7.8%
Total	No. Caso		58	44	102
	%		100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9.559 ^a	4	.049

Los resultados de la comparación de pacientes con y sin Diabetes con respecto a la valoración objetiva con el GOS es estadísticamente significativo con una $p = 0.049$.

Cuando comparamos gráficamente el puntaje GOS en pacientes con y sin diabetes tenemos el siguiente gráfico:



DISCUSIÓN

Se conoce que las medidas para evitar complicaciones en la enfermedad de la Diabetes Mellitus Tipo 2 giran en torno al buen control metabólico y a tener una hemoglobina glucosilada debajo del 7.0% (53 mmol/mol) permanentemente y, en el ojo, no es la excepción.

La discusión más bien gira entorno a si como facultativos, ya sea como médico de primer contacto o bien como especialistas en Oftalmología, podemos implementar el uso de lágrimas artificiales en pacientes con reciente diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 para uso regular y con ello pudiéramos evitar complicaciones futuras de la superficie corneal como la queratitis o, en casos muy drásticos, la perforación corneal.

La falta de correlación sintomatológica del paciente diabético nos hace pensar que el diagnóstico de ojo seco en estos pacientes llega a ser incidental en una exploración de rutina en lámpara de hendidura, mas no por que el paciente refiera malestar.

CONCLUSIÓN

En este estudio se hizo evidente que los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 tuvieron una puntuación sintomática mediante el test de OSDI menor en el rubro de moderado y grave en comparación con los pacientes sanos.

De igual forma, se comprobó mediante el *“Oxford Grading Scheme”* que la categoría de moderado y marcado fue más prevalente en paciente diabéticos. Los pacientes diabéticos, debido a la fisiopatología de la enfermedad metabólica y al daño en los nervios sensitivos, presentan menor malestar en alteraciones de la superficie ocular que los pacientes sanos. La profilaxis mediante el uso de lágrimas artificiales debe ser imprescindible en los pacientes diabéticos sin importar su sintomatología.

REFERENCIAS

1 King-Smith PE, Fink BA, Hill RM, Koelling KW, Tiffany JM. The thickness of the tear film. *Curr Eye Res.* 2004 Oct-Nov;29(4-5):357-68.

2 King-Smith PE, Fink BA, Fogt N, Nichols KK, Hill RM, Wilson GS. The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Oct;41(11):3348-59.

3 Chen Q, Wang J, Tao A, Shen M, Jiao S, Lu F. Ultrahigh-resolution measurement by optical coherence tomography of dynamic tear film changes on contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Apr;51(4):1988-93.

4 Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, Papas EB, Rolland JP, Schmidt TA, Stahl U, Suarez T, Subbaraman LN, Uçakhan OÖ, Jones L. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):366-403.

5 Dartt DA, Willcox MD. Complexity of the tear film: importance in homeostasis and dysfunction during disease. *Exp Eye Res.* 2013 Dec;117:1-3.

6 Van Haeringen NJ. Clinical biochemistry of tears. *Surv Ophthalmol.* 1981 Sep-Oct;26(2):84-96.

7 Fu R, Klinngam W, Heur M, Edman MC, Hamm-Alvarez SF. Tear Proteases and Protease Inhibitors: Potential Biomarkers and Disease

8 Davidson HJ, Kuonen VJ. La película lagrimal y las mucinas oculares. *Oftalmol veterinario.* 2004 marzo-abril; 7 (2):71-7.

9 Meng ID, Kurose M. The role of corneal afferent neurons in regulating tears under normal and dry eye conditions. *Exp Eye Res.* 2013 Dec;117:79-87.

10 Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan S, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15 [XX-XX].

11 Murube J. Triple Clasificación para el ojo seco para uso clínico práctico. En: Garg A, Sheppard J, Donnenfeld E, Meyer D, Mehta C, directores. Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular: Diagnóstico y tratamiento en Xerodacriología. 1a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006. p.41-52.

12 Lemp A M et al. *The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification. Subcomitee of the International Dry Eye Work Shop, The Ocular Surface* 2007;5(2):75–92.

13 Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, Knop E, Markoulli M, Ogawa Y, Perez V, Uchino Y, Yokoi N, Zoukhri D, Sullivan DA. Informe fisiopatológico de TFOS DEWS II. *Ocul Surf.* 2017 Jul;15(3):438-510.

14 Gekka M., Miyata K., Nagai Y., et al. Corneal epithelial barrier function in diabetic patients. *Cornea.* 2004;23(1):35–37. doi: 10.1097/00003226-200401000-00006. Friend J., Kiorpes TC, Thoft.

15 RA Diabetes mellitus y el epitelio corneal del conejo. *Oftalmología Investigadora y Ciencias Visuales* . 1981; 21 (2):317–321

16 Ramos-Remus C., Suarez-Almazor M., Russell A. S. Low tear production in patients with diabetes mellitus is not due to Sjogren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 1994;12(4):375–380.

17 Tseng S. C. G., Hirst L. W., Maumenee A. E. Possible mechanisms for the loss of goblet cells in mucin-deficient disorders. *Ophthalmology*. 1984;91(6):545–552. doi: 10.1016/S0161-6420(84)34251-8.

18 R. L. McKown, N. Wang, R. W. Raab et al., “Lacritin and other new proteins of the lacrimal functional unit,” *Experimental Eye Research*, vol. 88, no. 5, pp. 848–858, 2009.

19 Manaviat M. R., Rashidi M., Afkhami-Ardekani M., Shoja M. R. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmology*. 2008;8, article 10 doi: 10.1186/1471-2415-8-10

20 Hyndiuk R. A., Kazarian E. L., Schultz R. O., Seideman S. Neurotrophic corneal ulcers in diabetes mellitus. *Archives of Ophthalmology*. 1977;95(12):2193–2196.

21 Dias A. C., Batista T. M., Roma L. P., et al. Insulin replacement restores the vesicular secretory apparatus in the diabetic rat lacrimal gland. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2015;78(3):158–163. doi: 10.5935/0004-2749.20150041.

22 Walt J, Rowe M, Stern K. Evaluating the functional Impact of Dry Eye: The Ocular Surface Disease Index. *Drug Inf J* 1997; 31: 1436.

23 Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000; 118 (5): 615-621.

24 Miller KL, Walt JG, Mink DR, Satram-Hoang S, Wilson S, Perry H, et al. Minimal Clinically Important Difference for the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2010; 128 (1): 94-101.

25 Shapiro A, Merin S. Schirmer test and break-up time of tear film in normal subjects. *Am J Ophthalmol.* 1979;88(4):752–757.

26 Serin D, Karsloglu S, Kyan A, Alagoz G. A simple approach to the repeatability of the Schirmer test without anesthesia: eyes open or closed. *Cornea.* 2007;26(8):903–906.

27 Yoon KC, Im SK, Kim HG, You IC. Usefulness of double vital staining with 1% fluorescein and 1% lissamine green in patients with dry eye syndrome. *Cornea.* 2011;30(9):972–976.