



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

SEDE INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
Y HOSPITAL DE NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ

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

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRA EN
CIENCIAS MÉDICAS

Presenta: Graciela García Briones

Generación 2011-2013

Tutor: Dr Bruno Estañol Vidal

PROGRAMA DE MAESTRIA CIENCIAS MEDICAS ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD
Jefe de Electrofisiología Depto. de Neurología
Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubiran

México, D.F. 30 Noviembre 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Bruno Estañol Vidal

Dr. Carlos Aguilar

Dra. García Briones

Nombre y firma del Tutor

Nombre y Firma del Responsable de la entidad

Alumno

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.

Agradecimiento al Dr. Jaques Charlier Ingeniero biomédico Lille, France por su apoyo en el análisis de datos electrorretinograficos.

INDICE

Resumen.....	03
Antecedentes.....	04
Planteamiento del problema.....	12
Hipótesis.....	13
Objetivos.....	14
Justificación.....	15
Método.....	16
Aspectos éticos.....	22
Análisis estadístico.....	23
Resultados.....	25
Discusión.....	30
Cuadros de resultados.....	37
Bibliografía	55

RESUMEN

Introducción

Proposito Evaluar el efecto de la Hipertensión arterial en la retina de pacientes diabéticos tipo 2 sin retinopatía, mediante Electrorretinograma multifocal (ERGmf)

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

Pacientes Un total de 88 ojos de 44 pacientes (21 pacientes diabéticos sin hipertensión arterial y 23 pacientes con diabetes e hipertensión arterial) reclutados de 2010 a 2011 en el Hospital de Nuestra Señora de la Luz.

Método esultados Se realizó ERGmf en ambos ojos ,se analizaron la latencia y amplitud de las ondas N1 y P1, se recabaron los promedios de presión arterial, glucemia, Hb glucosilada, dislipidemia Tabaquismo, de los 44 pacientes durante tres meses así como el tratamiento que llevaban tanto para dislipidemia, diabetes e hipertensión arterial

Resultados Los valores de todos los pacientes era anormal comparado con un grupo de controles sanos, ajustando por edad los pacientes con hipertensión y diabetes tuvieron mejores valores en el ERGmf que los controles sanos y los pacientes sin hipertensión, mediante coeficiente de correlación. En un modelo de regresión lineal para todas las variables estudiadas la hipertensión arterial mostró un efecto protector en la retina del paciente diabético en la amplitud de ambas ondas N1 y P1 con un coeficiente beta estandarizado de 0.30 $p= 0.007$

Conclusiones El efecto neuroprotector que mostraron los pacientes hipertensos con diabetes probablemente se debe al tratamiento con losartan y enalapril que estaban tomando.

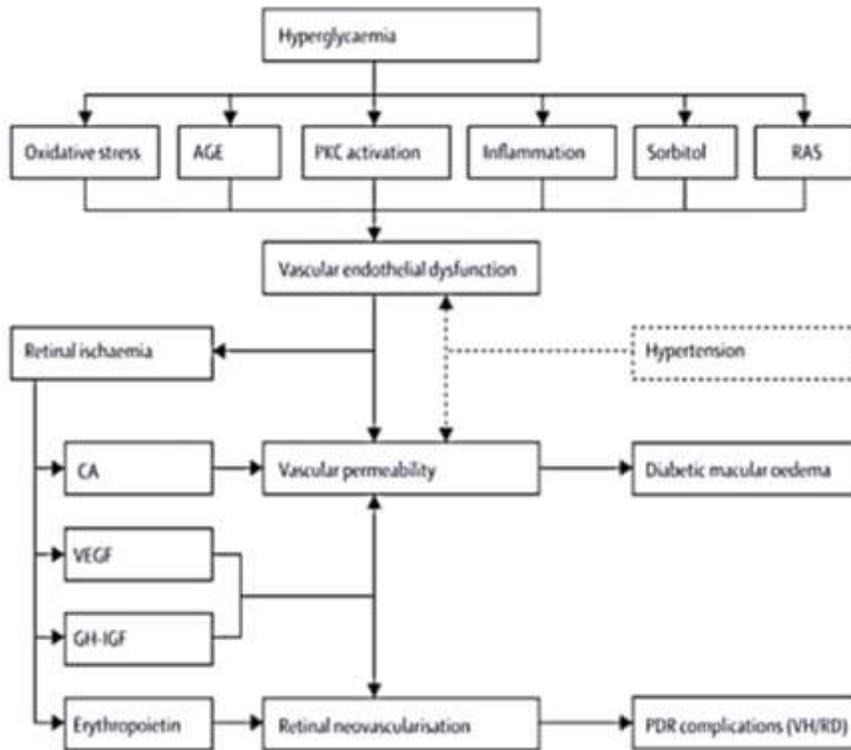
ANTECEDENTES

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?

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

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, y por tanto se ha orientado al tratamiento de la retinopatía proliferativa y la maculopatía diabética en la actualidad⁴.

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 complicada⁵.

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 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 ⁶

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 renal⁷.

La circulación retiniana sufre una serie de cambios fisiopatológicos en respuesta a la elevación de la presión arterial⁸. 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)⁸. Los signos exudativos no son específicos, ya que también se encuentran en la diabetes y en otras condiciones.

La patogénesis de la hipertensión en pacientes diabéticos es compleja, involucrando un rango de factores biológicos y ambientales así como predisposición genética; como resultado, la hipertensión en personas con diabetes aumenta el riesgo de eventos adversos. La Mortalidad y morbilidad se

incrementan en pacientes diabéticos e hipertensos que no reciben un adecuado control de la hipertensión (es decir que no alcanzan valores meta de 130/80 mmHg)⁹

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 Sutter¹⁰ 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).

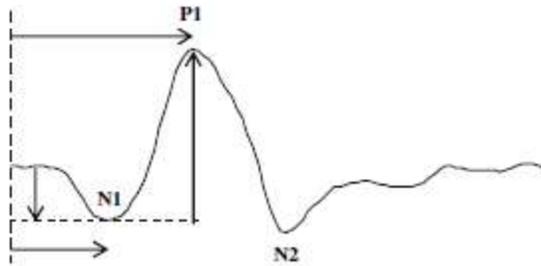


Fig. 2 Diagram of an mfERG response to show the designation of the major features of the waveform

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 ¹¹⁻¹⁴ 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. ¹². 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. ¹⁶ 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 ^{17,18}. El retardo en la medición del tiempo implícito o latencia de la onda del ERGmf se ha asociado espacialmente con la severidad de la retinopatía ¹⁹ y es predictor para el desarrollo de retinopatía a un año de seguimiento. Pero no lo encontraron así con la amplitud de la onda P⁶.

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.

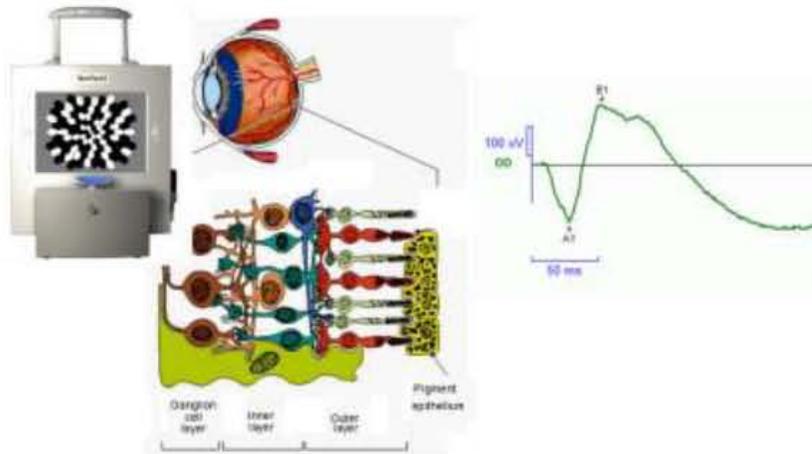
2.- Los pacientes fueron citados en el Hospital de Nuestra Señora de la Luz, para la realización de una valoración oftalmológica completa. Así mismo, se obtuvo fotografía del fondo de ojo de ambos ojos. Esta se obtuvo por medio de una cámara Zeiss modelo FF450 plus bajo dilatación pupilar y de acuerdo 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 ISCEV²⁰. (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.

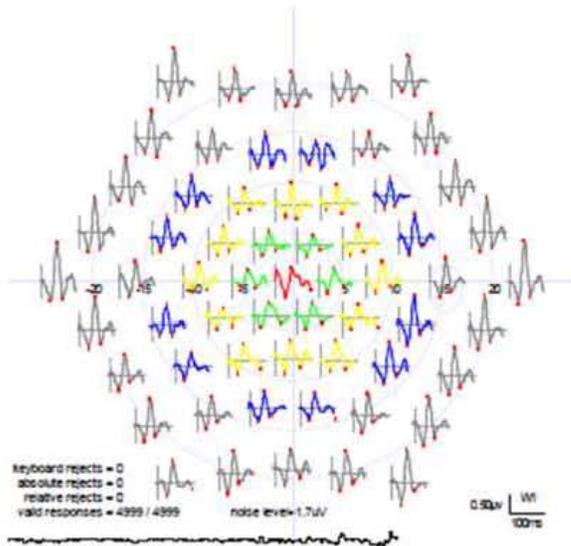
Cada elemento hexagonal fue modulado entre blanco (22 cd/m² de iluminación)(cd= candelas) y negro (<2 cd/m²). La luz de la habitación se mantuvo apagada. Se observó la calidad de los datos recabados y la estabilidad de la fijación del paciente. Las señales de la retina fueron amplificadas 100 000 veces.



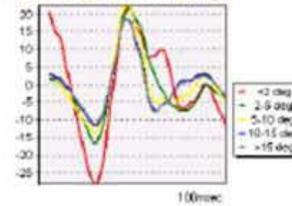
birth date : 06/02/1952

exam : MERG61B

ANALYSIS OF GROUP AVERAGES (RINGS) - KI



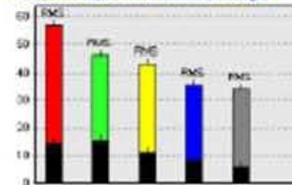
AVERAGE RESPONSES (µV/deg²)



RMS	signal	noise
<math>< 2\text{ deg}</math>	56.8	14.3
$2-5\text{ deg}$	46.0	15.6
$5-10\text{ deg}$	43.1	11.1
$10-15\text{ deg}$	35.6	8.1
$>15\text{ deg}$	34.2	5.9

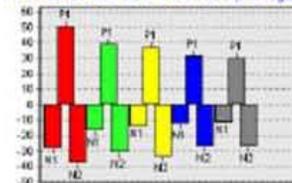
N1 WAVE	amplitude	impl.time
<math>< 2\text{ deg}</math>	-20.5	26.8
$2-5\text{ deg}$	-17.0	25.6
$5-10\text{ deg}$	-14.2	24.5
$10-15\text{ deg}$	-12.4	25.6
$>15\text{ deg}$	-11.5	25.6

AVERAGE RMS AMPLITUDES (µV/deg²)



P1 WAVE	amplitude	impl.time
<math>< 2\text{ deg}</math>	50.5	43.2
$2-5\text{ deg}$	39.1	44.7
$5-10\text{ deg}$	37.1	43.1
$10-15\text{ deg}$	31.0	42.9
$>15\text{ deg}$	30.2	42.6

AVERAGE N1 P1 N2 AMPLITUDES (µV/deg²)



N2 WAVE	amplitude	impl.time
<math>< 2\text{ deg}</math>	-30.0	50.7
$2-5\text{ deg}$	-31.0	58.4
$5-10\text{ deg}$	-30.5	58.9
$10-15\text{ deg}$	-27.0	58.3
$>15\text{ deg}$	-26.8	57.8

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
Fixation stability	Monitored with an infrared refractor camera

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 intercuartilares).

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 la amplitud de esta onda en los diferentes anillos con respecto a la condición de hipertensión. Sin embargo, como se observa en la misma tabla, en todos los pacientes los valores encontrados estuvieron por debajo de nuestros sujetos sanos. Las latencias fueron iguales en casi todos los anillos, con excepción del anillo 11 a 15°, en donde fue más prolongado en los pacientes sin hipertensión. En todos, los pacientes los tiempos estuvieron en límites bajos de los esperados en la población sana.

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 ($<2^\circ$) en los casos de diabéticos no hipertensos, diferencia estadísticamente significativa. En el resto de los anillos no hubo diferencias. También en todos los pacientes diabéticos las amplitudes de esta onda fueron menores a las encontradas en los sujetos sanos. En este mismo anillo, además se observó que la media de la latencia de los sujetos con hipertensión arterial estuvo más acorde al encontrado en sujetos sanos. En el resto de los anillos todos los pacientes tuvieron latencias iguales, tanto entre los diabéticos con y sin hipertensión como con los sujetos sanos.

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 alterará la amplitud sólo para el primer anillo. La coexistencia de HTA con diabetes mellitus incrementó 16.7 nvol 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 en las ondas N1 y P1 de nuestros pacientes diabéticos (con o sin hipertensión) parecían estar disminuidas con respecto a los pacientes sanos estudiados por nosotros, y que los valores encontrados en estos últimos se aproximaron a los valores comunicados por el Dr. Charlier con mayor población, se decidió realizar la comparación con esa población. En gráficas anexas (A,B,C y D) se corroboró la afectación de la amplitud tanto de la onda N1 como P1 debido a la diabetes, sin alteración de las latencias. Además, se pudo analizar el efecto de la edad (gráficas E, F, G y H) de manera diferencial entre los diabéticos hipertensos, diabéticos no hipertensos y sanos. En estas correlaciones se observó que en los sujetos sanos las amplitudes de N1 y P1 disminuyen con respecto a la edad ($R^2_{N1} = 0.221$ y $R^2_{P1} = 0.65$). Así mismo, los pacientes diabéticos sin hipertensión también mostraron un deterioro menos pronunciado con respecto a la edad ($R^2_{N1} = 0.012$ y $R^2_{P1} = 0.49$), no así los pacientes con

hipertensión, quienes incluso parece mejorar poco con los años ($R^2_{N1}=0.02$ y $R^2_{P1}=0.014$).

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 (Figura I).

Según se observa en las figuras de la 1 a 4, que tanto las amplitudes como en las latencias de las ondas N1 y P1, no hubo diferencias en sus valores para ninguno de los anillos evaluados con relación al control o no de la hipertensión arterial en los pacientes hipertensos (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 tipo 2 en el funcionamiento de la retina. Ambas condiciones, han sido ampliamente postuladas como factores promotores para el desarrollo de retinopatía y asociadas a cambios muy específicos tanto neurales como vasculares^{9,21}. Incluso asociadas a cambios funcionales eléctricos antes de manifestarse las alteraciones morfológicas clínicamente detectables³. Aunque no evaluadas en forma conjunta, por ello, nuestro objetivo inicial fue determinar si existía un efecto sinérgico de la hipertensión en el daño retiniano en pacientes diabéticos, es decir, una mayor alteración en el ERGmf en los pacientes diabéticos con hipertensión. Como se comentó en los antecedentes, estudios previos habían confirmado la alteración en el ERGmf de los pacientes diabéticos, incluso sin retinopatía manifiesta^{3,12,22}. Nosotros encontramos esta misma evidencia, al comparar el registro de todos nuestros pacientes diabéticos con sujetos sanos de nuestra población mexicana como se muestra en la tabla 2, y en los gráficos A, B, C y D. Sin embargo, al contrastar las diferencias entre los pacientes diabéticos con y sin hipertensión arterial, no se pudo demostrar una diferencia en el daño eléctrico retiniano, con lo cual no se apoyó la sinergia esperada. La única diferencia entre estos grupos estadísticamente significativa fue para el primer anillo de la retina en la amplitud de la onda P1 (tabla2).

En la Tabla 3, mediante un análisis de regresión múltiple para la amplitud de las ondas N1 y P1, ajustada por edad tiempo de evolución, tabaquismo Hb

glucosilada y dislipidemia se aprecia que la hipertensión arterial tuvo un efecto protector en el anillo 2° en 16.7 veces (coeficiente beta estandarizado) (IC_{95%} 4.7 a 28.8) $p= 0.007$. (Tabla 3) El mismo análisis se efectuó para la latencia de las ondas N1 y P1, encontrando en la onda N1 un valor estadísticamente significativo en el anillo 11° a 15° con un coeficiente beta para HTA de -0.79 (IC_{95%} -1.5 a -0.05; $p= 0.03$) y en la onda P1 en el anillo 2° un valor de 9.3 (IC_{95%} 3.4 a 15.2, $p= 0.002$). (Tabla 4). En los demás anillos no hubo diferencia en la latencia. 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.

Al realizar un modelo de regresión lineal múltiple de la amplitud y la latencia de la onda P1 para el anillo 2° del ERGmf ajustado (para edad, años de evolución de la diabetes, hemoglobina glucosilada, tabaquismo y dislipidemia) encontramos que tener hipertensión arterial incrementaba (mejoraba) la respuesta eléctrica de la retina tanto en la amplitud como en la latencia de la onda P1, a diferencia de los otros factores analizados (Tabla 5). Este efecto de posible neuroprotección de la hipertensión arterial en el daño retiniano por la diabetes ha sido demostrado en este estudio de una manera clara y cuantificable. Existen estudios previos sobre todo en la vasculatura renal²³, y se ha atribuido a los medicamentos del tipo IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, enalapril y a los bloqueadores de los receptores de angiotensina ARB losartan). Estos fármacos interfieren con el sistema de renina-angiotensina-aldosterona y favorecen la vasodilatación arteriolar sistémica e intraocular²⁴. A este respecto, estudios previos han mostrado que 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 albuminuria²⁵. Pero también como lo demostró Mauer²³ reducen el desarrollo de retinopatía diabética significativamente, en los diabéticos 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. Sin embargo al ajustar por edad, el grupo de pacientes con hipertensión se comportó con una mejor respuesta eléctrica en las ondas N1 y P1 del ERGmf, tanto en la amplitud como en la latencia; tal como se puede apreciar en las figuras E, F, G, y H mediante los coeficientes de correlación. Cabe mencionar que los pacientes hipertensos se encontraban, en su mayoría, tratados con losartan y enalapril en monoterapia.

Por otro lado, en un intento de diferenciar entre el efecto del control de la presión arterial y el uso de inhibidores de la IECA, analizamos el comportamiento del ERGmf entre aquellos con y sin control de su presión arterial (9 de los 21 pacientes no mostraron control de su presión arterial en los últimos tres meses (Fig. I). Como se aprecia en las figuras 1 a 4; no pudimos demostrar una diferencia en la respuesta eléctrica de los diferentes anillos del ERGmf entre los controlados y no controlados. Por tanto, la hipótesis más plausible es el efecto protector de los medicamentos, aunque se requieren más estudios para confirmar esta observación.

En el ojo, el sistema de renina angiotensina produce isquemia e induce factores angiogénicos que participan 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 diabética²⁶, La Angiotensina II es producida a partir de la Angiotensina I por medio de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). La Angiotensina II induce contracción vascular y juega un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo. Estudios clínicos y experimentales han sugerido que el sistema de renina angiotensina (RAS) puede tener un papel patogénico a nivel micro y macro vascular en la diabetes²¹. Las células endoteliales son una fuente de sustancias vasoactivas, las cuales causan vasodilatación o vasoconstricción (Importantes derivados endoteliales vasodilatadores son la prostaciclina, bradicinina, óxido nítrico y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio). Los factores derivados del endotelio que son vasoconstrictores son el péptido de 21 aminoácidos conocido como endotelina (ET), prostanoides vasoconstrictores como el Tromboxano A2 y la prostaglandina H2, así como radicales libres y componentes del sistema renina angiotensina. En hipertensión, la elevada presión sanguínea conduce a enfermedad cardiovascular causando disfunción endotelial. De aquí que la estrategia terapéutica en hipertensión se enfoque en preservar y restaurar la integridad endotelial. Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE) son el candidato de primera elección ya que inhiben al sistema de renina angiotensina circulante y localmente²⁷.

En los tejidos oculares se han identificado componentes mayores de RAS (sistema de renina angiotensina) incluyendo receptores de angiotensina tipo I y Angiotensina tipo 2. Hay también evidencia de que ACE es producida localmente

por las células vasculares endoteliales²⁷. El efecto de los inhibidores ACE previene el efecto vasoconstrictor de Angiotensina II y proliferación de la pared vascular pero también previene la activación del sistema de la endotelina (ET) y del inhibidor de plasminógeno. Además, la inhibición ACE prolonga la vida media de la bradicinina y estabiliza los receptores de bradicinina asociados a la formación de óxido nítrico y prostaciclina. En humanos con hipertensión arterial esencial los inhibidores ACE aumentan la dependencia del endotelio para relajación a la bradicinina, mientras que los de acetilcolina permanecen sin afectarse²⁸.

La síntesis de angiotensina II ocurre en áreas oculares susceptibles a retinopatía diabética²⁴. El nivel vítreo del factor de crecimiento vascular endotelial está aumentado en ojos de pacientes con retinopatía diabética proliferativa²⁹ y correlaciona con la actividad vítreo de la ACE³⁰. 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.

Se sabe que angiotensina II es un estímulo para la expresión de VEGF, el cual está asociado con la inducción de neovascularización retiniana³¹.

La inyección intravítrea de Angiotensina II causó aumento del RNAm IL-6 y en la adhesión de leucocitos a los vasos de la retina. IL-6 fue localizada en microglia y células parecidas a macrófagos. El tratamiento con Angiotensina II incrementó los niveles de expresión de VEGF y actividad de NADPH oxidasa, lo cual está asociado con aumento del área y remodelación de los vasos sanguíneos. Sus resultados indican que la expresión de IL-6 es esencial para que angiotensina II aumente la expresión de VEGF en la retina, leucoestasis y remodelación vascular.

Los datos sugieren un rol crítico para IL-6 mediando el papel de angiotensina II en la inflamación y remodelación de la vasculatura retiniana³².

El factor de crecimiento vascular endotelial VEGF juega un importante papel en la migración de células endoteliales y formación de vasos sanguíneos y en el proceso de angiogénesis. La angiotensina II tiene dos tipos de receptores, AT₁ y AT₂. Datos recientes indican que la estimulación de receptores de angiotensina tipo 2 (AT₂) es antiangiogénica³³, pero este efecto no los presentan los receptores AT₁ hacia los cuales va dirigido el losartan.

Por otro lado la resistencia a la insulina sobre-regula el Sistema de Renina-Angiotensina (RAS), lo cual contribuye a la patogénesis de la hipertensión, insuficiencia cardíaca y aterosclerosis. La inhibición de RAS disminuye la morbilidad y mortalidad cardiovascular y renal y la incidencia de aparición de diabetes tipo 2. En el mismo grado, angiotensina II daña la señal de la insulina, induce inflamación por la vía del factor nuclear κ B y reduce la disponibilidad de óxido nítrico y facilita la vasoconstricción, llevando a resistencia a la insulina y disfunción endotelial. Así RAS, la resistencia a la insulina y la inflamación perpetúan una a otro y contribuyen a la disfunción endotelial, daño vascular y aterosclerosis^{34,35}

En conclusión la diabetes mellitus parece causar una alteración neuroeléctrica retiniana (preproliferativa) antes de las manifestaciones clínicas (retinopatía proliferativa). Esta afectación no parece ser incrementada de forma sinérgica por la presencia de hipertensión arterial. E incluso algunos pacientes mostraron menor agravamiento en la conducción eléctrica posiblemente asociada al uso de medicamentos antihipertensivos. Este efecto “protector” pudiere deberse a que los

bloqueadores de los receptores de Angiotensina II (losartan) y los inhibidores de la enzima convertidora de antiotensina (IECA) (enalapril) pudieran reducir el proceso de isquémico y angiogénico de los vasos de la retina y por tanto, retrasar el daño asociado a la diabetes.

Tabla1. 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	43.0
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)

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).

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
Edad	-0.14	0.21
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
Edad	-0.13	0.23
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

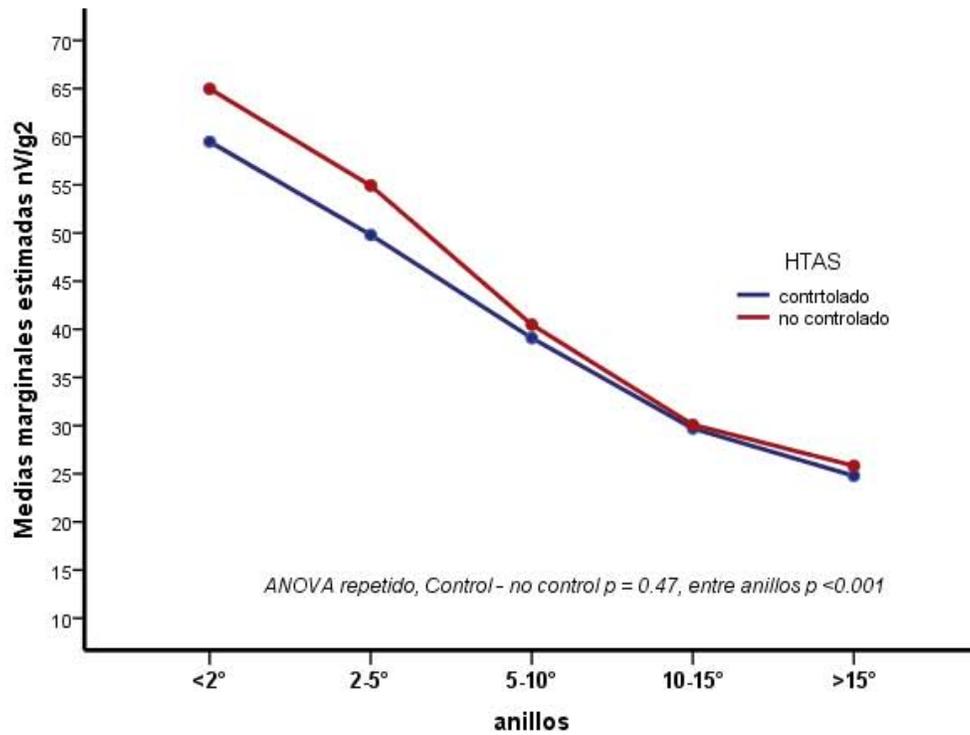
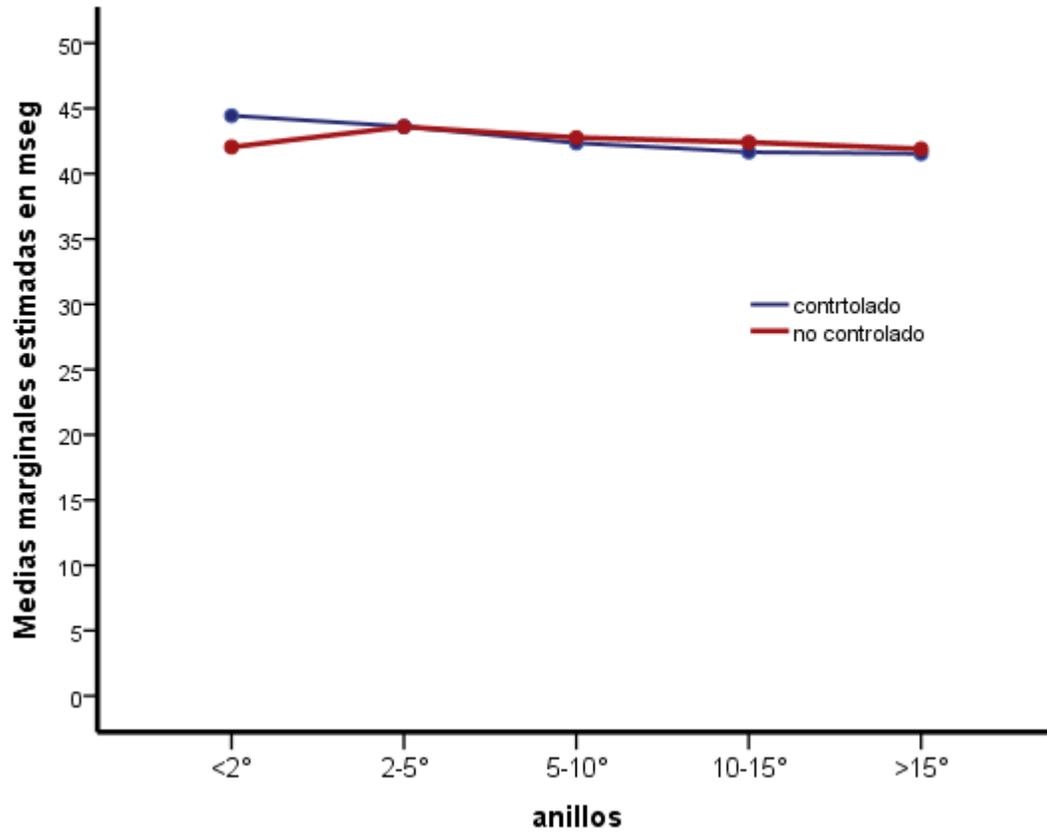


Figura 2.

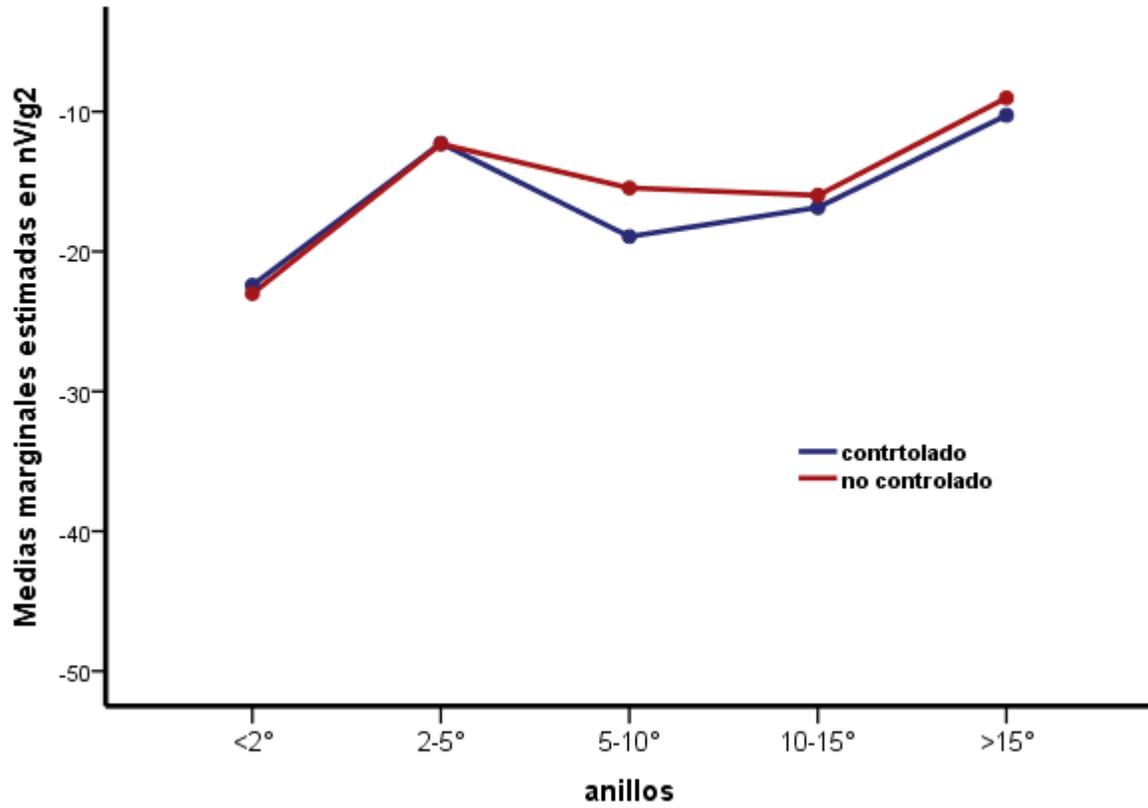
Latencias de P1 del ERGmf de ambos ojos según control o no de la hipertensión arterial en pacientes con HTA



ANOVA 2 vías entre grupos $p>0.05$, intragrupos $p>0.05$

Figura 3.

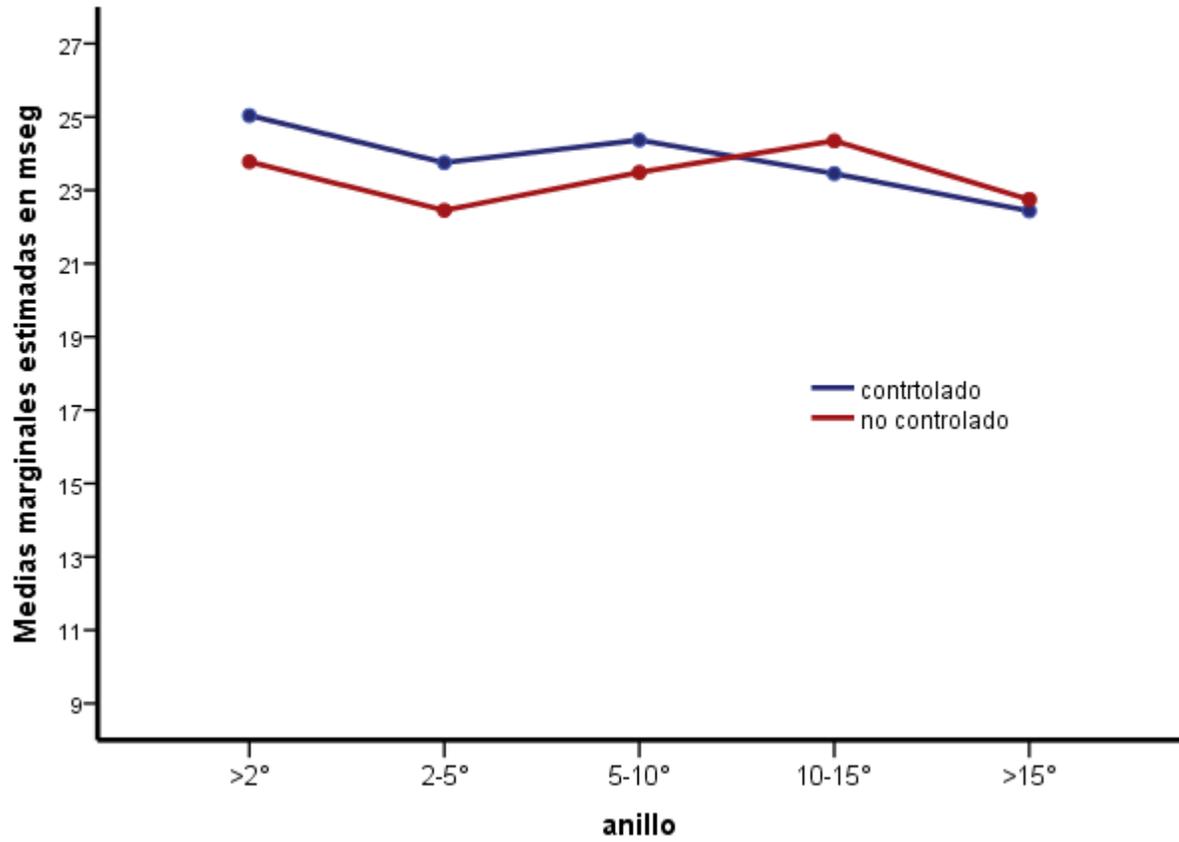
Amplitud de onda N1 del ERGmf de ambos ojos en pacientes HTA con y sin control de su presión arterial



ANOVA 2 vías entre grupos $p>0.05$, intragrupos $p>0.05$

Figura 4.

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

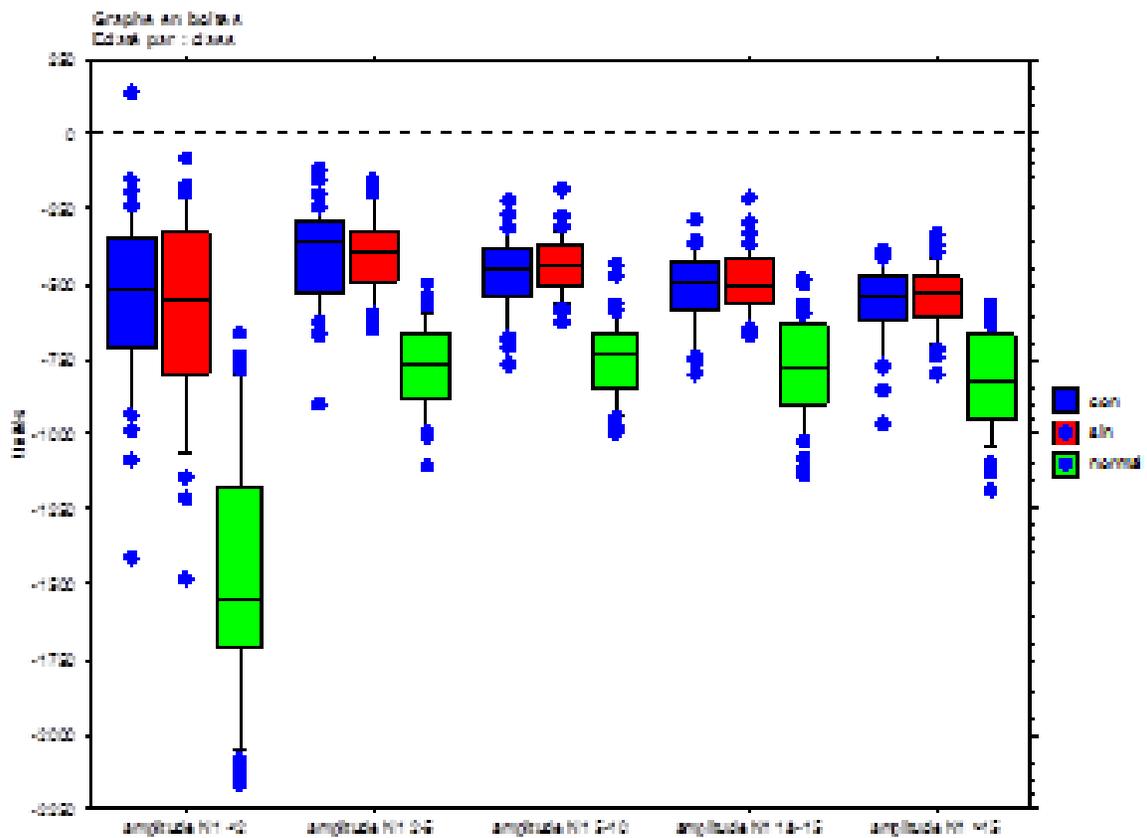


ANOVA 2 vías entre grupos $p > 0.05$, intragrupos $p > 0.05$

ANEXOS

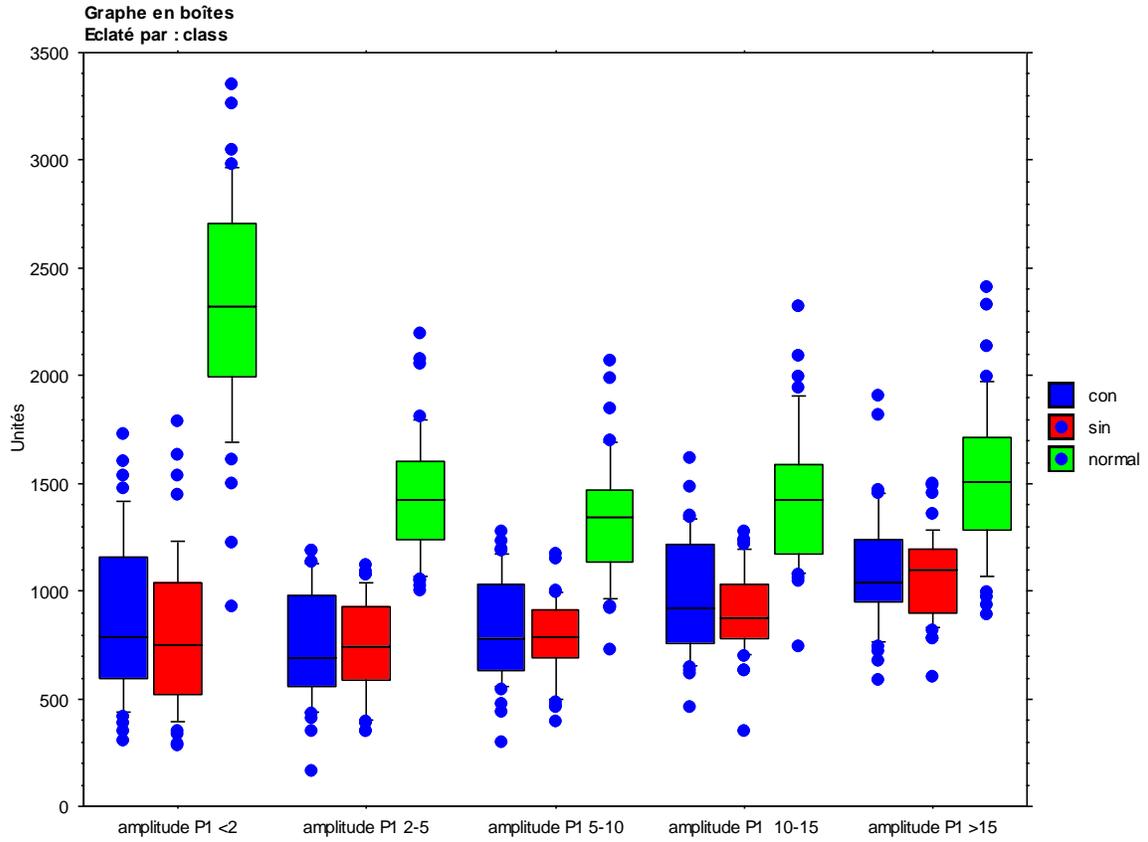
Todas las gráficas siguientes fueron elaboradas con la aprobación del Dr. Jacques Charlier comparando nuestros pacientes con sujetos sanos de población francesa. (Comunicación personal)

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

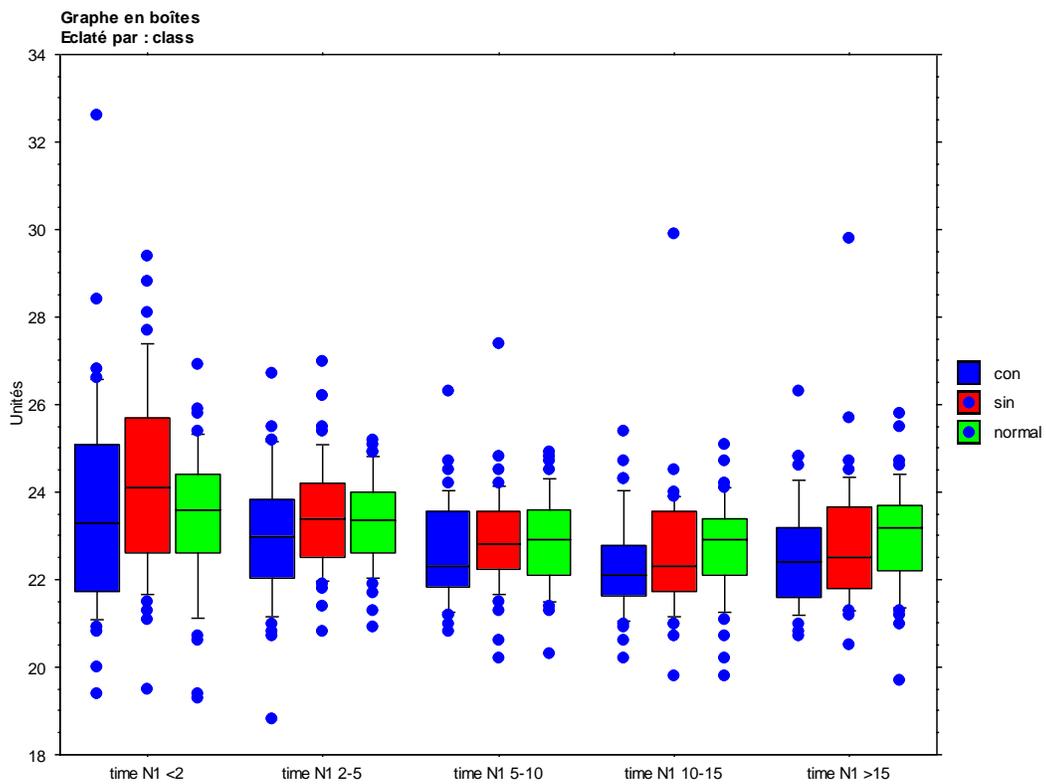


Gráfica B. Latencia de la onda N1 (figura A) y P1 (figura B) en diabéticos hipertensos, no hipertensos y población sana.

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.

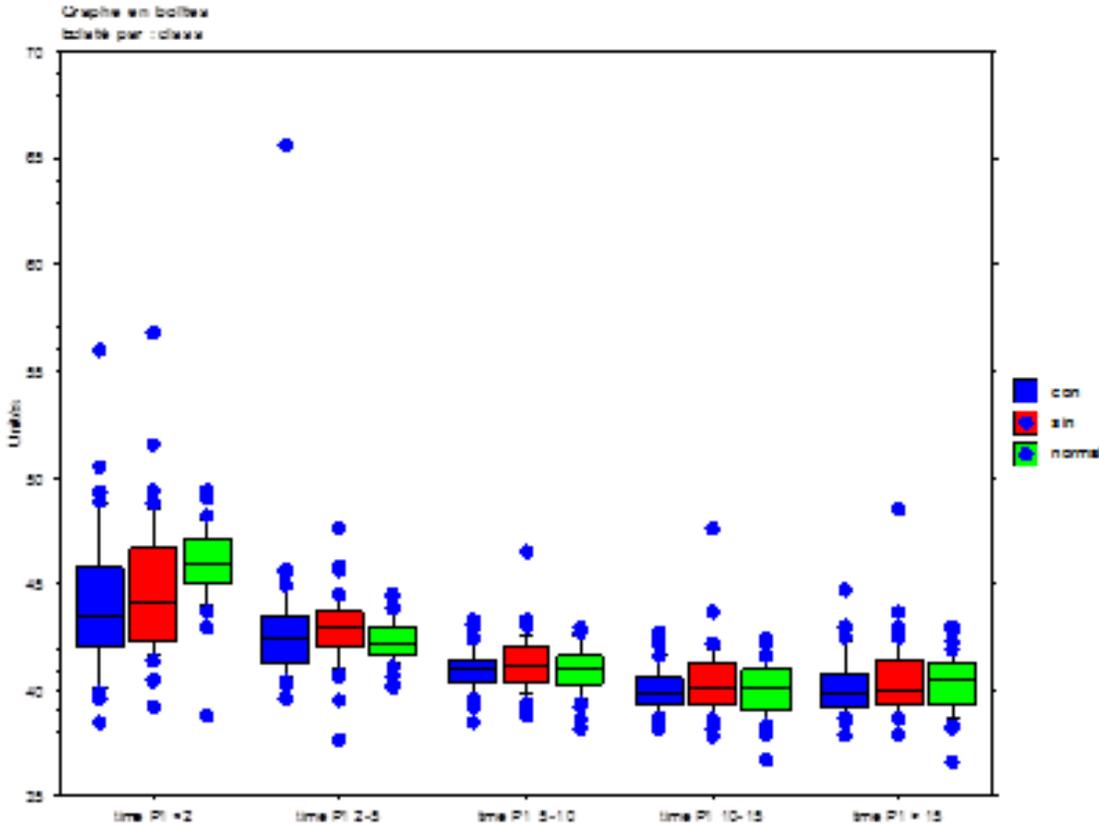


Figura E. Correlación entre la edad y la sumatoria de las amplitudes N1 en pacientes diabéticos con y sin hipertensión comparados con población sana (Francesa)

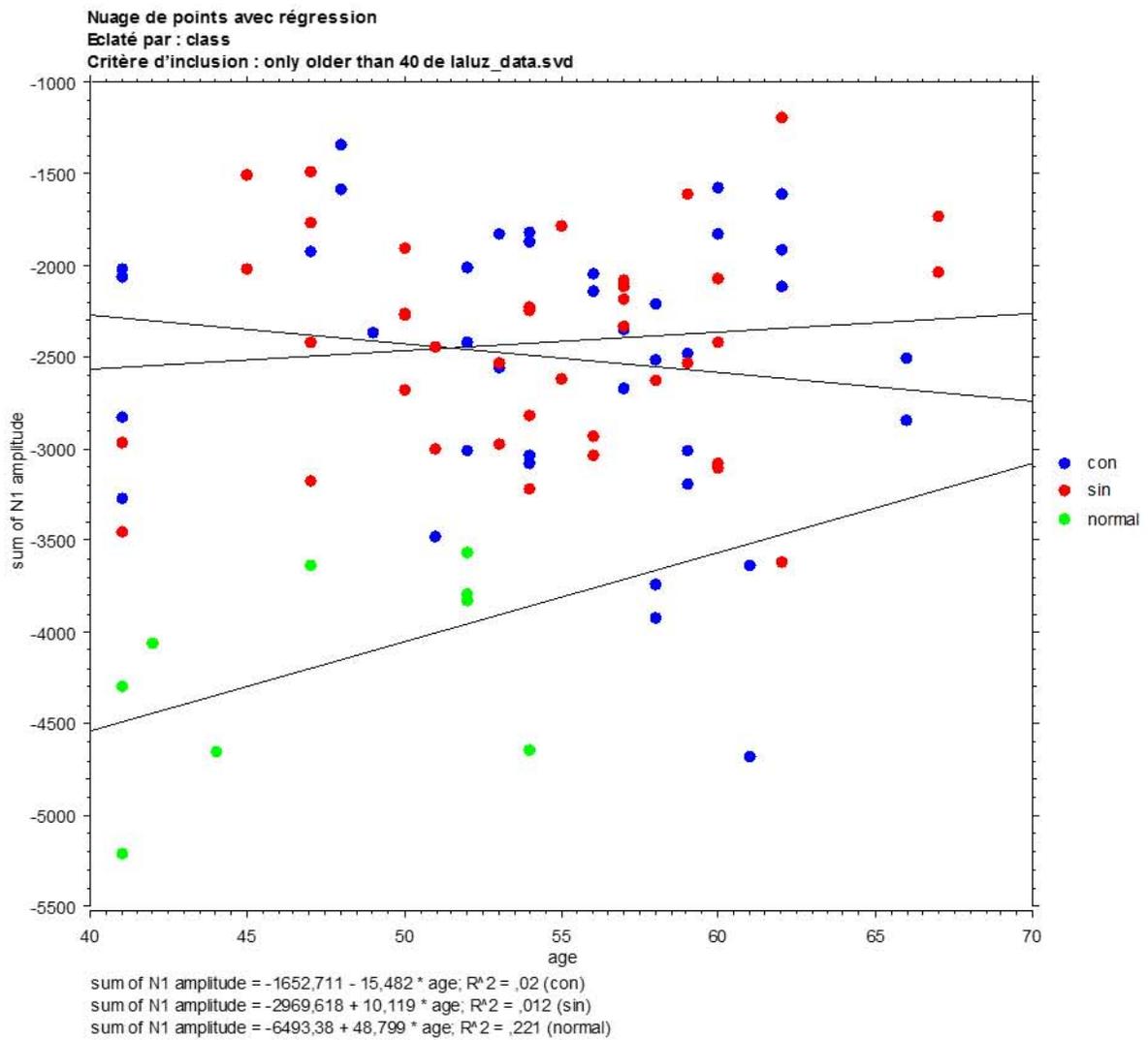


Figura F. Correlación entre la edad y la sumatoria de las amplitudes P1 en pacientes diabéticos con y sin hipertensión comparados con población sana (Francesa)

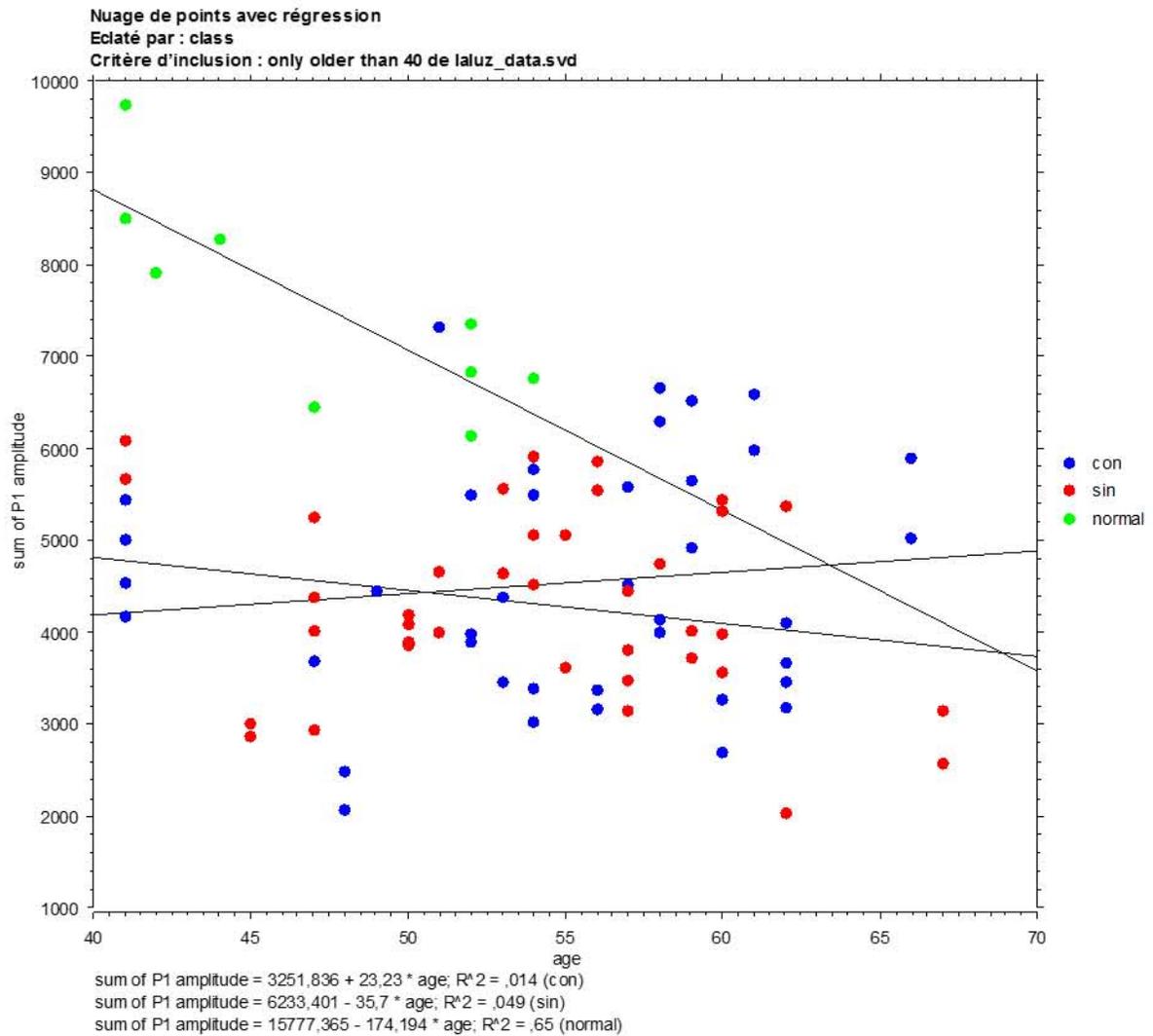


Figura G. Correlación entre la edad y la sumatoria de las latencias N1 en pacientes diabéticos con y sin hipertensión comparados con población sana (Francesa)

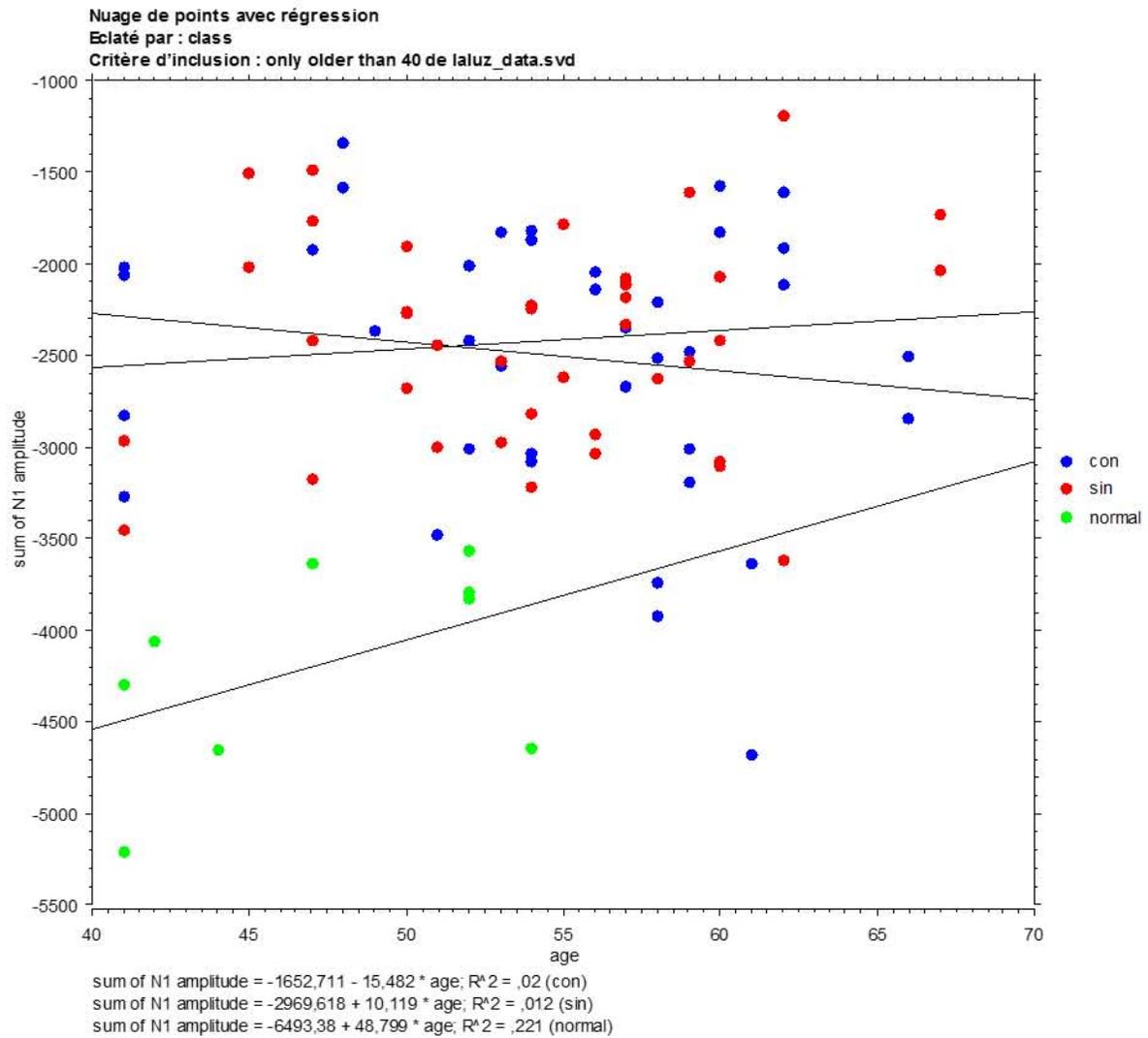


Figura H. Correlación entre la edad y la sumatoria de las latencias P1 en pacientes diabéticos con y sin hipertensión comparados con población sana (Francesa)

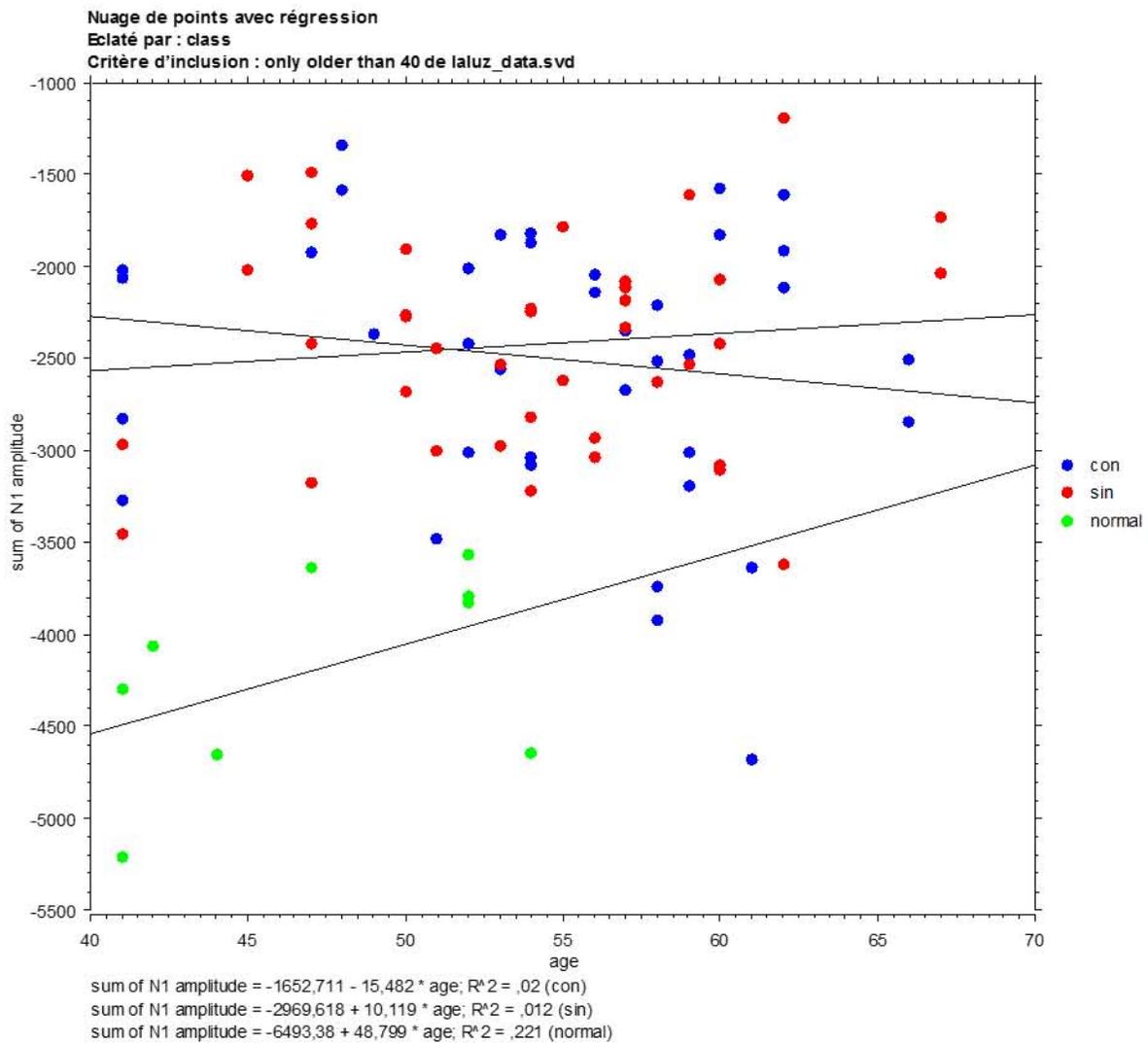
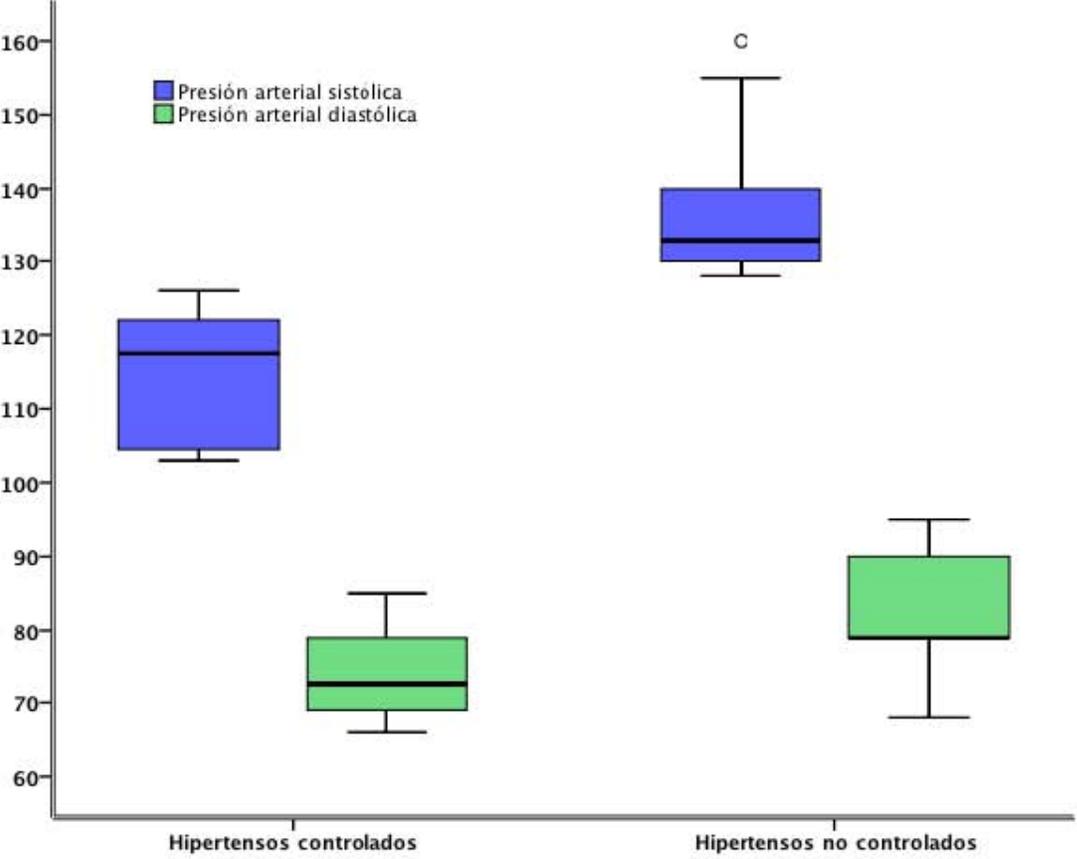


Figura I Presiones arteriales de los pacientes diabéticos con hipertensión arterial controlados y no controlados.



Referencias

- 1 Robinson 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.
- 2 Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *The Lancet* 2010; **376**: 124–36.
- 3 Tyrberg 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.
- 4 Sjølie AK, Dodson P, Hobbs FRR. Does renin-angiotensin system blockade have a role in preventing diabetic retinopathy? A clinical review: RAS and diabetic retinopathy. *Int J Clin Pract* 2011; **65**: 148–53.
- 5 Mohler ER, Townsend. Advanced therapy in hypertension and vascular disease. Hamilton, Ont., B.C. Decker, 2006.
- 6 Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2310–7.
- 7 Gunn 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.
- 8 Tso MO, Jampol LM. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology* 1982; **89**: 1132–45.
- 9 Campbell NRC, Gilbert RE, Leiter LA, *et al.* Hypertension in people with type 2 diabetes: Update on pharmacologic management. *Can Fam Physician Médecin Fam Can* 2011; **57**: 997–1002, e347–353.
- 10 Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response. *Vision Res* 1992; **32**: 433–46.
- 11 Greenstein 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.
- 12 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.
- 13 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.

- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 Hood DC. Assessing retinal function with the multifocal technique. *Prog Retin Eye Res* 2000; **19**: 607–46.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 Hood DC, Bach M, Brigell M, *et al.* ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition). *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 2008; **116**: 1–11.
- 21 Gilbert RE. Endothelial Loss and Repair in the Vascular Complications of Diabetes. *Circ J* 2013; **77**: 849–56.
- 22 Bearnse MA Jr, Han Y, Schneck ME, Adams AJ. Retinal function in normal and diabetic eyes mapped with the slow flash multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; **45**: 296–304.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 Hollenberg NK, Raij L. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection. An assessment of implications for therapy. *Arch Intern Med* 1993; **153**: 2426–35.
- 26 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.
- 27 Perkins BA, Aiello LP, Krolewski AS. Diabetes Complications and the Renin–Angiotensin System. *N Engl J Med* 2009; **361**: 83–5.
- 28 Enseleit F, Hürlimann D, Lüscher TF. Vascular protective effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and their relation to clinical events. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; **37 Suppl 1**: S21–30.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 Aydin E, Demir HD, Sahin S. Plasma and Aqueous Humor Angiotensin-Converting Enzyme Levels in Patients with Diabetic Retinopathy. *Curr Eye Res* 2010; **35**: 230–4.
- 32 Rojas M, Zhang W, Lee DL, *et al.* Role of IL-6 in Angiotensin II-Induced Retinal Vascular Inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; **51**: 1709–18.
- 33 Benndorf R. Angiotensin II Type 2 Receptor Inhibits Vascular Endothelial Growth Factor-Induced Migration and In Vitro Tube Formation of Human Endothelial Cells. *Circ Res* 2003; **93**: 438–47.
- 34 Liu Z. The renin-angiotensin system and insulin resistance. *Curr Diab Rep* 2007; **7**: 34–42.
- 35 Underwood PC, Adler GK. The Renin Angiotensin Aldosterone System and Insulin Resistance in Humans. *Curr Hypertens Rep* 2012; **15**: 59–70.

ANEXOS

Clasificación de la retinopatía hipertensiva⁸		
Grado de retinopatía	Signos retinianos	Asociación sistémica
Ninguno	Signos no detectables	Ninguno
Leve	Estrechamiento arteriolar generalizado, estrechamiento arteriolar focal, cruces arteriovenosos 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 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