

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
PLAN ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS EN OFTALMOLOGÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

TESIS

**DISTRIBUCIÓN DEL GROSOR DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES EN
SUJETOS DIABÉTICOS CON Y SIN RETINOPATÍA DIABÉTICA.**

Que para obtener el grado de
Especialista en Medicina
(Oftalmología)

Presenta:

Itzel Ocampo Moreno

Director de tesis:

Dr. en C. Virgilio Lima Gómez

Ciudad de México

Agosto, 2018



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. Jaime Mellado Ábrego
Titular de la Unidad de Enseñanza
Hospital Juárez de México

Dr. en C. Virgilio Lima Gómez
Director de tesis y
Profesor titular del Plan Único de Especializaciones Médicas en Oftalmología
Hospital Juárez de México

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	5
HIPÓTESIS	5
OBJETIVOS	5
JUSTIFICACIÓN	6
DISEÑO	7
Criterios de selección	7
Variables	8
Análisis estadístico	9
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	15
REFERENCIAS	16

INTRODUCCIÓN

Una de las principales causas de ceguera a nivel mundial es la retinopatía diabética. Esta enfermedad se diagnostica con base en lesiones vasculares que son clínicamente demostrables y es por esto que se ha llegado a la suposición general de que la retinopatía es principalmente una alteración microvascular. Sin embargo, además de los cambios vasculares, se han descrito cambios neurodegenerativos que incluyen apoptosis de células ganglionares (CG) combinada con cambios morfológicos celulares en las primeras etapas de la retinopatía diabética ¹ y que preceden a los cambios microvasculares.² Estos cambios se correlacionan con disfunción visual.³

La retinopatía diabética y la neurodegeneración se desarrollan lentamente con el tiempo y ambas son complicaciones de la diabetes que están estrechamente relacionadas; sin embargo, se desconoce la naturaleza exacta de su interdependencia.⁴ La neurodegeneración es un evento primordial en diferentes enfermedades del sistema nervioso central, pero se ha hecho a un lado en el contexto de la retinopatía diabética aun a pesar del grado de disfunción visual asociada. El mecanismo molecular por el cual mueren las células ganglionares o sufren alteraciones anatómicas aun no es claro, pero pueden estar implicados estados crónicos inflamatorios y el estrés oxidativo.⁵

En sujetos con síndrome metabólico también se ha demostrado adelgazamiento en la capa de CG, lo que sugiere que los factores inherentes a este síndrome, como la resistencia a la insulina y la inflamación del tejido adiposo, podrían tener un efecto independiente de los niveles de hiperglucemia asociados con la diabetes mellitus.⁶ La neurodegeneración no está relacionada con la duración, el inicio o el control de la

enfermedad; ⁷ y el daño neural comienza poco después del inicio de la diabetes y continúa a un ritmo relativamente constante.

Van Dijk et al. han evidenciado un grosor retiniano disminuido en sujetos con diabetes sin retinopatía o con retinopatía mínima al compararlos con sujetos sin diabetes. ⁸ Otros estudios han planteado que la disminución del grosor retiniano en sujetos con diabetes es causada por una disminución del grosor de la capa de células ganglionares (GCC), predominantemente en el área pericentral macular debido a pérdida axonal, ⁹ y que los cambios significativos en el GCC ocurren en el cuadrante nasal superior y temporal inferior.¹⁰

Las CG parecen ser las más vulnerables a la degeneración relacionada con la diabetes, por ser altamente sensibles al estrés hipóxico sistémico. ¹¹

La pérdida de células ganglionares produce una reducción en el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina, lo cual se ha medido mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) en sujetos con diabetes con o sin retinopatía. ¹² Para explicar el déficit funcional temprano en pacientes diabéticos, la mayoría de los estudios se ha centrado en los daños de las capas externas de la retina y menos estudios han investigado los cambios en las capas internas de la retina y particularmente, en la capa de CG.

La literatura revisada tuvo una diversidad metodológica significativa y muestras pequeñas. El propósito del presente estudio es responder si existe diferencia significativa en la distribución del GCC en sujetos con diabetes con o sin retinopatía diabética, con respecto a sujetos sin diabetes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El daño neural retiniano que se ha descrito histológicamente es causado por la diabetes; este daño podría presentarse de forma temprana en las células ganglionares y aumentar conforme progresan los cambios en la retina. Por lo tanto, el grosor de la capa de células ganglionares podría disminuir en sujetos con diabetes con y sin retinopatía, con respecto al de los sujetos sin diabetes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Disminuye significativamente el grosor de la capa de células ganglionares en sujetos que padecen diabetes con o sin retinopatía diabética, con respecto a sujetos sin diabetes?

HIPÓTESIS

El grosor de la capa de células ganglionares disminuye significativamente en sujetos con diabetes con o sin retinopatía con respecto a sujetos sin diabetes.

OBJETIVOS

1. Objetivo General

Comparar el grosor de la capa de células ganglionares entre sujetos con diabetes con y sin retinopatía y sujetos sin diabetes de nuestra población.

2. Objetivos particulares:

Identificar el grosor de la capa de células ganglionares en sujetos con diabetes sin retinopatía diabética, con retinopatía diabética, en sujetos sin diabetes y compararlo.

Comparar los valores obtenidos con los de literatura previa.

JUSTIFICACIÓN

No tenemos conocimiento de la distribución del grosor de la capa de células ganglionares en población mexicana. Se espera que los datos obtenidos proporcionen un mejor entendimiento sobre los cambios anatómicos inducidos por la diabetes en células ganglionares, que se desarrolla en algunos sujetos con diabetes sin alteraciones vasculares.

Si se confirma que la neuropatía retiniana es causa de retinopatía diabética temprana esto abriría una nueva vía para la prevención y el tratamiento de la retinopatía diabética.

DISEÑO

Estudio observacional, comparativo, transversal y retrospectivo.

Criterios de selección:

Criterios de entrada

Inclusión:

- Edad mayor a 18 años, masculino y femenino, sujetos con diabetes tipo 2 y sujetos sin diabetes que hayan autorizado el uso de su información para fines de investigación.
- Estudio de OCT que incluya grosor de la capa de células ganglionares, de adecuada calidad.

No inclusión:

- Cualquier enfermedad retiniana distinta a retinopatía diabética.
- Edema macular.

Criterios de salida

Exclusión: ninguno

Eliminación: estudio de tomografía de coherencia óptica con intensidad de señal menor a 7.

Variables

Dependiente: grosor de la capa de células ganglionares

Definición conceptual: valor representado por el área ocupada entre la capa de fibras nerviosas y la capa plexiforme interna, en un rastreo del área macular de 3x3 mm.

Definición operativa: Grosor medido por el algoritmo utilizado por tomografía de coherencia óptica (CIRRUS HD-OCT 5000 de Zeiss) en el área macular.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: micras.

Variable independiente: Grupo

Definición conceptual: conjunto de sujetos con al menos una característica en común.

Definición operativa: conjunto de sujetos sin diabetes, conjunto de sujetos con diabetes sin retinopatía y conjunto de sujetos con diabetes con retinopatía.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Escala de medición: nominal

Unidad de medición: se calificó como:

Grupo 1: sujetos sin diabetes

Grupo2: sujetos con diabetes sin retinopatía

Grupo 3: sujetos con diabetes con retinopatía

Variables de control: edad, género, grado de retinopatía diabética, tiempo de evolución.

Descripción general del estudio:

De la base de datos de tomografía de coherencia óptica (CIRRUS HD-OCT 5000 de Zeiss) tomada entre el 01/01/2018 y el 31/05/2018 se seleccionaron los datos de 41 sujetos que cumplían con los criterios de selección. Los sujetos sin diabetes se asignaron al grupo 1, los sujetos con diabetes sin retinopatía se asignaron al grupo 2 y los sujetos con diabetes con retinopatía se asignaron al grupo 3.

Se registró en un a base de datos la información correspondiente a las variables en estudio; se consideraron los valores por ojo.

Análisis estadístico: Se identificó la distribución del GCC por diferentes sectores (nasal superior, nasal inferior, temporal superior, temporal inferior, inferior y superior) mediante promedios y desviación estándar. La información se comparó entre grupos mediante las pruebas de Kruskal Wallis y U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

Se evaluaron 82 ojos de 41 pacientes. Cuarenta y nueve ojos (59.75%) correspondieron a sujetos del sexo femenino y 33 ojos (40.24%) a sujetos del sexo masculino. Veintidós ojos correspondieron al grupo 1 (26.82%), 34 al grupo 2 (41.46%) y 26 al grupo 3 (31.70%).

El rango de edad fue 38 a 80 años, con promedio de 56 años (D.E. \pm 9). En el grupo 1 el promedio de edad fue de 54.45 años (D.E. \pm 13, $p=0.402$) y en el grupo 3 el promedio fue de 57.73 años (D.E. \pm 9, $p=0.402$). Tabla 1.

Tabla 1. Comparación entre grupos por edad

GRUPOS	(n)	PROMEDIO	p*
1	22	54.45 \pm 13	0.402
2	34		
3	26	57.73 \pm 9	

*Kruskall-Wallis

El tiempo de evolución promedio de la diabetes en sujetos sin retinopatía fue de 7.08 años (D.E. \pm 5; IC 95% -12.02 - -4.04, $p= 0.001$) y en sujetos con retinopatía de 15.12 años (D.E. \pm 7; IC 95% -12.02 - -4.04, $p= 0.001$). Tabla 2.

Tabla 2. Comparación entre grupos por tiempo de evolución de la diabetes

GRUPOS	n	PROMEDIO	p*
2	23	7.08 \pm 5	0.001
3	18	15.12 \pm 7	

*U de Mann-Whitney

Veintidós ojos (26.82%) fueron de sujetos con diabetes en tratamiento con hipoglucemiante oral, 4 ojos (4.87%) fueron ojos de sujetos con diabetes en tratamiento con insulina, 4 ojos (4.87%) fueron ojos de sujetos con diabetes en tratamiento con

insulina mas hipoglucemiante oral y 39 ojos (47.56%) fueron de sujetos que padecían hipertensión arterial sistémica.

Dieciséis ojos (19.51%) tenían retinopatía diabética no proliferativa leve y 10 ojos (12.19%) tenían retinopatía diabética no proliferativa moderada.

El promedio del grosor retiniano entre grupos en el campo 1 fue de 250.21 μm (DE \pm 21, $p= 0.017$), en el campo 2 de 318.86 μm (DE \pm 16, $p= 0.231$), en el campo 3 de 305.47 μm (DE \pm 17, $p= 0.506$), en el campo 4 de 313.84 μm (DE \pm 17, $p= 0.585$), en el campo 5 de 320.48 μm (DE \pm 18, $p= 0.191$), en el campo 6 de 280.29 μm (DE \pm 13, $p= 0.116$), en el campo 7 de 265.19 μm (DE \pm 14, $p= 0.106$), en el campo 8 de 264.86 μm (DE \pm 14, $p= 0.419$) y en el campo 9 de 294.86 μm (DE \pm 15, $p= 0.326$). La comparación dl grosor retiniano entre los grupos se presenta en la tabla 3; únicamente el grosor del campo 1 disminuyó en el grupo 3, comparado con el grupo 1.

Tabla 3. Comparación del grosor retiniano por campo, entre grupos.

CAMPO	Grupo 1 (n=22)	Grupo 2 (n=34)	Grupo 3 (n=26)	p*
1	255.27 \pm 24	253.97 \pm 17	241.03 \pm 23	0.017
2	315.54 \pm 16	322.61 \pm 15	316.76 \pm 17	0.231
3	304.45 \pm 14	308.85 \pm 15	301.92 \pm 21	0.506
4	313.81 \pm 18	316.02 \pm 15	311 \pm 18	0.585
5	318.86 \pm 18	325 \pm 15	315.96 \pm 19	0.191
6	275.22 \pm 15	280.67 \pm 12	284.07 \pm 12	0.116
7	261.68 \pm 13	263.61 \pm 13	270.23 \pm 14	0.106
8	260.95 \pm 14	265.67 \pm 13	267.11 \pm 14	0.418
9	289.95 \pm 17	297.17 \pm 15	296 \pm 14	0.326

*Kruskall-Wallis

El promedio de densidad capilar perifoveal completa en el grupo 1 fue de 19.68 (D.E. \pm .2; IC 95% 18.63 -20.73), en el grupo 2 fue de 19.49 (D.E. \pm 2; IC 95% 18.96-20.03) y en el grupo 3 fue de 18.02 (D.E. \pm .2; IC 95 % 17.21-18.84, $p= 0.008$). Tabla 4.

Tabla 4. Comparación de la densidad de vasos perifoveales entre grupos.

	Grupo 1 (n=22)	Grupo 2 (n=34)	Grupo 3 (n=26)	p*
Densidad capilar perifoveal completa	19.68±2	19.49±2	18.02±2	0.008

*Kruskall-Wallis

El promedio del grosor de la capa de CG en el sector superior fue de 81.22 μm (D.E. \pm 6.24), en el sector superior temporal de 80.75 μm (D.E. \pm 5.56), en el sector inferior temporal de 80.30 μm (D.E. \pm 5.98), en el sector inferior 77012 μm (D.E. \pm .21), en el sector inferior nasal de 80.03 μm (D.E. \pm 6.75) y en el sector superior nasal de 82.97 μm (D.E. \pm 6.84). El grosor de la capa de células ganglionares no mostró diferencia entre grupos (tabla 5).

Tabla 5. Comparación del grosor de la capa de células ganglionares por grupo.

CAMPO	Grupo 1 (n= 22)	Grupo 2 (n=34)	Grupo 3 (n= 26)	p*
SUPERIOR	78.86±7	82.85±6	81.07±6	0.189
SUPERIOR TEMPORAL	80.13±6	80.94±5	81.03±6	0.634
INFERIOR TEMPORAL	79.27±6	80.82±5	80.50±7	0.575
INFERIOR	75.40±7	78.52±5	76.73±7	0.408
INFERIOR NASAL	77.54±8	81.52±6	80.19±6	0.222
SUPERIOR NASAL	80.40±7	84.52±6	83.11±7	0.204

*Kruskall-Wallis

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados encontrados la edad no demostró diferencia significativa entre grupos. El tiempo de evolución de la diabetes, fue mayor en los sujetos con diabetes con retinopatía, lo que concuerda con hallazgos ya reportados sobre la duración de la diabetes como un factor importante para el desarrollo de retinopatía.⁴

Este estudio reporta que el promedio del GCC se encontró disminuido en los sectores inferior temporal y superior temporal, en concordancia con reportes previos.¹⁰ Sin embargo, al realizar el análisis estadístico no se demostró diferencia significativa al comparar entre grupos.

Al comparar entre grupos se encontró una reducción significativa en la densidad de vasos perifoveales en los sujetos con diabetes sin retinopatía y con retinopatía, lo que demuestra daño vascular como un cambio temprano por diabetes, que se presentó antes de las alteraciones microvasculares detectables clínicamente.

Al comparar el grosor retiniano por campos, solo el campo 1 tuvo un promedio menor en los sujetos con diabetes y retinopatía; sin embargo. este cambio no fue originado por la disminución del GCC, ya que el milímetro central de la fovea no tiene células ganglionares.

Las fortalezas del estudio consisten en el tamaño y homogeneidad de la muestra, y según nuestro conocimiento, es el primer reporte sobre la distribución del GCC en población mexicana. Una debilidad del estudio es la pequeña muestra de sujetos en cada grupo de retinopatía, por lo que no se puede realizar un subanálisis.

El estudio no demostró diferencia significativa al comparar el GCC entre grupos; no se descarta la neurodegeneración como una alteración temprana en el desarrollo de la

retinopatía diabética, pero no previa al daño microvascular. Así, antes de que aparezcan datos oftalmoscópicos de retinopatía se encuentran cambios en la densidad de capilares perifoveales, que podrían alterar la función de alguno de los elementos neurales en la retina, aunque no cambien el grosor de la capa de células ganglionares.

El grosor de la capa de células ganglionares no fue un indicador de cambios neurales tempranos, porque no varió significativamente entre grupos; aunque pudiera plantearse que el tamaño de muestra no fue extenso, sí fue suficiente para encontrar una disminución de la densidad capilar. La evaluación de esta densidad no fue el objetivo de este estudio, pero esta variable disminuyó conforme progresó el daño por diabetes, mientras que ese comportamiento no se identificó en el grosor e la capa de células ganglionares.

Falta definir la correlación entre la densidad de capilares perifoveales, el grosor de la capa de células ganglionares y el grosor retiniano en general. Para ello se requerirá un tamaño de muestra mayor, que permita evaluar cambios en distintos grados de retinopatía, con un diseño de estudio específico. Los resultados encontrados, hasta el momento, no apoyan a la reducción del grosor de la capa de células ganglionares como un hallazgo previo al daño microvascular, en sujetos con diabetes.

CONCLUSIONES

El promedio del grosor de la capa de células ganglionares no difirió entre sujetos sin diabetes, sujetos con diabetes sin retinopatía y sujetos con diabetes y retinopatía.

REFERENCIAS

1. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 1998; 102: 783-791.
2. Boegeberg JK, Frydkjaer-Olsen U, Grauslund J. Vascular Changes and Neurodegeneration in the Early Stages of Diabetic Retinopathy: Which Comes First? *Ophthalmic Res* 2016; 56: 1-9.
3. Van-Dijk HW , Verbraak FD, Stehouwer M, Kok P , Garvin MK, Sonka M, DeVries HJ , Schlingemann RO, Abràmoff MD. Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1 and no or minimal diabetic retinopathy. *Vision Research* 2011; 51: 224-228.
4. Meyer-Rüsenberg B, Pavlidis M, Stupp T, Thanos S. Pathological changes in human retinal ganglion cells associated with diabetic and hypertensive retinopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:1009-1018.
5. Simo R, Hernandez C. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2013; 25: 23-33.
6. Karaca C, Karaca Z. Beyond Hyperglycemia, Evidence for Retinal Neurodegeneration in Metabolic Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59:1360-1367.
7. El-Fayoumi Dina, Badr E, Esmael AF, Ghalwash D, Hend MS. Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex Thicknesses Are Reduced in Children with Type 1 Diabetes With No Evidence of Vascular Retinopathy. *Invest*

Ophthalmol Vis Sci. 2016; 57:5355-5360.

8. Carpineto P, Toto L, Aloia R, Ciciarelli V, Borrelli E, Vitacolonna E, Di Nicola M, Di Antonio L, Mastropasqua R. Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eye* 2016; 30: 673-679.
9. Van Dijk HW, Kok PHB, Garvin M, Sonka M, DeVries JH, Michels RPJ, van Velthoven MEJ, Schlingeman RO, Verbraak FD, Abramoff MD. Selective Loss of Inner Retinal Layer Thickness in Type 1 Diabetic Patients with Minimal Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50: 3404-3409.
10. Gundogan FC, Akay F, Uzun S, Yolcu U, Çağiltay E, Toyran S. Early Neurodegeneration of the Inner Retinal Layers in Type 1 Diabetes Mellitus. *Ophthalmologica* 2016; 235:125-132.
11. Kern TS, Barber AJ. Retinal ganglion cells in diabetes. *J Physiol* 2008; 586.18: 4401-4408.
12. Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PHB, Garvin MK, Sonka M, Lee K, DeVries JH, Michels RPJ, van Velthoven MEJ, Schlingemann RO, Abramoff MD. Decreased Retinal Ganglion Cell Layer Thickness in Patients with Type 1 Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51: 3660-3665.