



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**“CORRELACIÓN ENTRE EL GROSOR DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES  
DE LA RETINA Y EL ÍNDICE DE PERFUSIÓN MACULAR EN PACIENTES  
DIABÉTICOS CON Y SIN RETINOPATÍA DIABÉTICA”**

**TESIS DE POSGRADO**

**PRESENTA:**

**GUILLERMO SERRATO MARTIN**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA:**

**OFTALMOLOGÍA**

**DIRECTORA DE TESIS:**

**DRA. DULCE MILAGROS RAZO BLANCO HERNÁNDEZ**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2021**



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.

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

El presente trabajo de tesis titulado "Correlación entre el grosor de la capa de células ganglionares de la retina y el índice de perfusión macular en pacientes diabéticos con y sin retinopatía diabética" con número de registro: HJM 0782/20-R presentado por Guillermo Serrato Martin, se presenta en forma y con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dra. Dulce Milagros Razo Blanco Hernández con fecha 09 de septiembre del 2020 para su impresión final.



Dr. Jaime Mellado Abrego

Titular de la Unidad de Enseñanza



Dr. Víctor Manuel Flores Méndez

Titular de Posgrado



Dr. Virgilio Lima Gómez

Titular de curso de Oftalmología



Dra. Dulce Milagros Razo Blanco Hernández

Directora de tesis

## **AGRADECIMIENTOS:**

**A Dios, Mi familia y Alicia por su apoyo y amor incondicional.**

**A mis Profesores de quienes tanto aprendí.**

Contenido:

	Pg.
TITULO DEL PROYECTO	1
AUTORES	1
MARCO TEÓRICO	1
JUSTIFICACIÓN	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
HIPÓTESIS	7
OBJETIVOS	7
METODOLOGÍA	8
POBLACIÓN	9
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	9
CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN	9
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	10
VARIABLES	10
DESCRIPCIÓN OPERATIVA	11
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN ESTADÍSTICO	11
RECURSOS	12
MATERIALES	12
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIÓN	19
ASPECTOS ÉTICOS	20
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD	20
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	21
BIBLIOGRAFÍA	22

## TITULO DEL PROYECTO:

“Correlación entre el grosor de la capa de células ganglionares de la retina y el índice de perfusión macular en pacientes diabéticos con y sin retinopatía diabética”

## AUTORES:

Dra. Dulce Milagros Razo Blanco Hernández (Investigador principal)

Dr. Virgilio Lima Gómez (colaborador)

Dr. Guillermo Serrato Martin (Colaborador)

## MARCO TEÓRICO:

En México la prevalencia de diabetes por diagnóstico médico en 2016 fue de 9.4%<sup>1</sup>, y se ha reportado una prevalencia de retinopatía diabética de hasta 17.4% en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 menor a 5 años de evolución<sup>2</sup>.

La retinopatía diabética es considerada como la principal causa de ceguera prevenible en pacientes adultos en edad laboral y específicamente como una complicación microvascular de la diabetes mellitus<sup>3</sup>. Y para a cuál los principales factores de riesgo para su desarrollo son la duración de la diabetes, mal control glucémico deficiente e hipertensión arterial sistémica<sup>4,5</sup>.

Estos cambios en la microvasculatura son causados por la acumulación de sorbitol que adelgaza la membrana basal, disminuye la cantidad de pericitos lo que propicia la formación de microaneurismas, formación de productos avanzados de la glicación que causan lesión celular, estrés oxidativo y activación de proteína cinasa C que provoca disfunción microvascular. Estas vías están relacionadas en la señalización y producción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento vascular endotelial<sup>6</sup>.

Existe evidencia del rol del proceso inflamatorio en la patogénesis de la retinopatía diabética. Ya que al existir dicho estado inflamatorio se activa una respuesta que puede causar interacción leucocítica – endotelial anormal con daño microvascular secundario <sup>7</sup>.

En este sentido se ha considerado a la retinopatía diabética como una condición exclusivamente microvascular <sup>8,9,10</sup>, en la cual los cambios clínicos iniciales son la aparición de microaneurismas y hemorragias en punto y mancha <sup>11</sup>. Sin embargo, esto se ha desplazado por un nuevo concepto más complejo que implica la neurodegeneración de la retina <sup>12</sup>, misma que se ve relacionada con el desarrollo y la progresión de la enfermedad microvascular. Su importancia está en que la pérdida de células nerviosas de la retina presenta disfunción y degeneración justo después del inicio de la diabetes, afectando directamente la capacidad sensorial, afectando la función retiniana e impactando en la calidad de vida relacionada con la visión<sup>8,9,10</sup>.

La neurodegeneración tiene su origen en el aumento en la apoptosis de células neurales incluyendo las células amacrinás, horizontales, de Müller, fotorreceptores y células ganglionares principalmente, la pérdida de células ganglionares se representa estructuralmente como un adelgazamiento de la capa de células ganglionares lo cual se ve reflejado en la reducción del número de axones del nervio óptico <sup>8</sup>.

El mecanismo implicado en los cambios neurodegenerativos observados en retina son a nivel de la microglía, presentando aumento de la proteína acida fibrilar glial y su posible relación con hipertrofia glial <sup>13</sup>, así como el compromiso del metabolismo del glutamato mismo que se acumula por la falla en la actividad de la enzima glutamina sintetasa de las células de Müller, que convierte glutamato en glutamina <sup>8,14,15</sup>, causando una respuesta no controlada de calcio intracelular en la neurona postsináptica que conduce a la muerte celular <sup>8,16</sup>, así finalmente afecta la función de los elementos neurales y vasculares de la retina <sup>17</sup>.

Por lo que se podría recomendar evaluaciones periódicas del estado estructural y funcional de dichas estructuras; para poder estadificar mejor al paciente y poder ofrecer el mejor tratamiento disponible <sup>9,10</sup>.

Existen diversos métodos para medir la neurodegeneración retiniana como la electrorretinografía multifocal y la tomografía de coherencia óptica. Estas tecnologías no invasivas permiten la detección de anomalías retinianas funcionales y estructurales respectivamente.

Como la neuro disfunción precede a los cambios morfológicos en la retina diabética <sup>9,12</sup>, las pruebas para detectar cambios funcionales identificarán las primeras etapas de la neurodegeneración de la retina, que podrían ser reversibles; al haber una disminución de la media de amplitud en el electrorretinograma de rejilla en los pacientes diabéticos previo a manifestar datos clínicos de retinopatía<sup>18</sup>. El electrorretinograma multifocal ha cuantificado cambios en la función retiniana en la ausencia de cambios clínicos de retinopatía <sup>17,19</sup>; sin embargo, es un procedimiento complejo y lento que requiere personal especializado; prueba alternativa es la microperimetría, por su simplicidad y sensibilidad aún mayor que electrorretinograma multifocal para detectar cambios funcionales tempranos de la retina, y puede usarse como alternativa de detección <sup>17,20</sup>.

Lo cual permite cuantificar en los pacientes con diabetes mellitus la existencia o ausencia de cierto grado de discapacidad en la visión que preceden las lesiones vasculares detectables asociados a la retinopatía diabética y sugieren que la diabetes compromete la función en las neuronas antes de que la barrera hematorretiniana se encuentre comprometida <sup>8</sup>.

Por lo que cobra importancia una evaluación estructural de la retina neuro sensorial, y fue hasta 2001 que Fujimoto et. al, desarrollaron el prototipo inicial de la tomografía de coherencia óptica, un método basado en la interferometría. logrando la obtención de

imágenes de las microestructuras tisulares en seres humanos.

En 2001 la tomografía de coherencia óptica de dominio tiempo la cual obtenía imágenes de 15 micras de resolución gracias a una rápida aceleración de 400 A-scans por segundo<sup>21</sup>.

En 2006 se presenta la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral y con ello un incremento en la calidad de las imágenes, gracias a que pasa de 400 a 50.000 A-scans por segundo y una resolución axial de 3 a 10 micras<sup>22</sup>. Las imágenes obtenidas son objetivas y reproducibles, nos permiten una evaluación cuali/cuantitativa del grosor retiniano y de sus capas, siendo de importancia el estudio de la capa de células ganglionares y fibras nerviosas y los cambios estructurales en la diabetes previo a la aparición clínica de la retinopatía diabética<sup>23</sup>.

Se ha demostrado que los pacientes sin retinopatía diabética o en un estadio leve tienen una pérdida progresiva promedio del grosor neuro-retiniano de 0.54  $\mu\text{m}$  al año debido a la neurodegeneración<sup>5</sup>. Esto quiere decir que en diez años habría una pérdida de 5.4  $\mu\text{m}$  independiente a la presencia de daño microvascular<sup>23</sup>.

Demostrando un adelgazamiento de retina generalizado en el sector pericentral macular en paciente con diabetes mellitus tipo 1 comparado con pacientes sin diabetes<sup>24</sup>. Otros estudios demostraron un adelgazamiento mayor en los 20 grados centrales de la retina en pacientes con diabetes tipo 2 comparado con sujetos sanos<sup>25</sup>.

La evidencia encontrada hasta el momento centrada en el estudio del grosor de la capa de células ganglionares, la capa de células nerviosas, donde se evidencia un adelgazamiento de las mismas en pacientes diabéticos sin retinopatía comparados a pacientes sanos, en donde se observa el adelgazamiento en zonas centrales y periféricas de la macula de predominio nasal correspondiente al haz papilomacular y en su disposición hacia el nervio óptico; esto con la finalidad de encontrar una guía

estandarizada para poder determinar el grado de daño, los primeros cambios y su utilidad en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes <sup>26,27,28</sup>.

No es suficiente el estudio estructural de la retina, es necesario un entendimiento y análisis de los plexos vasculares de la retina y su relación a las capas de la retina. Por lo que desde hace ya más de 50 años el estudio de elección fue la angiografía con fluoresceína sódica, la cual no está exenta de efectos secundarios derivados de la inyección de colorante y con la que se obtiene una imagen bidimensional del flujo retiniano.

En 2006 Makita et al. desarrollan los primeros angiogramas por tomografía de coherencia óptica y para el 2011 Kim et al. desarrollan la Angio - tomografía de coherencia óptica<sup>22</sup>. El principio de Angio - tomografía de coherencia óptica se basa en determinar el flujo de eritrocitos a través de los vasos sanguíneos de la retina. Por lo que usa dos formas de detectar estos cambios: Moteada o de intensidad, que detecta cambios de intensidad en imágenes estructurales de la tomografía de coherencia óptica y Variación de fase, que evalúa cambios en la fase de una onda de luz <sup>29,30</sup>.

La información obtenida es procesada en diferentes algoritmos. Zeiss echa en mano del algoritmo Microangiografía óptica OMAG por sus siglas en inglés, ZEISS Angioplex OCTA genera mapas tridimensionales de alta resolución de la microvasculatura de la retina y la coroides. La generación de imágenes de flujo microvascular en face utiliza un algoritmo conocido como complejo de microangiografía OCT, que incorpora diferencias tanto en la información de fase como de intensidad contenida en los escaneos B secuenciales realizados en la misma posición <sup>29,30</sup>.

La información de un conjunto de datos volumétricos se muestra como un mapa de profundidad de la retina codificado por color en el que se observan las microvasculaturas de las capas superficiales, profundas y vasculares de la retina. Las capas microvasculares

que representan el coriocapilar y la coroides restante también se pueden ver por separado<sup>29,30</sup>. Logrando obtener datos de importancia como el tamaño de la zona avascular fóveal, densidad de vasos y perfusión macular. Este último presenta una disminución, que aumenta conforme avanza el daño por retinopatía diabética, se presentó también en sujetos con diabetes tipo 2 sin evidencia clínica de retinopatía, aun cuando su grosor retiniano y el área de su zona avascular foveal eran normales<sup>31</sup>.

Se han descrito varios métodos basados en OCTA para medir la densidad de perfusión vascular en el mácula en ojos con DR: estos incluyen densidad de perfusión capilar (CPD), densidad de vasos (VD), índice de flujo (FI), densidad de esqueleto (SD), densidad de área de vasos (VAD), densidad de longitud de vasos (VLD) y densidad capilar índice (CDI).

Kim y col. utilizaron Cirrus SD-OCT con Angioplex (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, EE. UU.) Para cuantificar la densidad del esqueleto (SD) (medida de la longitud de los vasos basada en una imagen OCTA esqueletizada) y la densidad de los vasos (VD) (la proporción de imagen que contiene la señal OCTA en comparación con el área total fotografiada). Se utilizó un algoritmo de segmentación automatizado para producir tres capas: una capa retiniana superficial (SRL), una capa retiniana profunda (DRL) y una capa retiniana exterior. El estudio mostro diferencias estadísticamente significativas en los parámetros cuando se compararon ojos sanos con ojos NPDR o PDR moderados-graves y cuando se compararon ojos NPDR leves con ojos PDR moderados-severos. Sin embargo, sólo se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la NPDR sana y leve-moderada en el SRL. Una limitación fue el número de ojos excluidos del análisis final debido a una calidad de imagen insuficiente: se tomaron imágenes de 116 ojos durante el período de estudio definido, y 14 de ellos fueron excluidos por este motivo.

(32)

## JUSTIFICACIÓN:

Estudios recientes con apoyo de OCT-A revelan la presencia de manifestaciones vasculares en la retinopatía diabética como la disminución de la densidad de capilares perifoveales y la disminución el grosor de la capa de células ganglionares, capa de fibras nerviosas y capa limitante interna; Comprobando así la teoría neurodegenerativa en la retinopatía diabética, con involucro incluso del haz papilomacular.

Sin embargo, no se ha esclarecido si existe una relación directa entre los cambios vasculares que se observan en la enfermedad y los cambios neurodegenerativos que se observan gracias a las nuevas tecnologías disponibles

Por lo que se pretende realizar un estudio para determinar si existe una correlación entre las modificaciones vasculares y nerviosas que se han encontrado presentes en la retinopatía diabética.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Existe correlación en la disminución del índice de perfusión macular y el grosor de la capa de células ganglionares de la retina en pacientes diabéticos con y sin retinopatía?

## HIPÓTESIS:

Existe una correlación positiva entre el índice de perfusión macular y la disminución del grosor de células ganglionares de la retina en pacientes con y sin diabetes.

## OBJETIVOS:

General:

Determinar la correlación entre el índice de perfusión macular y el grosor de la capa de células ganglionares de la retina en sujetos sanos y diabéticos con y sin retinopatía diabética.

Objetivos particulares:

Identificar el índice de perfusión macular en sujetos sanos, sujetos con diabetes con y sin retinopatía.

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

Comparar el índice de perfusión macular en pacientes sanos y diabéticos con y sin retinopatía

Identificar si existe una correlación positiva en la disminución del grosor de células ganglionares de la retina en pacientes diabéticos con y sin retinopatía y su posible utilidad como marcador temprano de retinopatía diabética.

METODOLOGÍA:

Diseño de investigación

1. Observacional
2. Retrospectivo
3. Comparativo
4. Transversal
5. Abierto

#### POBLACIÓN:

- Sujetos sanos.
- Sujetos con diabetes sin retinopatía

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Ambos sexos.
- Pacientes sanos de 40 a 80 años.
- Pacientes con diabetes mellitus de 40 a 80 años con y sin retinopatía.
- Pacientes sin cirugía ocular previa.
- Pacientes con medios claros que permitan realizar una adecuada medición por HD-OCT.
- Pacientes sin enfermedad retiniana diferente a retinopatía diabética.

#### CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- Pacientes con cirugía de retina previa.
- Pacientes con otra enfermedad ocular diferente de retinopatía diabética.
- Pacientes que no cuenten con medios ópticos claros.
- OCT-A de mala calidad
- Antecedente de cirugía ocular previa

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- OCT-A de mala calidad

## VARIABLES

### Variable independiente:

- Densidad de perfusión

Definición conceptual: Cantidad de fluido que llega a la fóvea a través de los capilares.

Definición operacional: Se identifica el área macular y se mide la densidad de perfusión en porcentaje por medio de OCT-A

Escala de medición: Numérica.

Unidad de medición: Porcentaje.

### Variables dependientes:

- Grosor de capas de células ganglionares y fibras nerviosas.

Definición conceptual: Comprende el espesor de la retina neurosensorial delimitado por la membrana limitante interna y la capa de fibras nerviosas.

Definición operativa: Se identifican y miden capas de la superficie intrarretiniana, específicamente la capa de fibras nerviosas y capa de células ganglionares.

Escala de medición: Numérica.

Unidad de medición: Micras.

#### DESCRIPCIÓN OPERATIVA:

A todos los pacientes se determinara error refractivo objetivo con Autorrefractor Huvitz HRK-7000<sup>a</sup>, posterior se tomara agudeza visual con su mejor corrección óptica y utilizando cartilla de Snellen, se tomaran fotografías de fondo de ojo 45° bajo midriasis farmacológica con Cámara de fondo de ojo Visu Cam lite ZEISS y se realizaran mediciones de grosor de capas de células ganglionares y fibras nerviosas, densidad vascular, perfusión foveal y tamaño de zona avascular foveal con ZEISS HD-OCT CIRRRUS Angioplex, utilizando el algoritmo OMAG.

Los datos obtenidos se almacenarán en una base de datos Excel 2016 y se realizara el análisis estadístico con el programa IBM SPSS Ver 26.

#### ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN ESTADISTICO:

Se medirá la perfusión macular, el grosor de capas de células ganglionares y fibras nerviosas en pacientes con y sin diabetes.

Para el análisis de las variables cuantitativas se calcularán los promedios y desviación estándar, para las variables cualitativas se expresarán en porcentajes y se calcularán los intervalos de confianza del 95%.

Se determinará la correlación entre el índice de perfusión y el grosor de capa de células ganglionares mediante la prueba de correlación Rho de Spearman en cada uno de los grupos; en caso de que no muestren una distribución normal se utilizará la prueba de correlación de Pearson. Se tomará como significativa el valor de  $p < 0.05$ .

Los datos se analizarán y almacenarán en equipo de cómputo proporcionado por la institución.

## RECURSOS:

Humanos:

Dos Investigadores y un Residente.

## MATERIALES:

1 computadora con paquetería Office 2016.

Software IBM SPSS Ver 26.

OCT de dominio espectral Cirrus HD-OCT 5000 y Angioplex OMAG, ZEISS.

Cartilla de Snellen.

Autorrefractor Huvitz HRK-7000a.

Cámara de fondo de ojo Visu Cam lite, ZEISS.

## RESULTADOS

Se revisaron 72 ojos de 72 sujetos, con edad de 20 a 77 años (mediana 54.5, rango intercuartílico 43-60); 42 pacientes eran del sexo femenino (58.3%); el tiempo de evolución de la diabetes fue de un mes a 18 años (5, 2-12), diez pacientes padecían hipertensión arterial. Treinta y cuatro sujetos se asignaron al grupo 1 y 38 al grupo 2; la comparación entre variables basales se presenta en la tabla I, en el grupo 2 fueron mayores la mediana de edad y la proporción de pacientes con hipertensión arterial.

Tabla 1. Comparación de variables basales entre grupos (\* U de Mann-Whitney, \*\*  $\chi^2$ )

<b>Variable</b>	<b>Grupo 1 (n=34)</b>	<b>Grupo 2 (n=38)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	46 (33.7-60.5)	56.0 (49.7-60.5)	0.005*
<b>Grosor del punto central (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	250 (237.5-268)	250.5 (232-265.5)	0.513*
<b>Volumen macular (<math>\text{mm}^3</math>)</b>	10.1 (9.9-10.5)	9.9 (9.7-10.3)	0.222*
<b>Area de la zona avascular fóveal (<math>\text{mm}^2</math>)</b>	0.28 (0.21-0.36)	0.30 (0.19-0.38)	0.939*
<b>Perímetro de la zona avascular fóveal (mm)</b>	2.28 (2.02-2.76)	2.52 (2.06-2.82)	0.720*
<b>Circularidad de la zona avascular fóveal (%)</b>	0.68 (0.59-0.73)	0.63 (0.49-0.70)	0.172*
<b>Sexo femenino</b>	18 (52.9%)	24 (63.2%)	0.3**
<b>Hipertensión arterial</b>	0	10 (35.7%)	0.001**

La distribución de la densidad de perfusión se compara entre grupos en la tabla II; en el grupo 2 se observó una tendencia hacia la disminución en la densidad central y no hubo cambios en las densidades temporal e inferior. El resto de los valores fue menor en el grupo 2 que en el grupo 1.

Tabla 2. Comparación de la densidad de perfusión entre grupos

<b>Densidad de perfusión (%)</b>	<b>Grupo 1 (n=34)</b>	<b>Grupo 2 (n=38)</b>	<b>p*</b>
<b>Central</b>	18.7 (13.9-22.5)	14.8 (11.8-19.9)	0.050
<b>Interna</b>	40.5 (37.0-41.6)	37.8 (35.9-39.3)	0.012
<b>Completa</b>	37.7 (34.4-39.2)	35.4 (33.1-37.0)	0.018
<b>Superior</b>	41.0 (36.4-41.8)	37.7 (33.7-39.5)	0.023
<b>Temporal</b>	40.3 (37.2-41.4)	39.2 (36.7-41.3)	0.55
<b>Inferior</b>	39.1 (37.2-41.8)	38.4 (35.3-39.6)	0.09
<b>Nasal</b>	39.7 (37.5-42.6)	37.6 (35.1-39.7)	0.01

\* U de Mann-Whitney

La distribución del grosor de la capa de células ganglionares se compara entre grupos en la tabla III. No se encontró una diferencia estadística entre los valores de ambos grupos, ni se observó alguna tendencia.

*Tabla 3. Comparación del grosor de la capa de células ganglionares entre grupos*

<b>Grosor de la capa de células ganglionares (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Grupo 1 (n=34)</b>	<b>Grupo 2 (n=38)</b>	<b>p*</b>
<i>Superior</i>	83.0 (77.7-86.2)	82.5 (77.0-88)	0.91
<i>Temporal superior</i>	81.5 (77.0-86.0)	80.0 (77.2-84.0)	0.29
<i>Temporal inferior</i>	81.0 (76.7-86.0)	81.0 (74.0-85.0)	0.59
<i>Inferior</i>	79.0 (73.7-83.0)	79.0 (75.0-82.0)	0.93
<i>Nasal inferior</i>	81.0 (75.7-86.0)	79.5 (75.7-86.2)	0.74
<i>Nasal superior</i>	83.5 (78.8-88.5)	83.0 (77.7-88.2)	0.67

\* U de Mann-Whitney

Las correlaciones entre la densidad de perfusión y el grosor de la capa de células ganglionares en el grupo 1 se presentan en la tabla IV; a excepción del sector nasal superior, los restantes mostraron una correlación discreta con las densidades de perfusión interna y completa, y los grosores del sector inferior la presentaron con la densidad de perfusión inferior.

Tabla 4. Correlación entre la densidad de perfusión por cuadrante y el grosor de la capa de células ganglionares por sector en el grupo 1 (n=34, Rho de Spearman).

<b>Densidad de perfusión</b>	<b>Grosor de la capa de células ganglionares</b>					
	<i>Superior</i>	<i>Temporal superior</i>	<i>Temporal inferior</i>	<i>Inferior</i>	<i>Nasal inferior</i>	<i>Nasal superior</i>
<b>Interna</b>	0.388 (0.023)*	0.357 (0.038)*	0.403 (0.018)*	0.416 (0.014)*	0.426 (0.012)*	.240 (0.172)
<b>Completa</b>	0.381 (0.026)*	0.403 (0.018)*	0.425 (0.012)*	0.385 (0.024)*	0.369 (0.032)*	0.227 (0.196)
<b>Superior</b>	0.316 (0.069)	0.274 (0.117)	0.325 (0.061)	0.354 (0.040)*	0.299 (0.085)	0.211 (0.231)
<b>Temporal</b>	0.278 (0.111)	0.251 (0.152)	0.326 (0.060)	0.270 (0.122)	0.288 (0.099)	0.182 (0.303)
<b>Inferior</b>	0.323 (0.062)	0.304 (0.081)	0.358 (0.037)*	0.365 (0.034)*	0.368 (0.032)*	0.203 (0.249)
<b>Nasal</b>	0.442 (0.009)	0.409 (0.016)*	0.500 (0.003)	0.452 (0.007)	0.394 (0.021)*	0.268 (0.126)

\*: *Significativo*

Las correlaciones entre la densidad de perfusión y el grosor de la capa de células ganglionares en el grupo 2 se presentan en la tabla V. Por la disminución de la densidad de perfusión en este grupo, solo se conservaron las correlaciones entre las densidades de perfusión interna y completa y el grosor de los sectores inferior y temporal, en los cuales la densidad de perfusión no difirió entre los grupos.

Tabla 5. Correlación entre la densidad de perfusión por cuadrante y el grosor de la capa de células ganglionares por sector en el grupo 2 (n=38, Rho de Spearman).

<b>Densidad de perfusión</b>	<b>Grosor de la capa de células ganglionares</b>					
	<i>Superior</i>	<i>Temporal superior</i>	<i>Temporal inferior</i>	<i>Inferior</i>	<i>Nasal inferior</i>	<i>Nasal superior</i>
<b>Interna</b>	0.137 (0.412)	0.266 (0.107)	0.388 (0.016)*	0.336 (0.039)*	0.1 (0.552)	0.051 (0.760)
<b>Completa</b>	0.131 (0.433)	0.244 (0.140)	0.384 (0.017)*	0.326 (0.046)*	0.102 (0.542)	0.048 (0.777)
<b>Superior</b>	0.194 (0.243)	0.234 (0.157)	0.344 (0.034)*	0.296 (0.071)	0.075 (0.653)	0.074 (0.659)
<b>Temporal</b>	0.142 (0.395)	0.261 (0.114)	0.403 (0.012)*	0.339 (0.038)*	0.225 (0.175)	0.080 (0.634)
<b>Inferior</b>	0.009 (0.955)	0.152 (0.364)	0.252 (0.127)	0.216 (0.193)	-0.027 (0.873)	-0.052 (0.756)
<b>Nasal</b>	0.038 (0.819)	0.112 (0.503)	0.157 (0.357)	0.204 (0.218)	0.131 (0.433)	0.047 (0.781)

\*: Significativo

## DISCUSIÓN:

Se encontró una reducción de la densidad de perfusión en pacientes con diabetes sin retinopatía, sin que existieran diferencias en el grosor de la capa de células ganglionares, con respecto a sujetos sanos. La disminución de la densidad de perfusión fue más acentuada en los cuadrantes superior y nasal, lo cual fue suficiente para reducir tanto la densidad de perfusión interna como la completa.

Los valores de grosor de la capa de células ganglionares por sector en sujetos sin diabetes fueron semejantes a los reportados por Lee en un estudio coreano; los valores en sujetos con diabetes sin retinopatía fueron mayores a los que reportó este autor, con el mismo equipo.<sup>32</sup> Esto se puede explicar por el tiempo de evolución de la diabetes mayor a 10 años llevando a que en ellos se encontrara una reducción del grosor de la capa de

células ganglionares; otra explicación podría ser una variable poblacional, ya que se han reportado diferencias interraciales del grosor de la capa de células ganglionares.<sup>33</sup>

En los sujetos sin diabetes se encontró una correlación débil entre la densidad de perfusión interna con el grosor de la capa de células ganglionares en la mayoría de los sectores; demostrando que la modificación de la densidad de perfusión no explica en una proporción considerable las modificaciones del grosor de la capa de células ganglionares.

Esto se confirmó al evaluar las correlaciones en el grupo 2: la reducción de la densidad de perfusión eliminó la correlación con el grosor de la capa de células ganglionares, excepto en los sectores donde no hubo reducción.

Kim y cols. reportaron una correlación fuerte entre la pérdida de grosor de la capa de células ganglionares y cuatro parámetros de angiografía por tomografía de coherencia óptica en sujetos con diabetes, sin retinopatía o con retinopatía diabética no proliferativa; su estudio mostró cambios progresivos a partir de un grupo que tenía ya reducción tanto del grosor de la capa de células ganglionares como de la densidad de perfusión, medidas con el mismo equipo que empleamos en este estudio.<sup>34</sup>

En nuestro estudio solo evaluamos pacientes sin retinopatía diabética, lo cual explicaría que no se encontraran cambios en el grosor de la capa de células ganglionares, aun cuando la densidad de perfusión hubiera disminuido. Tampoco encontramos las correlaciones que el mismo grupo reportó con la zona avascular foveal,<sup>35</sup> porque en este estudio las medidas de esta estructura no fueron diferentes entre los grupos.

Aunque en diseño del presente estudio fue transversal, la reducción en la densidad de perfusión se presentó antes que la reducción del grosor de la capa de células ganglionares y, para la etapa de progresión del daño por diabetes, la correlación entre ambas variables no fue suficiente para explicar los cambios de una a partir de la otra; esto no representa que la disminución en la densidad de perfusión no altere a las células ganglionares, sino que la reducción encontrada al momento no alcanzó a reducir el grosor

de esa capa neural. Otra explicación podría que los pacientes estudiados pertenecieran a un grupo donde la alteración vascular precede al daño neural, como lo plantearon Simó<sup>9</sup> y Marques.<sup>36</sup>

En este estudio no se encontró un aumento significativo de los parámetros de la zona avascular foveal en los pacientes con diabetes, que ha sido un hallazgo común en los estudios que reportan cambios en el grosor de la capa de células ganglionares;<sup>37-38</sup> esto podría deberse a que la densidad de perfusión central tampoco mostró una reducción estadística.

Rosen ha propuesto que un cambio muy temprano en la diabetes es un aumento en la densidad de capilares perfundidos como mecanismo compensatorio, particularmente los más cercanos a la zona avascular fóveal,<sup>39</sup> si este fuera el caso en los ojos de nuestro estudio, probablemente estarían en una etapa previa a la disminución del grosor de la capa de células ganglionares, pero confirmarlo requeriría otro tipo de análisis.

La reducción de la densidad de perfusión fue suficiente para mostrar una diferencia estadística, pero el umbral requerido para encontrar una reducción del grosor de células ganglionares aún se desconoce; ello requerirá evaluar pacientes sin retinopatía diabética cuyo tiempo de evolución de la diabetes sea mayor, ya que la asociación entre una reducción de ambas variables en pacientes con retinopatía diabética está ya establecida por distintos estudios.<sup>10,40-42</sup>

Una variable que pudiera haber modificado los resultados del estudio es la edad, que fue mayor en los pacientes con diabetes; sin embargo, el efecto que podría haberse presentado es una pérdida de células ganglionares, lo cual no tuvo efecto sobre el grosor encontrado; otra podría ser la hipertensión arterial, pero en pacientes que la padecen la característica que se asocia con una duración prolongada de la enfermedad es la disminución del grosor de la capa de células ganglionares.<sup>43</sup>

Una fortaleza del estudio fue la medición de la densidad de perfusión por cuadrantes, que permitió identificar las regiones de la parafóvea que se afectaban y correlacionarlas con las mediciones del grosor de la capa de células ganglionares. Una potencial limitación podría ser el tamaño de la muestra, sin embargo, esta muestra fue capaz de encontrar diferencias estadísticas en la densidad de perfusión a pesar de que el grosor de capa de células ganglionares no se modificó.

#### CONCLUSIÓN:

En pacientes con diabetes sin retinopatía no se encontró una correlación fuerte entre el grosor de la capa de células ganglionares y la densidad de perfusión, porque la densidad disminuyó y el grosor no cambió significativamente con respecto a sujetos sin diabetes.

#### ASPECTOS ÉTICOS:

Apegado a lineamientos señalados en el artículo 17 del reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación.

Apegado a los lineamientos descritos en la declaración de Helsinki.

Se trata de un estudio sin riesgo, debido a que sólo se usaran datos e información obtenida previamente de los pacientes.

#### ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD:

El proyecto no altera la bioseguridad del paciente.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Marzo - Agosto 2020

METAS	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio - Agosto
Elaboración de protocolo	X				
Recolección de datos	X				
Análisis de resultados		X	X		
Reporte final			X	X	
Publicación				x	X

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Rojas R, Basto A, Aguilar CA, et al. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publ Mex* 2018; 60: 224–232.
2. Graue EO, Rivera D, Hernández S, Aguilar C, Kershenobich D, Et al. Prevalence and associated risk factors of diabetic retinopathy and macular edema in patients recently diagnosed with type 2 diabetes. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020; 5(1): e000304.
3. Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic retinopathy. *Prim Ca.* 2015; 42(3): 451- 464.
4. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B and Rutledge BN. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications. *Diab.* 2008; 57: 995-100.
5. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PHB, Jeong W, Demirkaya N, Abràmoff MD. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad. Sci.* 2016; 113(19): 2655–2664.
6. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL & Klein R. Diabetic Retinopathy. *Diab Care*, 2004; 27(10): 2540–2553.
7. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diab.* 2006; 55: 2401– 2411.
8. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003; 27(2): 283–290.

9. Simó R, Stitt AW and Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018; 61:1902-1912.
10. Santos AR, Ribeiro L, Bandello F, Lattansio R, Egan C, Frydkjaer OU, et al. Functional and structural findings of neurodegeneration in early stages of diabetic retinopathy: cross-sectional analyses of baseline data of the EUROCONDOR project. *Diabetes*. 2017; 66: 2503–2510.
11. Robert NF, Diabetic Retinopathy. *N Eng J Med*, 2004; 350; 48-58.
12. Wu Z, Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Comparison between multifocal electroretinography and microperimetry in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol*. 2014; 55: 6431–6439.
13. Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, et al. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2000; 28: 3–8.
14. Li Q, Puro DG. Diabetes-induced dysfunction of the glutamate transporter in retinal Müller cells. *Invst Ophthalmol*. 2002; 43: 3109–3116.
15. Simo R, Hernandez C & ECETDR. Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: Therapeutic implications. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96: 1285–1290.
16. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, et al. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol*. 2010;51: 3660–3665.
17. Kowluru RA, Engerman RL, Case GL, Kern TS. Retinal glutamate in diabetes and effect of antioxidants. *Neuroch Internatl*. 2001. 38: 385-390.
18. Palmowski AM, Sutter EE, BearseMA , Fung W. Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.1997; 38: 2586–96.
19. Bangstad HJ, Brinchmann-Hansen O, Hultgren S, Dahl-Jørgensen K, Hanssen. Impaired contrast sensitivity in adolescents and young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *A Ophthalmol*. 1994; 72(6):668-673.

20. Lynch SK, & Abramoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *V Rch*, 2017; 139: 101–107.
21. Fujimoto JG, Pitris C, Boppat SA, Brezinski ME. Optical Coherence Tomography: An emerging Technology for Biomedical Imaging and Optical Biopsy. *Neoplasia*. 2000; 2: 9-25.
22. Kumar S, Sandeep G, Kakarla VC. The application of optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *S ophthalmol*. 2017; 62: 838-866.
23. van Dijk HW, Kok PH, Garvin M, et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in patients with type 1 diabetes with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol*. 2009;50(7): 3404–3409.
24. Bronson-Castain KW, Bearse MA Jr, Neuville J, et al. Adolescents with type 2 diabetes: Early indications of focal retinal neuropathy, retinal thinning, and venular dilation. *Retina*. 2009; 29. 618–626.
25. De Clerck EEB, Schouten JSAG, Berendschot TTJM, Beckers HJM, et al. Loss of Temporal Peripapillary Retinal Nerve Fibers in Prediabetes or Type 2 Diabetes Without Diabetic Retinopathy: The Maastricht Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(2):1017-1027.
26. Geismar Y, Delyfer MN, Rougier MB, Korobelinik JF. Diabetic retinopathy: Multimodal imaging using OCT angiography. *J Fr Ophtalmol*. 2015; 38(9): 883-888.
27. Lima-Gómez V, Blanco-Hernández DMR, Somilleda-Ventura SA. Comparación de la densidad capilar parafoveal entre sujetos sanos y diabéticos con y sin retinopatía. *G Med*. 2018;154(2): S30-S35.
28. Biallostowski C, van Velthoven ME, Michels RP, Schlingemann RO, DeVries JH, Verbraak FD. Decreased optical coherence tomography-measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91(9): 1135–1138

29. Rosenfeld PJ, Durbin MK, Roisman L, et al. ZEISS Angioplex spectral domain optical coherence tomography angiography: Technical aspects. *Dev Ophthalmol*. 2016; 56:18-29.
30. Vallejo E, Gómez H, Martínez LC. Angiografía por tomografía de coherencia óptica: Una nueva herramienta diagnóstica. *Rev SCO*. 2018; 51(1). 63-71.
31. Relhan N. & Flynn HW Jr. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema. *Ret V M Dis*. 2017; 28 (3): 205-212.
32. Lee MW, Lee WH, Ryu CK, Kim TY, Lim HB, Lee YH et al. Effects of prolonged type 2 diabetes on the inner retinal layer and macular microvasculature: an optical coherence tomography angiography study. *J Clin Med* 2020; 9: 1849.
33. Chansangpetch S, Huang G, Coh P, Oldenburg C, Amoozgar B, He M et al. Differences in optic nerve head, retinal fiber layer and ganglion cell complex parameters between Caucasian and Chinese subjects. *J Glaucoma* 2018; 27: 350-356.
34. Kim K, Kim ES, Kim DG, Seung- Young Y. Progressive retinal neurodegeneration and microvascular change in diabetic retinopathy: longitudinal study using OCT angiography. *Acta Diabetol* 2019; 56: 1275-1282
35. Kim K, Kim ES, Seung-Young Y. Optical coherence tomography angiography analysis of foveal microvascular changes and inner retinal layer thinning in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol* 2017; 102: 1226-1231.
36. Marques IP, Torcato Santos DA, Mendes L, Santos AR, Lobo C et al. Multimodal imaging of the initial stage of diabetic retinopathy: different disease pathways in different patients. *Diabetes* 2019; 68: 648-653.

37. Li X, Xie J, Zhang L, Cui Y, Zhang G, Chen X et al. Identifying microvascular and neural parameters related to the severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61: 39.
38. Vujosevic S, Muraca A, Alkabes M, Villani E, Cavarzeran F, Rossetti L et al. Early microvascular and neural changes in patients with type 1 and type 2 diabetes without clinical signs of diabetic retinopathy. *Retina* 2019; 435-445.
39. Rosen RB, Andrade Romo JS, Krawitz BD, Mo S, Fawzi AA, Linderman RE et al. Earliest evidence of preclinical diabetic retinopathy revealed using optical coherence tomography angiography perfused capillary density. *Am J Ophthalmol* 2019; 203: 103-115.
40. Lupidi M, Coscas G, Coscas F, Fiore T, Spaccini E, Fruttini D et al. Retinal microvasculature in nonproliferative diabetic retinopathy: automated quantitative optical coherence tomography angiography assessment. *Ophthalmic Res* 2017; 58: 131-141.
41. Park JJ, Chung CS, Fawzi A. Visualizing structure and vascular interactions: macular nonperfusion in three capillary plexuses. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2018; 49: e-182-e190.
42. Jung JJ, Yu DJG, Zeng A, Vhen M, Shi Y, Nassisi M et al. Correlation of quantitative measurements with diabetic disease using multiple en face OCT angiography image averaging. *Ophthalmol Retina* 2020; S2468-6530(20)30192-5.
43. Lim HB, Lee MW, Park JH, Kim K, Jo YJ, Kim JY. Changes in ganglion cell-inner plexiform layer thickness and retinal microvasculature in hypertension: an optical coherence tomography angiography study. *Am J Ophthalmol* 2019; 199: 167-176.