

# Tomografía de coherencia óptica y potenciales evocados visuales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin retinopatía: informe preliminar

Óscar H. Hernández,<sup>\*,‡,§</sup> Rolando García-Martínez,<sup>‡,§</sup> Carmen Lizana-Henríquez,<sup>†</sup> Freddy Ye-Ehuan,<sup>\*</sup> Luisa Aguirre-Manzo,<sup>\*</sup> Carlos Alcalá-Guerrero,<sup>\*</sup> Guadalupe Maldonado-Velázquez,<sup>||</sup> Cinthia P. Yerbes-Contreras<sup>\*</sup>

\* Hospital General de Especialidades Dr. Javier Buenfil Osorio, † Centro Estatal de Oftalmología, Secretaría de Salud de Campeche.

‡ Centro de Investigaciones Biomédicas, § Cuerpo Académico de Biomedicina,

|| Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Campeche.

**Optical coherence tomography and visual evoked potentials in patients with type 2 diabetes with and without retinopathy: preliminary report**

RESUMEN

## ABSTRACT

**Introduction.** Diabetic retinopathy remains the leading visual complication of diabetes mellitus type 2 (DM2) in productive patients. It evolves from a non-proliferative stage, occasionally asymptomatic, until a proliferative phase with neovascularization, retinal detachment and blindness. There are many reports that compare visual, biochemical or electrophysiological parameters among diabetic patients and healthy controls. However, much less information has been published comparing parameters between diabetics with and without non-proliferative retinopathy. Thus, it is essential to know what changes take place in the retina and the visual post retinal pathway as the disease progresses, but before the establishment of a proliferative process involving blindness. Therefore, the purpose of this study was to compare and correlate electrophysiological and visual parameters of diabetics with and without non-proliferative retinopathy, using modern, non invasive techniques. These data will allow us to a better understanding of the process and to determine the use of these parameters in the monitoring of diabetes and its complications. **Material and methods.** This is an observational, prospective, transversal and analytical study. Twenty-two patients with DM2 were divided into two groups (50% on each group): group with non-proliferative retinopathy and group without retinopathy. We measured the central fovea thickness (CFT) by optical coherence tomography, the P100 wave of the Visual Evoked Potentials (VEP) and other visual and biochemical parameters. **Results.** Retinopathy patients had lower visual acuity ( $p < 0.047$ ), lower P100 amplitude ( $p < 0.043$ ) and lower rate of rise ( $p < 0.026$ , 1-tailed). They also showed a more biochemical disturbance

**Introducción.** La retinopatía diabética continúa siendo la principal complicación visual de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en pacientes con edad productiva. La DM2 evoluciona desde una fase no proliferativa, en ocasiones asintomática, hasta una fase proliferativa con neovascularización, desprendimiento de retina y ceguera. Los informes publicados han comparado parámetros visuales, bioquímicos y electrofisiológicos de pacientes diabéticos y controles sanos. Sin embargo, existe poca información sobre comparaciones entre diabéticos con y sin retinopatía. Por lo tanto, es fundamental conocer los cambios que se presentan en la retina y en la vía visual posretinal a medida que progresa la enfermedad, antes de que se establezca un proceso proliferativo con o sin ceguera. Esto puede permitir comprender mejor el proceso y utilizar dichos parámetros en el monitoreo de la diabetes y sus complicaciones. Por lo tanto, el propósito del presente estudio fue comparar y correlacionar parámetros electrofisiológicos y oftalmológicos de diabéticos con y sin retinopatía no proliferativa, usando técnicas modernas no invasivas. **Material y métodos.** Se trata de un estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico. Veintidós pacientes con DM2 fueron divididos en dos grupos, cada uno con 11 pacientes (grupo con retinopatía no-proliferativa y grupo sin retinopatía). Se midió el espesor central de la fovea (ECF) mediante tomografía de coherencia óptica y la onda P100 de los potenciales evocados visuales (PEVs), además de otros parámetros visuales y bioquímicos. **Resultados.** Los pacientes con retinopatía presentaron menor agudeza visual ( $p < 0.047$ ) y ondas electrofisiológicas (P100) de menor amplitud ( $p < 0.043$ ) y menor pendiente de subida ( $p < 0.026$ , 1-cola); además de un mayor descontrol bioquímico con aumentos en la glucemia ( $p < 0.015$ ) y la HbA1c ( $p < 0.033$ ) y más tiempo con la enfermedad ( $p < 0.011$ ), comparados con el grupo sin retinopatía. No se observaron cambios significativos entre grupos respecto a

with higher glycemia ( $p < 0.015$ ) and HbA1c ( $p < 0.033$ ), and longer disease duration ( $p < 0.011$ ), compared with those without retinopathy. Visual acuity showed a negative correlation with disease duration ( $r = -0.65$ ;  $p < 0.017$ ) and severity of ocular damage ( $r = -0.76$ ;  $p < 0.007$ ) in patients with retinopathy. **Conclusions.** Patients with retinopathy have lower visual acuity, decreased central visual fibers and a tendency to increase the ECF. Although the data favor the use of these non-invasive techniques to monitor the disease and prevent progression of visual complications, additional studies are needed with larger sample size to confirm the results obtained here.

**Key words.** Type 2 diabetes. Visual evoked potentials. Fovea thickness. Retinopathy. Optical coherence tomography.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se considera un problema de salud mundial, ya que su prevalencia sigue en aumento.<sup>1-4</sup> Una de las complicaciones más frecuentes de la DM2 es la retinopatía diabética (RD), que constituye la principal causa de pérdida de la visión en edad productiva y, por lo tanto, tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes.<sup>5</sup> La RD es una microangiopatía que se caracteriza por lesiones progresivas de la retina. Se puede dividir en dos fases de acuerdo con su evolución. La primera es una fase no proliferativa con engrosamiento del endotelio capilar y edema por filtración de líquidos y lípidos asociados a isquemia retiniana (RD no proliferativa). Se han descrito tres niveles de severidad: leve, moderada y grave.<sup>6</sup> La segunda implica sangrado intraocular, proliferación de vasos sanguíneos y desprendimiento de la retina (RD proliferativa), por lo que es determinante evitar que el paciente llegue a esta fase, pues dichas alteraciones le conducirán a la ceguera total.<sup>7</sup> Otros pacientes cursarán asintomáticos hasta que sea muy tarde para proporcionarles un tratamiento adecuado.

Este panorama hace necesario buscar nuevos indicadores y parámetros que permitan un mejor entendimiento de esta condición e idealmente ayuden a prevenir o retardar la aparición de complicaciones irreversibles, como la ceguera por retinopatía proliferativa. Los avances tecnológicos abren hoy en día nuevas posibilidades mediante técnicas no invasivas como la tomografía de coherencia óptica (TCO) y la medición de parámetros en los potenciales evocados visuales (PEVs). La TCO es una técnica diagnóstica que genera imágenes bidimensionales, transversales de la retina con un alto nivel de reproducibilidad y de resolución<sup>8</sup> (hasta de 4  $\mu\text{m}$ ). Es especialmente útil para medir el espesor de la mácula y de la región central de la fovea (ECF), en individuos sanos

la latencia de la P100, ni en el ECF ( $p > 0.05$ ). Se observaron correlaciones negativas de la agudeza visual con la duración de la enfermedad ( $r = -0.65$ ;  $p < 0.017$ ) y con la severidad del daño ocular ( $r = -0.76$ ;  $p < 0.007$ ), en los pacientes con retinopatía. **Conclusiones.** Los pacientes con retinopatía presentan baja agudeza visual, disminución de las fibras visuales posretinales y una tendencia a aumentar el ECF. Aunque los datos favorecen el uso de estas técnicas no invasivas para monitorear la enfermedad y prevenir la progresión de las complicaciones visuales, son necesarios estudios adicionales con un tamaño de muestra mayor para corroborar estos resultados.

**Palabras clave.** Diabetes mellitus. Potenciales evocados visuales. Fovea. Tomografía de coherencia óptica. Retinopatía.

o en pacientes con DM<sup>9</sup> u otras enfermedades crónicas.<sup>10</sup> Se considera que la TCO puede detectar engrosamientos maculares antes que se hagan evidentes en la valoración clínica.<sup>11</sup> Los datos de la literatura muestran que el ECF es mayor en pacientes diabéticos con edema macular que en controles sanos o pacientes sin retinopatía.<sup>12,13</sup> También se ha observado que el ECF está relacionado en forma inversa con la agudeza visual, donde a mayor grosor de la fovea, menor visión central.<sup>12-15</sup>

Por su parte, la onda P100 de los PEVs ha sido útil para valorar la vía visual posretinal (desde el nervio óptico hasta la corteza visual), mostrando que los cambios en la función visual pueden ser detectados antes de que alguna anomalía estructural sea observada mediante oftalmoscopia o angiografía.<sup>16-18</sup> Numerosos estudios han comparado los parámetros de la onda P100 de pacientes diabéticos y controles sanos, y han mostrado que la latencia al pico se incrementa y la amplitud disminuye en el grupo de diabéticos.<sup>19-24</sup> Estas alteraciones pueden estar relacionadas con la duración de la enfermedad<sup>25</sup> y con el descontrol bioquímico.<sup>26,27</sup> Sin embargo, los estudios que comparan los parámetros de pacientes diabéticos con y sin retinopatía son escasos. Por otra parte, los datos son controversiales, ya que algunos estudios muestran que los pacientes con retinopatía presentan una latencia más prolongada y una onda de menor amplitud,<sup>20</sup> comparados con aquellos sin retinopatía; pero otros estudios no han reportado diferencias en la amplitud de la P100 en estos grupos.<sup>22</sup> Nada se sabe sobre cómo la DM2 (con y sin retinopatía) afecta la pendiente de subida de la onda P100. Este parámetro, aunque excluido en registros convencionales, proporciona información distinta a la de la latencia y la amplitud de las ondas cerebrales, por ejemplo, su sensibilidad a las drogas como el alcohol<sup>28</sup> o en la habituación al estímulo.<sup>29</sup> De esta manera, se hace imperativo

investigar acerca de la utilidad de TCO y de la onda P100 en la detección de cambios neurodegenerativos pre-clínicos en pacientes diabéticos antes de que se compliquen con retinopatía proliferativa.

Por lo tanto, el propósito del presente estudio fue comparar los parámetros electrofisiológicos, oftalmológicos y bioquímicos y determinar si existe alguna correlación entre ellos, usando una muestra de pacientes con DM2 con y sin retinopatía no proliferativa. Este informe es parte de un proyecto mayor que involucra el uso de terapia con oxígeno hiperbárico en pacientes con y sin retinopatía.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Participantes

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico, llevado a cabo durante el primer semestre de 2013. Se realizó un tamizaje de pacientes con diagnóstico de DM2 que llegaron en forma consecutiva a consulta en el Centro Estatal de Oftalmología (CEO) de la Secretaría de Salud de Campeche. Sólo fueron incluidos pacientes diabéticos que no presentaron alguna otra enfermedad sistémica crónica o degenerativa. Fueron excluidos pacientes invidentes, con retinopatía proliferativa o con alguna otra patología oftalmológica que pudiera afectar los resultados de este estudio. También fueron excluidos pacientes con adicción a drogas, así como mujeres embarazadas o posmenopáusicas con terapia hormonal sustitutiva, o pacientes en quienes estuvieran contraindicados los estudios oftalmológicos o electrofisiológicos por cualquier causa. Pacientes con cifras diastólicas > 90 mmHg en la última semana y/o al día de la evaluación fueron considerados hipertensos descontrolados y fueron también excluidos del estudio. De acuerdo con los resultados de la evaluación oftalmológica, la muestra fue dividida en dos grupos: con retinopatía bilateral no proliferativa (cRET) y sin retinopatía (sRET). Los pacientes que accedieron a participar en el estudio lo manifestaron mediante la firma de la carta de consentimiento informado, después de recibir una amplia explicación del protocolo, el cual fue previamente revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del HGEJBO.

### Evaluaciones e instrumentos

- *Evaluación oftalmológica.* Un día previo a la inclusión en el estudio, los pacientes fueron valorados por un oftalmólogo especialista calificado

(CLH) en el CEO. La agudeza visual (AV) fue evaluada con la cartilla de Snellen usando corrección refractiva y expresada en decimales para fines estadísticos. Se realizó biomicroscopia, tonometría y exploración de fondo de ojo bajo dilatación pupilar para determinar la presencia o no de retinopatía. Se utilizó lupa de 78 dioptrías y oftalmoscopia binocular indirecto. Se realizó una búsqueda intencionada de datos compatibles con retinopatía, como microaneurismas, microhemorragias en punto o mancha, infartos de la capa de fibras nerviosas (exudados algodonosos), arrosamiento venoso, proliferación neovascular en el disco óptico en la retina o proyecciones hacia el vítreo, hemorragias pre retinianas o vítreas, o desprendimiento de retina traccional. El examen oftalmológico fue corroborado posteriormente por la TCO. Ninguno de los pacientes aceptados en el examen oftalmológico fue posteriormente descartado por aparecer retinopatía proliferativa en la TCO. Se consideró como criterio de edema un ECF > 225  $\mu\text{m}$ .<sup>30</sup> La medición del ECF se realizó mediante tomografía de coherencia óptica (TCO) utilizando un equipo HRA-OCT Spectralis de Heidelberg® (4  $\mu\text{m}$  de resolución). Para ello fue necesario dilatar la pupila con tropicamida y fenilefrina tópicos (una gota cada 10 min, tres veces en ambos ojos).

- *Evaluación bioquímica.* A los pacientes en ayuno se les extrajo una muestra de sangre de la vena braquial mediante técnica convencional con Vacutainer®, para la determinación de glucemia (Glu) y hemoglobina glicosilada (HbA1c). Los análisis se realizaron en la Facultad de Ciencias Químico-Biológicas (FCQB) de la Universidad Autónoma de Campeche.
- *Evaluación electrofisiológica.* Para la obtención de la onda P100 de los PEVs se utilizó un equipo Espion E3 ERG System, Diagnosys®, estimulando con patrones visuales en modo de reversa que se invierten cada 500 milisegundos. Para el registro de la onda P100 se colocaron dos electrodos de copa (Grass F-E5H) fijados sobre el cuero cabelludo. El electrodo activo fue colocado 2.5 cm arriba del inion (Oz), el de referencia en la frente (Fz) y la tierra en el lóbulo de la oreja izquierda (sistema internacional 10-20). El nivel de impedancia se mantuvo por debajo de 5 k $\Omega$ . Se pidió a cada paciente que enfocara su vista al centro del monitor y que se mantuviera inmóvil sin parpadear durante la estimulación. Se aplicaron 75 estímulos a 2 Hz a uno de los ojos mientras se cubría el otro. En seguida se evaluó el ojo

contrario y se repitió el proceso, con intervalos de 1-2 min entre ensayos para descanso del paciente. El lado de inicio fue contrabalanceado en ambos grupos. Así, se registraron cuatro ensayos de PEVs (dos por cada ojo) con un total de 300 estímulos por paciente y 6,600 en el total de la muestra ( $n = 22$ ). Las señales bioeléctricas fueron amplificadas, filtradas en 1 y 300 Hz, digitalizadas a 1,000 Hz. Los promedios y análisis se realizaron fuera de línea. Se midieron tres parámetros en cada onda P100: latencia al pico (ms), amplitud pico a pico ( $\mu V$ ) y pendiente de subida ( $\mu V/ms$ ). Esta última representa el coeficiente de regresión que describe los  $\mu V$  por unidad de cambio en milisegundos y calcula la pendiente de la recta que cruza el área seleccionada.

### Procedimiento

Los pacientes seleccionados fueron citados en el CEO a las 8:00 h, en ayuno y acompañados con una persona de apoyo. A su llegada se les hizo un breve recordatorio de los procedimientos del protocolo, se registró el peso, la talla y sus signos vitales y se procedió a la toma de la muestra sanguínea para determinar Glu y HbA1c. A continuación fueron ubicados en el área de electrofisiología para el estudio de PEVs y registro de la AV. Posteriormente se realizó la dilatación pupilar seguida de la TCO. Al finalizar las pruebas, los pacientes fueron remitidos al área común de espera del CEO hasta que el efecto de los midriáticos cesó.

### Análisis de los datos

Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS v.15. Se realizó un análisis estadístico descriptivo univariado con valores de media (M) y desviación típica/estándar (DE). La normalidad de la

distribución fue comprobada mediante la prueba de Kolmogorob-Smirnov y la homogeneidad de varianzas por la prueba de Levene. Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba *t*-Student para muestras independientes y las comparaciones entre ojos mediante *t*-Student para muestras relacionadas. El tamaño del efecto se calculó mediante la *d* de Cohen. Para evaluar las posibles asociaciones entre las variables se utilizaron correlaciones bivariadas de Pearson. Se estableció una significancia estadística en valores de  $p < 0.05$ . En algunos análisis se utilizó una *p* unidireccional por ajustarse a la hipótesis predeterminada.

## RESULTADOS

Se estudiaron 22 pacientes adultos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con un tiempo mínimo de evolución de tres años, reclutados del Hospital General de Especialidades Dr. Javier Buenfil Osorio (HGEJBO) de la ciudad de San Francisco de Campeche. La edad promedio fue de  $53.5 \pm 8.9$  años. La muestra estuvo constituida de ocho varones (36.4%) y 14 mujeres (63.6%); once pacientes fueron ubicados en el grupo con retinopatía bilateral no proliferativa y once en el grupo sin retinopatía. A su vez, el grupo con retinopatía estuvo compuesto de la siguiente manera de acuerdo con la severidad de ésta y conforme el ETDRS:<sup>6</sup> cuatro pacientes (36.4%) en etapa leve, cinco en etapa moderada (45.4%) y dos en etapa grave (18.2%). La adecuada selección de pacientes en los grupos fue corroborada por la ausencia de diferencias estadísticas significativas ( $ps > 0.05$ ), en la edad, presión arterial media (TAm), frecuencia cardíaca (FC), talla y peso (Cuadro 1). Tampoco se observaron diferencias en la edad, TAm, FC e índice de masa corporal con respecto al género ( $ps > 0.17$ ).

No se observaron diferencias lateralizadas en ambos grupos, por lo que se utilizó el promedio

Cuadro 1. Valores promedio (M) y desviación estándar (DE) de la edad, presión arterial media (TAm), frecuencia cardíaca (FC), talla y peso con respecto a los grupos: sin patología ocular (sRET) y con patología ocular (cRET).

Variable	sRET		cRET		p	d
	M	(DE)	M	(DE)		
Edad (años)	51.4	(9.0)	55.6	(8.6)	0.28	0.48
TAm (mmHg)	94.4	(12.0)	95.5	(14.4)	0.85	0.08
FC (latidos/min)	72.3	(8.3)	74.6	(13.1)	0.62	0.21
Talla (cm)	153.8	(12.8)	158.0	(8.5)	0.40	0.39
Peso (kg)	81.5	(27.8)	71.2	(9.1)	0.28	-0.50

p: nivel alfa entre grupos. d: *d* de Cohen.

de ambos ojos en cada una de las variables. Es de esperarse que la presencia de retinopatía en los pacientes diabéticos se deba en parte a la larga duración de la enfermedad, lo cual también los predispone a un mayor descontrol bioquímico. El análisis grupal confirmó la anterior aseveración al encontrar diferencias significativas en estas variables, es decir, el tiempo promedio con la enfermedad para los pacientes con retinopatía fue de  $15.7 \pm 7.6$  años, mientras que fue de  $8.7 \pm 3.3$  años para aquellos sin retinopatía ( $p < 0.011$ ;  $d$  de Cohen = 1.19). Del mismo modo, tanto la glucosa como la HbA1c fueron mayores en los pacientes con retinopatía ( $201.5 \pm 77.3$  mg/dL y  $10.3 \pm 2.1\%$ , respectivamente) que en los pacientes sin retinopatía ( $128.1 \pm 49.4$  mg/dL y  $8.0 \pm 2.3\%$ , respectivamente). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (glucosa:  $p < 0.015$ ,  $d$  de Cohen = 1.13; HbA1c:  $p < 0.033$ ;  $d$  de Cohen = 1.04).

La figura 1 muestra que la agudeza visual resultó disminuida en ambos grupos, pues el valor normal equivale a 1. Sin embargo, el deterioro fue significativamente mayor en el grupo con retinopatía ( $p < 0.047$ ). Se encontró una relación inversa entre la AV y la duración de la enfermedad, pero sólo en los pacientes con patología ocular ( $r = -0.65$ ;  $p < 0.017$ ), es decir, entre más años tuvieron estos pacientes con la enfermedad, mayor fue el deterioro de su visión central. También se obtuvo una relación inversa entre la AV y la severidad de la retinopatía ( $r = -0.76$ ;  $p < 0.007$ ), lo que significa que a mayor daño ocular, menor agudeza visual. No se observó correlación alguna entre el nivel de retinopatía y las otras variables.

Aunque el espesor central de la fovea (ECF) resultó mayor en los pacientes con retinopatía que en

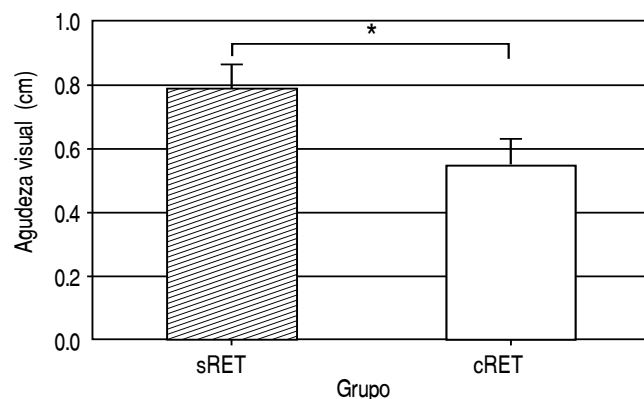


Figura 1. Diferencias en la agudeza visual en centímetros (cm) entre el grupo de pacientes diabéticos sin patología ocular (sRET) y el grupo de diabéticos con retinopatía (cRET). Las barras verticales son el error estándar de la media. \* $p < 0.047$ .

aquellos sin retinopatía ( $235.1 \pm 27.2 \mu\text{m}$  vs.  $221.1 \pm 16.0 \mu\text{m}$ ), esta diferencia no alcanzó significancia estadística ( $p = 0.162$ ). En la figura 2 se presentan ejemplos de esta técnica en pacientes con y sin retinopatía. En concordancia con datos previos,<sup>12-15</sup> donde obtienen menor visión central con un aumento en el grosor de la fovea, en la muestra total se observó una tendencia a la asociación entre el ECF y la AV, que no llegó a ser significativa ( $r = -0.37$ ;  $p = 0.10$ ). Sin embargo, al evaluar esta relación por grupos, se obtuvo correlación en el grupo con retinopatía en la dirección esperada ( $r = -0.58$ ;  $p < 0.041$ , 1-cola), no así en el grupo sin retinopatía ( $r = 0.23$ ;  $p = 0.49$ ). No se halló relación alguna entre el ECF y la severidad de la retinopatía ( $r = 0.02$ ;  $p = 0.96$ ).

Los resultados de este estudio mostraron que la retinopatía afecta en forma importante algunos parámetros de la onda P100. En la figura 3 se presentan ejemplos de los registros cerebrales de pacientes con y sin retinopatía. Se puede observar que el tamaño de la onda cerebral y la pendiente de subida son menores en pacientes con patología ocular. En la figura 4 se presentan los resultados por grupo. El panel superior ilustra la reducción significativa de la amplitud de la onda P100 en pacientes con retinopatía ( $p < 0.043$ ). Dado que la amplitud está asociada en forma directa con la pendiente de subida ( $r = 0.80$ ;  $p < 0.0001$ ),<sup>28,29</sup> es esperado entonces que la pendiente sea afectada en la misma

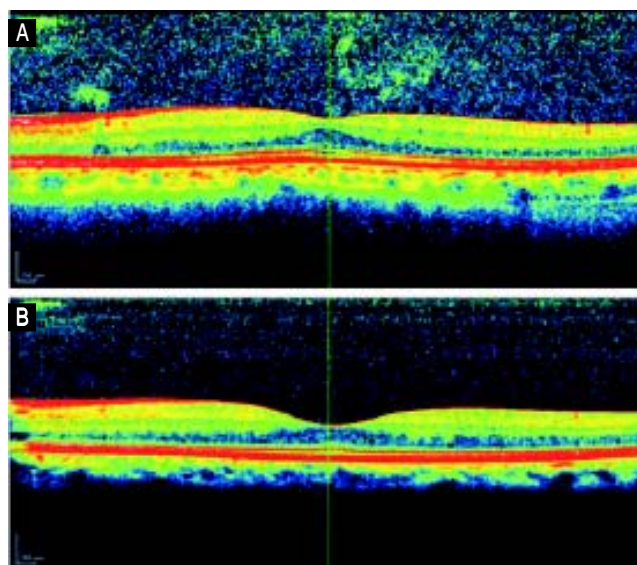


Figura 2. Tomografía de coherencia óptica de un paciente con retinopatía (A) y de otro sin retinopatía (B). Las escalas (vertical y horizontal) corresponden a  $200 \mu\text{m}$ . Las líneas verticales representan el cursor para tomar las medidas del espesor de la fovea. Nótese el incremento en el espesor central de la fovea del paciente con retinopatía.

dirección. En la figura 4B se corrobora esta afirmación, pues la pendiente de subida resultó significativamente menor en los pacientes con retinopatía ( $p < 0.026$ , 1-cola). No se observaron diferencias significativas en la latencia de las ondas ( $p > 0.96$ ). Los valores promedio  $\pm$  DE de la latencia fueron  $111.1 \pm 4.4$  ms para el grupo sin patología ocular y  $111.7 \pm 4.2$  ms para el grupo con retinopatía. No se observó relación alguna entre los parámetros de la P100 y el ECF, la severidad de la retinopatía u otras variables en los grupos ( $ps > 0.05$ ). El 1.37% de los 6,600 registros electrofisiológicos totales fueron descartados debido a que presentaron amplitudes más allá del rango de  $\pm 50 \mu V$  en el segmento de 50 a 150 ms postestímulo, y que correspondió a contaminación por ruido.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se registraron parámetros oftalmológicos y electrofisiológicos en dos grupos de pacientes con DM2, uno con retinopatía no proliferativa y el otro sin retinopatía. Los pacientes sin retinopatía mostraron una AV por debajo de lo normal, equivalente a 0.8 cm. Ya que el espesor promedio de la fovea en este grupo fue menor a  $225 \mu m$ , este pequeño desajuste de la visión central no debe ser atribuido a la presencia de edema a nivel de la mácula.<sup>30</sup> Sin embargo, en el grupo con retinopatía se obtuvo un ECF mayor a ese límite. Se ha descrito que la retinopatía puede cursar con edema macular, el cual se caracteriza por un aumento de la permeabilidad vascular y depósito de exudados duros en la retina central, con aumento de líquido a nivel tisular, que provoca un engrosamiento de la retina.<sup>7</sup> La hiperglucemia de los diabéticos provoca el aumento sérico de lactato, sorbitol y fosfato, que dan lugar a la aparición de edema intracelular con la formación de

sustancias como óxido nítrico, radicales libres y factor de crecimiento vascular endotelial. Estas sustancias producen lesiones vasculares, rotura de la barrera hematorretiniana interna y formación de edema extracelular.<sup>8</sup> Así, el engrosamiento subclínico del área macular ocasiona que las imágenes que se forman en la fovea sean menos nítidas. De acuerdo con lo anterior, el aumento discreto del espesor de la fovea registrado en el grupo con retinopatía puede ser el resultado de la presencia de edema macular.<sup>11</sup> Ya que la fovea es el lugar anatómico donde se encuentran los receptores visuales tipo cono, encargados de la visión central, era de esperarse que un aumento en el ECF estuviera asociado a un mayor deterioro de la agudeza visual en pacientes con retinopatía. Esta relación previamente reportada<sup>12-15,31</sup> fue también obtenida en este estudio aunque en forma modesta. Asimismo, aquellos pacientes con mayor severidad de la retinopatía mostraron peor agudeza visual, aunque esta condición particular no parece ser debida al incremento del ECF.

En términos generales, la literatura muestra que tanto la latencia como la amplitud de la onda P100 están alteradas en los pacientes diabéticos, con respecto a controles sanos.<sup>19-24</sup> Se ha reportado que la latencia al pico de la onda P100 suele ser mayor y la amplitud menor.<sup>16,20,21</sup> Sin embargo, estos parámetros no han sido bien estudiados en diabéticos con y sin retinopatía. La presencia de retinopatía es considerada una complicación de la enfermedad, cuyo estado más avanzado y severo es la forma proliferativa. Los datos presentados aquí no mostraron diferencias significativas entre las latencias de ambos grupos. Esto sugiere la ausencia de alteraciones importantes a nivel de la mielina de las fibras visuales posretinales, lo cual es congruente con los hallazgos de Collier, *et al.*,<sup>32</sup> en pacientes con diabetes tipo 1. En cambio, y de acuerdo con Heravian, *et al.*,<sup>20</sup> se

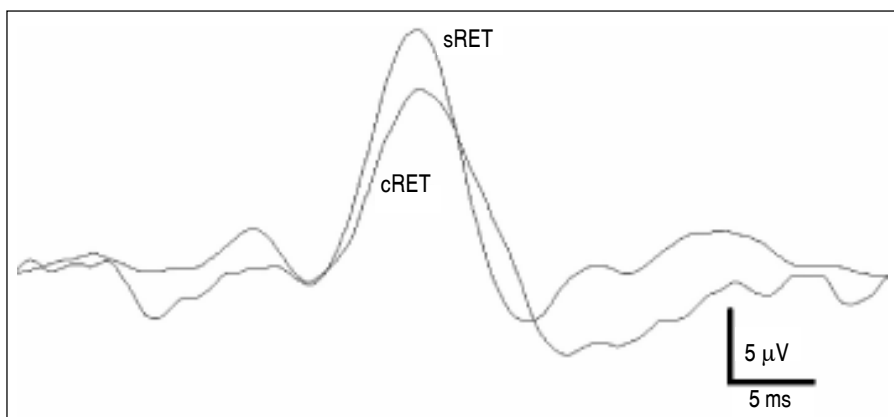
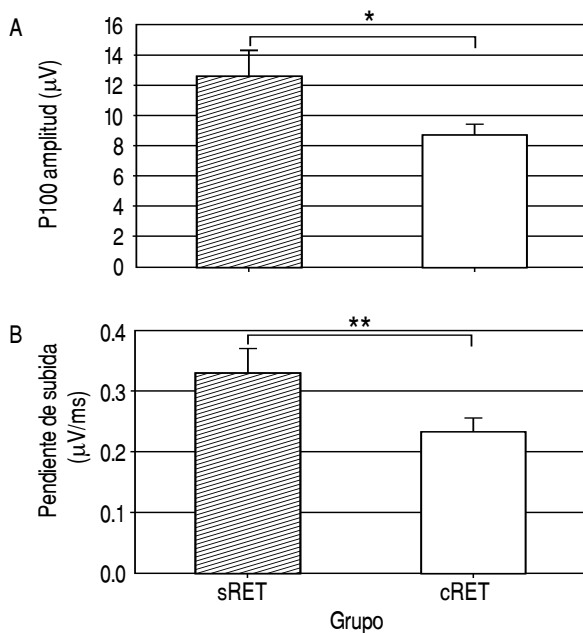


Figura 3. Ejemplos de registros promediados de la onda P100 de los potenciales evocados visuales en un paciente diabético sin patología ocular (sRET) y otro con retinopatía (cRET). Se observa una disminución importante en la amplitud y pendiente de subida del registro perteneciente al paciente con retinopatía.



**Figura 4.** Efecto de la presencia de retinopatía en la onda P100 de los pacientes diabéticos. Esta complicación disminuye en forma significativa tanto la amplitud (A) como la pendiente de subida (B) entre los grupos con retinopatía (cRET) y sin ella (sRET). \* $p < 0.043$ ; \*\* $p < 0.026$ , 1-cola. Las barras verticales son el error estándar de la media.

observó una disminución importante en la amplitud de la P100 en los pacientes con retinopatía. Esto es indicativo de disfunción o muerte del número de neuronas involucradas, debido probablemente a factores vasculares y metabólicos de la enfermedad, los cuales producen isquemia, reduciendo la cantidad de fibras nerviosas activas en la vía visual, tal como sucede en la neuropatía periférica.<sup>32</sup> Es también relevante el hallazgo de que la pendiente de subida fue más lenta en los pacientes con retinopatía. No hay antecedente del uso de este parámetro en pacientes diabéticos, pero es un indicador importante de la velocidad de reclutamiento de las fibras nerviosas. Por lo tanto, la reducción en la amplitud y en la pendiente, sin afectaciones en la latencia, sugiere trastornos en la dinámica de sincronización y menor cantidad de fibras nerviosas activas, lo cual puede ser consecuencia de isquemia, estrés oxidativo o acumulación extracelular de glutamato.<sup>5</sup> La ausencia de correlación de los parámetros de la P100 con el ECF o los niveles de retinopatía favorecen la utilidad de los registros electrofisiológicos en la evaluación de la vía visual posretinal.<sup>17</sup>

En el presente estudio tampoco se hallaron correlaciones entre los parámetros de la onda P100 y las variables bioquímicas o con la duración de la enfermedad, esto es similar a lo reportado por

Heravian, *et al.*,<sup>20</sup> aunque otros autores sí las han reportado.<sup>25-27</sup> Es posible que esta disparidad se deba a que se han empleado distintas poblaciones de pacientes diabéticos usando diferentes metodologías.<sup>17</sup> No obstante, se encontró una relación inversa entre los años de diabético y la agudeza visual, y entre ésta y el espesor de la fovea. Esto sugiere que conforme aumenta el tiempo con la enfermedad, es mayor el deterioro de la visión central, por edema de la fovea.

Por otro lado, el grupo con retinopatía tuvo valores significativamente más altos de glucosa, hemoglobina glicosilada y mayor duración de la enfermedad que el grupo sin patología ocular. Sin embargo, las comparaciones estadísticas de los datos clínicos (edad, peso, frecuencia cardiaca, etc.) no mostraron diferencias entre ambos grupos, lo cual demuestra que los efectos obtenidos no fueron debidos a diferencias en estas variables. Tampoco se observaron diferencias entre el ojo izquierdo y el derecho en las variables.

Aunque los resultados muestran diferencias claras entre grupos, una limitante importante de este trabajo es el tamaño pequeño de la muestra. Es conveniente, por lo tanto, corroborar estos resultados con un tamaño de muestra mayor, así como expandir los hallazgos mediante comparaciones en diferentes grupos de edad y género o en pacientes con otras patologías. La realización de nuevos estudios con resultados similares a los aquí obtenidos reforzará el uso y beneficio de los PEVs y la TCO en la evaluación de pacientes diabéticos. Éstas son técnicas no invasivas que permiten examinar a cada paciente en forma repetida sin dañarlo. Si bien el costo de los equipos es elevado y requiere de personal capacitado para su manejo, el costo de cada evaluación es mínimo, pues no se requiere de consumibles (por ejemplo, reactivos). Además, el tiempo de vida de estos instrumentos es de varios años. Por lo tanto, una vez adquiridos los equipos por parte de una unidad hospitalaria, es mayor el número de pacientes que pueden ser evaluados, monitoreados y beneficiados con los hallazgos en forma individualizada. Ya se mencionó que la RD es de las complicaciones más frecuentes de la DM2 que causa pérdida de la visión en la edad productiva, por lo tanto, el conocimiento del progreso de la enfermedad a través de estos indicadores electrofisiológicos y tomográficos sería vital para evitar o retardar la ceguera, la cual tiene un gran impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y un gran costo laboral, institucional y gubernamental.

## CONCLUSIONES

Este trabajo preliminar presentó evidencia de que la TCO y los PEVs pueden ser útiles en el monitoreo de pacientes diabéticos conforme avanza la enfermedad. Se muestra que a medida que la diabetes progresa hacia la retinopatía no proliferativa, aumenta el ECF y se reduce la amplitud y la pendiente de la P100, lo cual es congruente con la presencia de edema macular y trastornos en la activación y número de fibras posretinales, con deterioro progresivo de la agudeza visual. Sin embargo, la presencia de retinopatía no proliferativa no provoca cambios significativos en la velocidad de conducción de las neuronas centrales. Finalmente, se corrobora que es fundamental mantener bajo control los niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada en sangre, pues a mayor duración de la enfermedad, mayor descontrol bioquímico.

## AGRADECIMIENTOS

Este proyecto fue financiado parcialmente por el programa FOMIX CONACyT-gobierno del estado de Campeche Núm. 0170573 y la Universidad Autónoma de Campeche. Parte de este trabajo es la tesis de grado de Lic. en Psicología de CPYC.

## REFERENCIAS

1. Toumillehto J, Lindstrom J, Eriksson J, Valle T, Hamalainen H, Parikka P, et al. Prevention of type-2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 18.
2. Aguilar-Rebolledo F. Guía clínica "Neuropatía Diabética" para médicos. *Plast Rest Neurol* 2005; 4: 35-7.
3. Villalpando S, De la Cruz V, Rojas R, Shamah-Levy T, Ávila MA, Gaona B, et al. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population: a probabilistic survey. *Sal Pub Mex* 2010; 52(Suppl. 1): 19-26.
4. Tamez H, Gutierrez H, Cedillo J, Mora NE, Hernández MI, Gómez MD. Tratamiento con insulina en paciente hospitalizado con diabetes mellitus tipo 2. ¿Única opción? *Med Int Mex* 2007; 23: 196-9.
5. Bhanu R, Vinutha Shankar MS, Karthiyane K, Nachal A. Visual evoked potentials in non insulin dependent diabetes mellitus without retinopathy: A pilot study. *Curr Neurobiol* 2012; 3: 55-9.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology* 1991; 98: 742.
7. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1227-39.
8. Fercher F, Drexler W, Hitzenberger CK, Lasser T. Optical coherence tomography-principles and applications. *Rep Prog Phys* 2003; 66: 239-303.
9. Kwon SI, Hwang DJ, Seo JY, Park IW. Evaluation of changes of macular thickness in diabetic retinopathy after cataract surgery. *Korean J Ophthalmol* 2011; 25: 238-42.
10. Fatehi F, Shaygannejad V, Mehr LK, Dehghani A. Optical coherence tomography versus visual evoked potentials in multiple sclerosis patients. *Ir J Neurol* 2012; 11: 12-5.
11. Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6:(7) CD008081. doi: 10.1002/14651858.CD008081.pub2.
12. Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2005; 26: 93-9.
13. Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP. Types of diabetic macular edema assessed by optical coherence tomography. *Folia Med (Plovdiv)* 2008; 50: 30-8.
14. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, Fong DS, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmol* 2007; 114: 525-36.
15. Zacarias Hannouche R, Pereira de Ávila M. Retinal thickness measurement and evaluation of natural history of the diabetic macular edema through optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol* 2009; 72: 433-8.
16. Algan M, Ziegler O, Gehin P, Got I, Raspiller A, Weber M, et al. Visual evoked potentials in diabetic patients. *Diabetes Care* 1989; 12: 227-9.
17. Ewing FME, Deary IJ, Strachan MWJ, Frier BM. Seeing beyond retinopathy in diabetes: Electrophysiological and psychophysical abnormalities and alterations in vision. *Endocr Rev* 1998; 19: 462-76.
18. Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, Antonetti DA, Penn State Retina Research Group. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Exp Ophthalmol* 2000; 28: 3-8.
19. Chopra D, Gupta M, Manchanda KC, Sarup Sharma R, Singh Sidhu R. A study of visual evoked potentials in patients of type-2 diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res* 2011; 5: 519-22.
20. Heravian J, Ehyaei A, Shoeibi N, Azimi A, Ostadi-Moghadam H, Yeckta AA, et al. Pattern visual evoked potentials in patients with type II Diabetes Mellitus. *J Ophthalmic Vis Res* 2012; 7: 225-30.
21. Puvanendran K, Devathasan G, Wong PK. Visual evoked responses in diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 643-7.
22. Parisi V, Uccioli L, Monticone G, Parisi L, Menzinger G, Bucci MG. Visual evoked potentials after photostress in insulin-dependent diabetic patients with or without retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232: 193-8.
23. Azal Ö, Özkardes A, Önde ME, Özata M, Özisik G, Corakçi A, Gündoğan MA. Visual evoked potentials in diabetic patients. *Tr J Medic Sci* 1998; 28: 139-42.
24. Gayathri V, Vijayalakshmi B, Chandrasekhar M. Electro physiological assessment of neuropathy in visual pathway of diabetes mellitus. *J Diabetol* 2012; 1: 4.
25. Dolu H, Ulas UH, Bolu E, Ozkardes A, Odabasi Z, Ozata M, Vural O. Evaluation of central neuropathy in type II diabetes mellitus by multimodal evoked potentials. *Acta Neurol Belg* 2003; 103: 206-11.
26. Li P, Yang Y. Pattern reversal visual evoked potentials analysis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2001; 26: 283-4.
27. A.A.AI-idani M, Strak SK, A1-maraj KA, Kathim LA. The study of visual evoked potential changes in patients with diabetes mellitus. *MJBU* 2009; 27: 55-65.
28. Hernández OH, García-Martínez R, Monteón V. Alcohol effects on the P2 component of auditory evoked potentials. *An Acad Bras Cienc* 2014; 86 [En prensa].



29. Hernández OH, García-Martínez R, Monteón V. Parameters relationship between long latency brain potentials in a multisensory design: II. Evoked Potentials. *Clin EEG & Neurosc* 2014 [En prensa].
30. Bressler NM, Edwards AR, Antoszyk AN, Beck RW, Browning DJ, Ciardella AP, et al. Retinal thickness on Stratus Optical Coherence Tomography™ in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 894-901.
31. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina* 2010; 30: 774-80.
32. Collier A, Reid W, McInnes A, Cull RE, Ewing EJ, Clarke BF. Somatosensory and visual evoked potentials in insulin-dependent diabetics with mild peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1988; 5: 171-5.

*Reimpresos:*

**Dr. Óscar H. Hernández**

Jefatura de Investigación

Hospital General de Especialidades

Dr. Javier Buenfil Osorio

Secretaría de Salud

Av. Lázaro Cárdenas Núm. 208

Campeche, México

Tel.: (52-981) 81-127-3980, Ext. 3270

Correo electrónico: ohhernan@yahoo.com.mx

ohhernan@uacam.mx

*Recibido el 25 de octubre 2013.*

*Aceptado el 16 de abril 2014.*