



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES**

**CENTRO DE CIENCIAS LA SALUD
DEPARTAMENTO DE OPTOMETRÍA**

TESIS

**Relación entre sensibilidad corneal y calidad de la película lagrimal en
el paciente diabético**

PRESENTA

Rosa María García González

**PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRIA EN REHABILITACIÓN
VISUAL**

TUTOR

Dr. Luis Fernando Barba Gallardo

Aguascalientes, Ags, 15 de Noviembre de 2016




DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
P R E S E N T E

Por medio de la presente como Tutor designado de la estudiante **ROSA MARÍA GARCÍA GONZÁLEZ** con **ID. 197739** quien realizó la tesis titulada: **RELACIÓN ENTRE SENSIBILIDAD CORNEAL Y CALIDAD DE LA PELÍCULA LAGRIMAL EN EL PACIENTE DIABÉTICO**, y con fundamento en el artículo 175, apartado II del Reglamento General de Docencia, me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirla, y así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Ponemos lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"SE LUMEN PROFERRE"
Aguascalientes, Ags., a 25 de Noviembre de 2016.



DR. LUIS FERNANDO BARBA GALLARDO
TUTOR DE TESIS

c.c.p. Lic. Rosa María García González/ Candidata a Maestra en Rehabilitación Visual
c.c.p. MCO. Elizabeth Casillas Casillas/ Secretaria Técnica de la Maestría en Rehabilitación Visual
c.c.p. Dr. En C. Luis Fernando Barba Gallardo/ Secretario de Investigación y Posgrado del CCS.

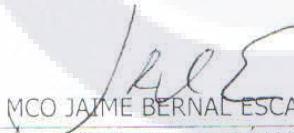


DICTAMEN DE LIBERACIÓN DEL TESIS / TRABAJO PRÁCTICO

DATOS DEL ESTUDIANTE	
NOMBRE: ROSA MARÍA GARCÍA GONZÁLEZ	ID 197739
PROGRAMA: MAESTRIA EN REHABILITACION VISUAL	ÁREA: OPTOMETRIA
TUTOR/TUTORES: DR. LUIS FERNANDO BARBA GALLARDO	
TESIS (<input checked="" type="checkbox"/>)	TRABAJO PRÁCTICO (<input type="checkbox"/>)
DICTAMEN	
CUMPLE CON LOS CRÉDITOS ACADÉMICOS DEL PLAN DE ESTUDIOS:	(<input checked="" type="checkbox"/>)
CUMPLE CON EL FORMATO SEÑALADO EN EL MANUAL PARA LA ELABORACIÓN DEL TRABAJO RECEPTACIONAL EN LOS PROGRAMAS DE POSGRADO:	(<input checked="" type="checkbox"/>)
CUMPLE CON LA ESTRUCTURA SEÑALADA EN EL MANUAL DE TESIS/TRABAJO PRÁCTICO INSTITUCIONAL:	(<input checked="" type="checkbox"/>)
CUMPLE CON LOS LINEAMIENTOS PROPIOS DEL PROGRAMA (SI PROCEDE):	(<input checked="" type="checkbox"/>)
SE CUENTA CON LA CARTA DE SATISFACCIÓN DEL USUARIO (SI PROCEDE):	(<input type="checkbox"/>)
CUMPLE CON LA CARTA DE LIBERACIÓN DEL TUTOR/COMITÉ TUTORAL:	(<input checked="" type="checkbox"/>)

Aguascalientes, Ags. a 25 de NOVIEMBRE de 2016

FIRMAS


MCO JAIME BERNAL ESCALANTE
CONSEJERO ACADÉMICO DEL ÁREA
(SI PROCEDE)


MCO ELIZABETH CASILLAS CASILLAS
SECRETARIO TÉCNICO DEL POSGRADO


DR. LUIS FERNANDO BARBA GALLARDO
SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN
Y POSGRADO

Código: FO-040200-23
Revisión: 01
Emisión: 29/08/16



DRA. GUADALUPE RUÍZ CUÉLLAR
DIRECTORA GENERAL DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
P R E S E N T E

Estimada Dra. Ruíz:

Por medio de este conducto informo que el documento final de Tesis Titulado:

**“RELACIÓN ENTRE SENSIBILIDAD CORNEAL Y CALIDAD DE LA PELÍCULA LAGRIMAL EN EL
PACIENTE DIABÉTICO”**

Presentado por la sustentante: **ROSA MARÍA GARCÍA GONZÁLEZ** con I.D. 197739 egresada de la Maestría en Rehabilitación Visual, cumple las normas y lineamientos establecidos institucionales para presentar el examen de grado.

Sin más por el momento aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., a 25 de Noviembre de 2016.

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. Lic. Rosa María García González/ Candidato a Maestro en Rehabilitación Visual
c.c.p. MCO. Elizabeth Casillas Casillas/ Secretaria Técnica de la Maestría en Rehabilitación Visual
c.c.p. Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO, que me ha dado la oportunidad de seguirme preparando, la UNAM ha contribuido de forma muy importante, ya que me proporciono los medios para poder iniciar y culminar este proyecto. A la Directora de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Dra. Dávila ya que fue quien impulsó a los académicos, para la formación en posgrados, también realizo, gestiono y logro que la UNAM me proporcionara el apoyo económico durante el primer año de la maestría. También agradezco de manera especial a la jefa de carrera en ese momento Mtra. Martha Uribe, compañera y amiga, quien me motivo e impulso para iniciar en esta aventura, también fue clave importante para las gestiones y aprobación por ambas instituciones (UNAM/UAA), sin su constancia y dedicación no hubiera sido posible el acuerdo de las instancias académicas. Agradezco la colaboración de Sandra, que contribuyo de manera importante al desarrollo del proyecto.

A los maestros, profesores y amigos de la UAA, que compartieron su conocimiento y experiencia profesional, que tuvieron paciencia y me apoyaron cuando se presentaban contratiempos por alguna situación de trabajo o personal. Quiero también agradecer a mis compañeros y amigos de clase, ya que con la experiencia de cada uno en diferentes áreas y su compromiso en las tareas que nos asignaban fue posible concluir con éxito esta etapa. Agradezco al Dr. Barba director de este proyecto, su experiencia y aportaciones a lo largo de todo el trabajo fueron enriquecedoras, gracias por el apoyo.

Muy especialmente y con mucho amor, gracias a mi familia Efrén, Alma y Ricardo, por ser los principales promotores en este proyecto, por confiar en mí y en mis expectativas. Porque cada uno de ellos me motivo para seguir adelante. Me acompañaron y apoyaron en este largo camino, les agradezco su paciencia y comprensión porque cuando tenía que estar atenta a ustedes, apoyándolos en sus tareas escolares, en sus problemas personales, compartiendo momentos de diversión... yo solo hacia mi trabajo. También agradezco las palabras de motivación de mi mamá y mis hermanas, así como seguramente lo hace mi padre desde donde me está cuidando. Gracias a dios por darme esta oportunidad.

DEDICATORIA

La culminación de este reto no hubiera sido posible sin el apoyo y colaboración de todos los seres que me motivan e inspiran “mi familia”.

Gracias a todos porque siempre estuvieron presentes para brindarme todo su apoyo, ahora les regreso un poco de toda su ayuda y cariño que me han concedido.

Esta tesis se la dedico a ustedes:

Efrén por tu apoyo incondicional

Alma y Ricardo, por entender que había que dejarlos solos en sus problemas

Estela y Daniel, porque me dieron la vida y me apoyaron siempre

Hermanas y sobrinos, porque me ayudan cuando lo necesito

Nunca es tarde para seguirse preparando

Lo que sabemos es una gota de agua; lo que ignoramos es el océano.

Isaac Newton

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN	11
MARCO TEÓRICO.....	13
Diabetes Mellitus	13
Complicaciones generales en la Diabetes Mellitus	16
Complicaciones oculares	17
Elementos de la Superficie Ocular Implicados en la Diabetes Mellitus.....	19
Córnea	19
Película lagrimal.....	21
Proceso neurológico	23
Síndrome de ojo seco.....	26
Mecanismos responsables del ojo seco	27
Pruebas para diagnóstico.....	28
ANTECEDENTES	30
METODOLOGÍA	34
Objetivo general	34
Objetivos específicos.....	34
Criterios de inclusión	34
Criterios de exclusión	34
Hipótesis.....	35
Diseño Metodológico.....	36
Tipo de estudio	36
RESULTADOS.....	38
DISCUSIÓN	59
CONCLUSIONES	64
BIBLIOGRAFÍA	66
ANEXOS	
Anexo A. Instrumento de recolección de datos	

Anexo B. Documento empleado para solicitar consentimiento del paciente

Anexo C. Tinción con verde de lisamina

Anexo D. Resultados de la prueba de Ferning

Anexo E. Hiperemia conjuntival

Anexo F. Tiempo de Ruptura Lagrimal TRL



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Prueba de normalidad para diabéticos.	38
Tabla 2. Prueba de <i>Kolmogorov-Smirnov</i>	39
Tabla 3. Prueba de normalidad para controles.	39
Tabla 4 Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra	40
Tabla 5. Estadísticas de grupo.	40
Tabla 6. Prueba de muestras independientes.	44
Tabla 7. Datos obtenidos a partir de la tinción conjuntival con Verde de Lisamina.	45
Tabla 8. Estadísticos de prueba para la tinción conjuntival con verde de lisamina.	45
Tabla 9. Prueba estadística para test de Ferning.	47
Tabla 10. Resultados en los estadísticos de prueba para Ferning.....	48
Tabla 11. Prueba estadística para tinción corneal con fluoresceína.	49
Tabla 12. Estadísticos de prueba para los resultados obtenidos en la tinción corneal con fluoresceína	50
Tabla 13. Prueba estadística para sensibilidad corneal.	50
Tabla 14. Estadístico de prueba para los resultados de sensibilidad corneal.	51
Tabla 15. Prueba estadística para tinción corneal con fluoresceína 2, realizada la prueba después de determinar la sensibilidad corneal.	52
Tabla 16. Estadístico analizando los resultados de la tinción corneal.....	53
Tabla 17. Prueba estadística para hiperemia conjuntival.....	55
Tabla 18. Estadístico de prueba, análisis de hiperemia conjuntival	55
Tabla 19. Prueba estadística para <i>McMonnies</i>	56
Tabla 20. Estadísticos utilizados para analizar los resultados del cuestionario de <i>McMonnies</i>	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tiempo de ruptura de la película lagrimal (TRL).....	41
Figura 2. Frecuencia DM y grupo control.....	42
Figura 3. Comparativo de los resultados obtenidos en la prueba de Schirmer entre ambos grupos del estudio.	42
Figura 4. Comportamiento de los resultados obtenidos en la prueba de Schirmer en ambos grupos	43
Figura 5. Tinción con verde de lisamina en el grupo control y los pacientes con DM.....	46
Figura 6. Comparación de tinción conjuntival en ambos grupos de estudio.....	47
Figura 7. Resultados obtenidos en la prueba de Ferning en ambos grupos, analizados de acuerdo a la escala de Rolando.	48
Figura 8. comparativo de la prueba de Ferning entre ambos grupos.....	49
Figura 9. Desepitelización corneal, mediante la tinción con fluoresceína	50
Figura 10. Sensibilidad corneal entre las muestras	51
Figura 11. Distribución de sensibilidad corneal.....	52
Figura 12. Tinción con fluoresceína en la cornea de paciente con DM y sin diabetes.	53
Figura 13. Tinción corneal con fluoresceína, después de la sensibilidad corneal	54
Figura 14. Desepitelización corneal antes de la determinación de la sensibilidad corneal y después de la sensibilidad	54
Figura 15. Hiperemia entre los diabéticos y no diabéticos.	56
Figura 16. Resultados en el instrumento de <i>McMonnies</i>	57
Figura 17. Resultados comparativos en el instrumento de <i>McMonnies</i>	58

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Diabetes Mellitus en México.	11
Imagen 2. Distribución de terminaciones nerviosas.....	20
Imagen 3. Vía aferente y eferente	24
Imagen 4. Inervación sensitiva	25



RESUMEN

La diabetes Mellitus (DM) tiene efectos en varios órganos entre ellos el sistema nervioso responsable de la neuropatía diabética, genera entre otras anomalías, una disminución de la sensibilidad corneal y con ello la falta de estimulación corneal, resultando en la baja estimulación y producción lagrimal; por ellos es importante reconocer como la lágrima y la sensibilidad corneal se encuentra en población diabética “mexicana” del estudio, se valoraron pacientes de la clínica de Optometría Iztacala, con el objetivo de determinar la relación que hay entre la sensibilidad corneal y la calidad y producción de la película lagrimal en la DM. **Metodología:** Se revisaron 22 pacientes diabéticos masculinos y 20 controles, a cada grupo se le evaluaron aspectos de integridad lagrimal, efectos en la superficie ocular y la sensibilidad corneal, los resultados comprueban que, asociado a la neuropatía diabética se encuentran cambios lagrimales, que como consecuencia genera daño a la superficie ocular, desarrollando el síndrome de ojo seco. **Resultados:** La evolución del síndrome se relaciona con la disminución en la sensibilidad corneal que presentaron los pacientes con DM, causando hipoestesia corneal y por consiguiente menor sintomatología y mayor evolución. En la prueba de TRL, se encontró que 25 ojos (30%) de la población con DM obtuvieron un tiempo de ruptura lagrimal de 5 segundos o menos, mientras que en el grupo control solamente 5 ojos tienen TRL de 5 a 2 segundos. En la prueba de *Schirmer* se encontraron 18 ojos con 10 mm o menos en 5 minutos, mientras que en el mismo rango solo se encontraron 13 ojos del grupo control. Los resultados de la sensibilidad corneal, permiten concluir que en la DM si se encuentra disminuida la capacidad de percepción de estímulo doloroso, lo que coincide con la mejor tolerancia que presentaron al estimular la córnea.

ABSTRACT

The diabetes Mellitus (DM) has effects in several organs between them the system nervous responsible of it neuropathy diabetic, generates between others anomalies, a decrease of the sensitivity corneal and with this the lack of stimulation corneal, resulting in the low stimulation and production tear; by them is important recognize as it tear and it sensitivity corneal is in population diabetic "Mexican" of the study, is valued patients of the clinical of Optometry Iztacala, with the objective of determine the relationship that there is between it sensitivity corneal and it quality and production of the film tear in DM. **Methodology:** 22 male diabetic patients were reviewed and 20 controls, each group evaluated you aspects of lacrimal integrity, effects on the surface of the eye and corneal sensitivity, the results prove that, associated with diabetic neuropathy are tear changes, as consequence generates damage to the ocular surface, developed dry eye syndrome. **Results:** The evolution of the syndrome is related to the decrease in sensitivity corneal patients with DM, causing corneal hypoesthesia and consequent retail symptomatology and further evolution. In the test of TRL, is found that 25 eyes (30%) of the population with DM obtained a time of rupture tear of 5 seconds or less, while in the group control only 5 eyes have TRL of 5 to 2 seconds. In the Schirmer's test 18 eyes met with 10 mm or less in 5 minutes, while in the same range 13 eyes of the control group only met. Them results of the sensitivity corneal, allow conclude that in the DM if is decreased the capacity of perception of stimulus painful, what coincides with the best tolerance that presented to the stimulate the corneal.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno crónico degenerativo de origen metabólico, ocasionado por defectos en la secreción y acción de la insulina dando como resultado hiperglucemia. Se ha asociado a una diversidad de trastornos, entre ellos las neuropatías. De las afecciones al sistema nervioso, se encuentran las terminaciones relacionadas con las estructuras oculares, es el caso de los pares oculomotores que ocasionan a los pacientes algún tipo de estrabismo. En este sentido las terminaciones nerviosas que se encargan de estimular la glándula lagrimal se pueden ver afectadas, ocasionando que la producción de la capa acuosa de la lágrima disminuya, lo que causa deficiencia lagrimal y como consecuencia afectación en la integridad corneal. Respecto a la córnea es una estructura altamente inervada, rica en terminaciones sensibles al dolor, por lo que se puede considerar que la neuropatía diabética puede provocar afecciones en estas terminaciones, induciendo así una disminución en la sensibilidad corneal. Muchos de estos pacientes manifiestan síntomas de ojo seco como sensación de cuerpo extraño, sequedad y visión borrosa. La causa de esta condición podría deberse a la propia neuropatía, a la disfunción metabólica o a una anormal secreción lagrimal, encontrando alteraciones en la estabilidad lagrimal que puede estar asociada a metaplasia conjuntival y como consecuencia daño en células calciformes (Figuroa-Ortiza, 2011). La secreción lagrimal durante la vigilia se debe a la información sensorial del nervio trigémino, cuando los ojos se abren, se incrementa el impulso sensorial reflejo que proviene de la superficie ocular expuesta. En el bloqueo sensorial reflejo, este impulso se ve disminuido y favorece la aparición de ojo seco de las siguientes maneras: al disminuir la secreción lagrimal inducida por el reflejo o al reducir la frecuencia del parpadeo, lo que incrementa la pérdida evaporativa. La diabetes se ha identificado como un factor de riesgo de ojo seco, puesto que hay una reducción en el lagrimeo reflejo en pacientes insulino dependientes con un control glicémico deficiente. Esta asociación puede deberse a la neuropatía sensorial o a cambios microvasculares en la glándula lagrimal (Aparicio J, 2013). La neuropatía diabética se debe a lesión de los nervios a consecuencia de la diabetes, y puede llegar a afectar a un 50% de los pacientes. La Federación Internacional de Diabetes (IDF) refiere que más de 371 millones de personas tienen diabetes, para 2030 esta cifra habrá aumentado hasta alcanzar los 552 millones. México se encuentra dentro de los primeros 10 lugares en número de

personas con diabetes. Por lo anterior las complicaciones de esta enfermedad también van en incremento, tanto en sistemas generales como en el visual u ocular.

El objetivo del proyecto es determinar la relación que hay entre la sensibilidad corneal y la calidad y producción de la película lagrimal en los pacientes con Diabetes Mellitus (DM).

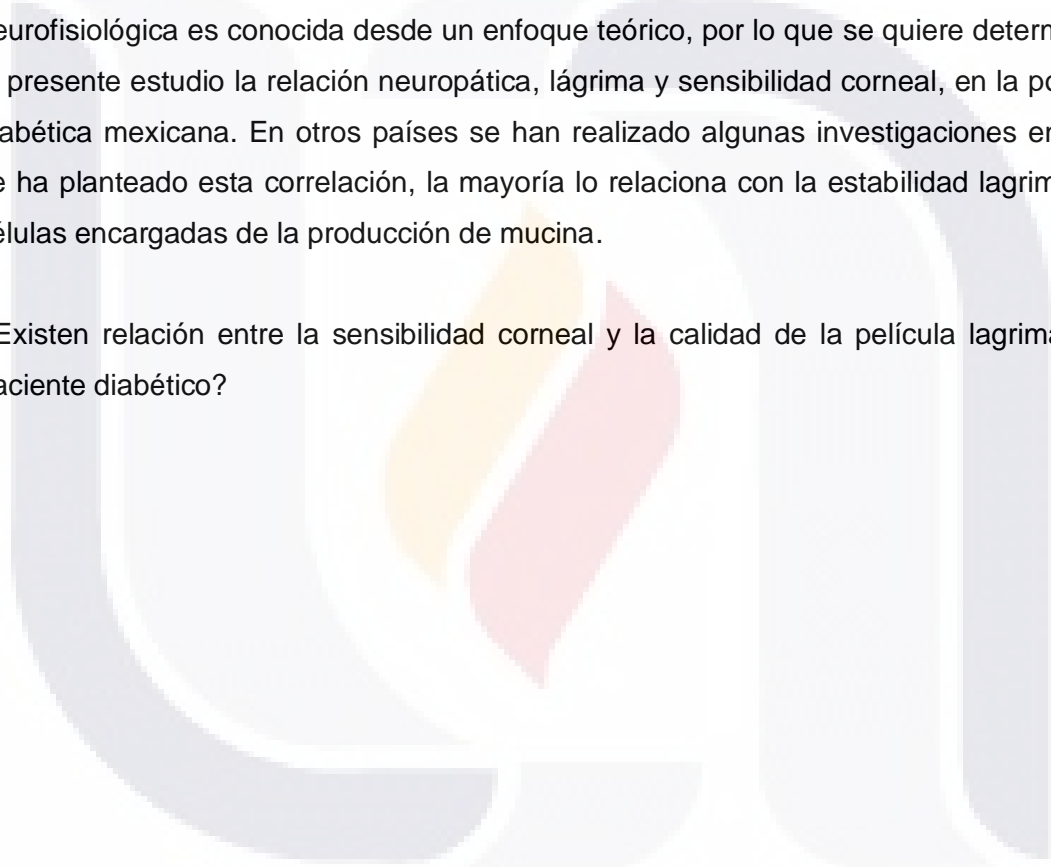
El proceso fisiopatológico de la diabetes mellitus cursa con neuropatía, por lo que al alterar la conducta de la película lagrimal afecta la sensibilidad corneal en el paciente con esta enfermedad.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Entre las diversas estructuras que están alteradas en el paciente diabético se encuentran las afecciones a nivel de sistema nervioso, las cuales ocasionan neuropatías como es el caso de la pérdida de sensibilidad corneal, esto tiene como consecuencia una disminución en la intensidad de la respuesta en la vía aferente desde la córnea hasta la región pontotrigeminal, lo que va a dar como resultado una disminución en el reflejo corneal y a su vez alteraciones en la producción lagrimal y en la calidad. Esta explicación neurofisiológica es conocida desde un enfoque teórico, por lo que se quiere determinar en el presente estudio la relación neuropática, lágrima y sensibilidad corneal, en la población diabética mexicana. En otros países se han realizado algunas investigaciones en donde se ha planteado esta correlación, la mayoría lo relaciona con la estabilidad lagrimal y las células encargadas de la producción de mucina.

¿Existen relación entre la sensibilidad corneal y la calidad de la película lagrimal en el paciente diabético?



JUSTIFICACIÓN

En el mundo hay más de 347 millones de personas con DM. La Organización Mundial de la Salud (OMS) refiere que la diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014. Respecto a la prevalencia mundial indica que aumento al 8.5% en 2014. Se estima que en 2012 fue la causa directa de 1.5 millones de muertes, según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030 (OMS, nota descriptiva noviembre 2014). Más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios. Casi la mitad de esas muertes corresponden a personas de menos de 70 años, y un 55% a mujeres. La DM tipo 2 representa el 90% de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física. Hasta hace poco, la DM tipo 2 sólo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se está manifestando en niños.

La neuropatía diabética se debe a lesión de los nervios a consecuencia de la diabetes, y puede llegar a afectar a un 50% de los pacientes (Diabetes). La Federación Internacional de Diabetes (IDF) refiere que más de 371 millones de personas tienen diabetes, para 2030 esta cifra habrá aumentado hasta alcanzar los 552 millones, México ocupa el 6to lugar mundial en número de personas con diabetes, encontrándose entre las primeras causas de muerte en nuestro país (Diabetes F. I., 2012). En imagen 1 (cuadro) se identifica la prevalencia, factores de riesgo y mortalidad en México.

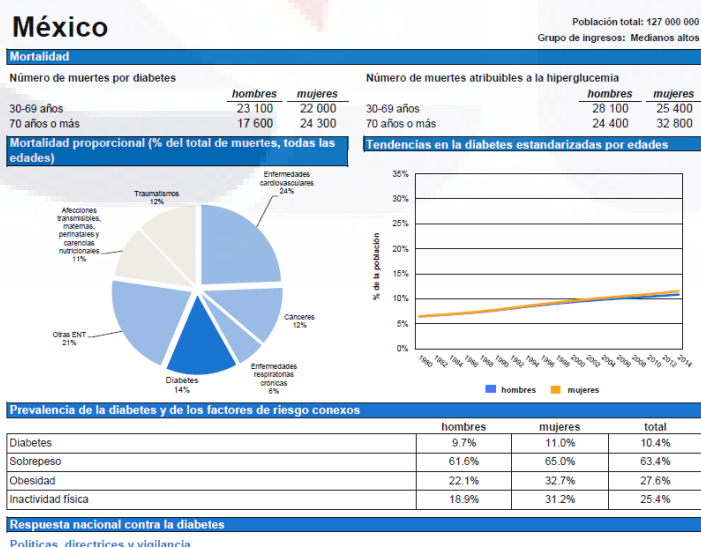
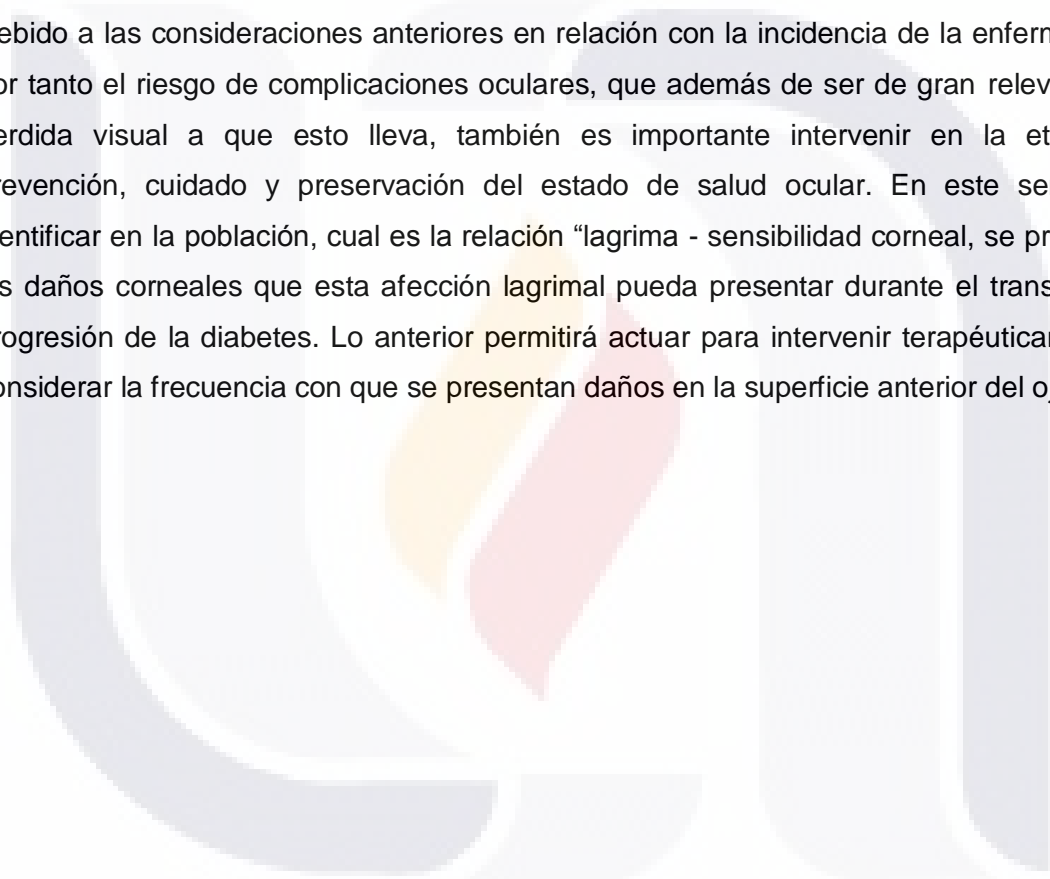


Imagen 1. Diabetes Mellitus en México.

Como resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) en 2012 se encuentra que hay 6.4 millones de personas que refieren haber sido diagnosticadas con diabetes, en donde la proporción de adultos con diagnóstico previo de diabetes es de 9.2% (ENSA 2000 fue de 4.6%; ENSANUT 2006 fue de 7.3%). La cifra de diagnóstico previo aumenta después de los 50 años. Los estados con prevalencias más altas son: Distrito Federal, Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí (Diabetes F. M.).

Debido a las consideraciones anteriores en relación con la incidencia de la enfermedad y por tanto el riesgo de complicaciones oculares, que además de ser de gran relevancia la pérdida visual a que esto lleva, también es importante intervenir en la etapa de prevención, cuidado y preservación del estado de salud ocular. En este sentido al identificar en la población, cual es la relación "lagrimea - sensibilidad corneal, se previenen los daños corneales que esta afección lagrimal pueda presentar durante el transcurso y progresión de la diabetes. Lo anterior permitirá actuar para intervenir terapéuticamente y considerar la frecuencia con que se presentan daños en la superficie anterior del ojo.



MARCO TEÓRICO

Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica de tipo crónico y de causas múltiples, caracterizadas por hiperglicemia, ocasionada por defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. En sus primeras etapas no produce síntomas y cuando se detecta tardíamente y no se trata adecuadamente ocasiona complicaciones de salud graves. La hiperglicemia crónica se asocia en el largo plazo a daño, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos especialmente de los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos; ocasionando por ejemplo infarto del corazón, ceguera por diversas causas, falla renal, amputación de las extremidades inferiores y muerte prematura.

La clasificación de la diabetes mellitus se basa fundamentalmente en su etiología y características fisiopatológicas, pero adicionalmente incluye la posibilidad de describir la etapa de su historia natural en la que se encuentra el individuo.

Se clasifica en: diabetes tipo 1 (DM1), diabetes tipo 2 (DM2) y diabetes gestacional (DMG).

En la DM1 se destruyen las células beta, causando la deficiencia absoluta de insulina. Sus primeras manifestaciones clínicas suelen ocurrir cerca de la pubertad, momento en el que la función se ha perdido en alto grado y la insulino terapia es necesario para que el paciente sobreviva. Sin embargo, existe una forma de presentación de lenta progresión que inicialmente puede no requerir insulina y tiende a manifestarse en etapas tempranas de la vida adulta. A este grupo pertenecen casos denominados por algunos como Diabetes Autoinmune Latente del Adulto (LADA). Recientemente se ha reportado una forma de diabetes tipo 1 que requiere insulina en forma transitoria y no está mediada por autoinmunidad. La etiología de la destrucción de las células beta es generalmente autoinmune pero existen casos de DM1 de origen idiopático, donde la medición de los anticuerpos conocidos da resultados negativos. Por tanto, cuando es posible medir anticuerpos tales como anti-GAD65, anticélulas de islotes (ICA), antitirosina fosfatasa (IA-2) y antiinsulina; su detección permite subdividir la DM1 en autoinmune e idiopática.

La DM2 se presenta en personas con grados variables de resistencia a la insulina pero se requiere también que exista una deficiencia en la producción de insulina que puede o no ser predominante. Ambos fenómenos deben estar presentes en algún momento para que se eleve la glucemia. Aunque no existen marcadores clínicos que indiquen con precisión cuál de los dos defectos primarios predomina en cada paciente, el exceso de peso sugiere la presencia de resistencia a la insulina mientras que la pérdida de peso sugiere una reducción progresiva en la producción de la hormona. Aunque este tipo de diabetes se presenta principalmente en el adulto, su frecuencia está aumentada en niños y adolescentes obesos.

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, de severidad variable, que inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo (Duran P, 2006).

La Asociación Americana de Diabetes y la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptaron una nueva clasificación de la DM:

Primaria:

**DM insulino dependiente (DMID) o tipo 1

**DM no insulino dependiente (DMNID) o tipo 2; se subdivide a su vez en:

- a) DMNID no asociada a la obesidad
- b) DMNID asociada a la obesidad
- c) Diabetes del Adulto de Aparición Juvenil (tipo MODY)

Secundaria:

- 1) Asociada a alteraciones endocrinas como: acromegalia, enfermedad de Cushing e hipertiroidismo
- 2) Asociadas a enfermedades pancreáticas (pancreatitis)
- 3) Hiperglicemia tóxica o inducida por fármacos: óxido de carbono, éter, morfina, acidosis, cafeína
- 4) Por anomalías en el receptor de la insulina
- 5) Síndromes genéticos
- 6) Diabetes gestacional: Intolerancia a la glucosa durante el embarazo

Actualmente se conoce, la existencia de predisposición genética y factores ambientales, ambos influyen en la respuesta autoinmune. El tipo de respuesta inmune es dependiente de células Th (Th1 o Th2) que se activan. En relación con el componente genético se han descrito alteraciones de diversos genes que dan lugar a un desarrollo clínico compatible con DM tipo 2 entre los que se consideran anomalías moleculares de la insulina, las diversas modalidades de MODY se encuentran localizadas en el cromosoma 20 (MODY1) y en el cromosoma 7 (MODY2) y cromosoma 12 (MODY3), así como la alteración de la enzima glucógeno sintetasa muscular.

En algunas investigaciones reportadas en el artículo (Acta Farm. Bonaerense 23 (2): 231-42 (2004)) se exponen diferentes fenómenos fisiológicos involucrados en la diabetes. Se muestran evidencias del incremento del daño oxidativo en la enfermedad. El estrés oxidativo está implicado en la patogénesis de las complicaciones diabéticas. Se describen mecanismos que están relacionados con los daños vasculares producto de la hiperglicemia inducida por la sobreproducción del anión superóxido por la cadena de transporte electrónico mitocondrial. Las investigaciones apuntan a que el estado *redox* celular puede estar jugando un papel central en la diabetes. De igual manera algunos eventos bioquímicos juegan un papel importante en las complicaciones de la enfermedad por ejemplo: Incremento en la vía del Polirol, activación de isoformas de la proteína quinasa C y el incremento en la vía de las hexosaminas. Los fenómenos autoinmunes participan, provocando la destrucción de las células del páncreas y además están involucradas ciertas proteínas que actúan como autoantígeno. La identificación de estos factores como involucrados en la enfermedad podría ser eficaz en la prevención del desarrollo y progresión de las complicaciones de la enfermedad (Dallen, 2004).

Etiopatogenia de la Diabetes Tipo 2:

El primer evento que conduce a esta Diabetes es una resistencia insulínica que lleva a un incremento de la síntesis y secreción insulina, e hiperinsulinismo compensatorio, capaz de mantener la homeostasia metabólica por años. Una vez que se pierde el equilibrio entre resistencia insulínica y secreción, se inicia la expresión bioquímica (intolerancia a la glucosa) y posteriormente la diabetes clínica. Los individuos con intolerancia a la glucosa y los diabéticos de corta evolución son hiperinsulinémicos y esta enfermedad es un componente frecuente en el llamado Síndrome de Resistencia a la Insulina o Síndrome

Metabólico. Otros componentes de este cuadro y relacionados con la insulina-resistencia y/o hiperinsulinemia son la hipertensión arterial, dislipidemias, obesidad toraco-abdominal (visceral), gota, aumento de factores protrombóticos, defectos de la fibrinólisis y aterosclerosis. Por ello, estos sujetos tienen aumentado su riesgo cardiovascular. La obesidad y el sedentarismo son factores que acentúan la insulina-resistencia. La obesidad predominantemente visceral, a través de una mayor secreción de ácidos grasos libres y de adipocitoquinas (factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 1 y 6) y disminución de adiponectina, induce resistencia insulínica. Si coexiste con una resistencia genética, produce una mayor exigencia al páncreas y explica la mayor precocidad en la aparición de DM tipo 2 que se observa incluso en niños.

Para que se inicie la enfermedad debe asociarse a la insulina-resistencia un defecto en las células beta. Se han postulado varias hipótesis: agotamiento de la capacidad de secreción de insulina en función del tiempo, coexistencia de un defecto genético que interfiere con la síntesis y secreción de insulina, interferencia de la secreción de insulina por efecto de fármacos e incluso por el incremento relativo de los niveles de glucosa y ácidos grasos en la sangre (glucolipototoxicidad).

La Diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva en que a medida que transcurren los años su control metabólico va empeorando producto de la resistencia a la insulina y a mayor deterioro de su secreción.

Complicaciones generales en la Diabetes Mellitus

Cuando la glucosa en sangre es demasiado elevada, la diabetes puede provocar diversas complicaciones en diferentes órganos o sistemas; por ejemplo el daño en el sistema nervioso de todo el cuerpo ocasiona neuropatías. Pueden producirse problemas con la digestión y la orina, además de otras funciones, pero las zonas más comúnmente afectadas son las extremidades, particularmente los pies. Los daños en los nervios de estas zonas se denominan neuropatía periférica, y puede conducir al dolor, hormigueo y pérdida de sensibilidad. La pérdida de sensibilidad es particularmente importante, ya que puede permitir que las lesiones pasen desapercibidas, dando lugar a infecciones graves y úlceras, enfermedad del pie diabético y amputaciones mayores (Diabetes F. I., Atlas de la

diabetes, 2013). La neuropatía es un estado clínico que se caracteriza por disfunción o alteración motora del sistema nervioso, central o periférico, que aparece en estadios tardíos de la diabetes asociados generalmente con la micro y macroangiopatías diabéticas. La etiología y patogenia de la neuropatía diabética es multifactorial, aunque las más importantes son la vascular y la metabólica. (Dallen, 2004).

El sistema circulatorio también se ve afectado, puede presentar daños en vasos de menor calibre (microvascular), manifestándose a nivel ocular como retinopatía, en el riñón ocasiona nefropatía y en el sistema nervioso ocasiona la neuropatía. A nivel de grandes vasos (macroangiopatía) se asocia con arterioesclerosis.

Estudios recientes han reportado que el estrés oxidativo contribuye significativamente a la progresión de la diabetes y sus complicaciones, provocando daño potencial del tejido. Por ejemplo, la peroxidación lipídica se asocia al desarrollo de arterioesclerosis. El incremento en el número de grupos carbonilo en proteínas ha sido referido en el humor vítreo de pacientes diabéticos. El daño a proteínas afecta la función de receptores, enzimas, proteínas transportadoras y otras biomoléculas incluyendo no solo enzimas del sistema de defensa antioxidantes sino también a enzimas reparadoras. La hiperglucemia disminuye la producción de factores tróficos para las células endoteliales y neuronales que conlleva a edema e isquemia, entre otros eventos lesivos, conduciendo a un metabolismo anaeróbico (Torre).

Complicaciones oculares

Algunas de las complicaciones que presenta el paciente diabético, están relacionadas con el globo ocular y también puede ser llamada Oftalmopatía diabética. La oftalmopatía diabética es el grupo de manifestaciones oculares secundarias a la diabetes. De todas ellas las más importantes, son la retinopatía y maculopatía diabéticas, aunque existen otras entidades que aparecen con una frecuencia mayor en esta población. Entre estas últimas se encuentran la neuropatía óptica diabética, cataratas, glaucoma y alteraciones corneales.

1 Retinopatía diabética

En las primeras fases de la enfermedad se han descrito alteraciones hemodinámicas (aumento del flujo sanguíneo retiniano). Le siguen cambios estructurales (pérdida de pericitos murales, el engrosamiento de la membrana basal, la pérdida de células endoteliales). Estos cambios son muy complejos, y salvo el engrosamiento de la membrana basal capilar, observado en distintos órganos del diabético, el resto son característicos de la retina, no encontrándose en otras partes del organismo. Se han invocado distintas teorías para explicar este fenómeno, aunque el mecanismo exacto por el que se produce sigue siendo desconocido. Todos estos cambios llevan a la aparición de microaneurismas, que si bien se presentan en otros procesos retinianos, nunca lo hacen con tanta profusión como en la diabetes. Estas anomalías microvasculares producen escape de plasma, hemorragias y derivación vascular. La aparición de neovascularización se ha relacionado con la hipoxia tisular secundaria a una mala irrigación así como a la proliferación de diversos factores estimuladores e inhibidores liberados por la retina hipóxica, el endotelio vascular, los pericitos y el epitelio pigmentario de la retina. De estos factores, los factores de crecimiento fibroblásticos A y B, y los factores de crecimiento insulínicos son importantes moléculas estimuladoras.

2 Neuropatía óptica

Por medio de estudios electrooculográficos y de potenciales evocados se ha encontrado que un número importante de pacientes diabéticos sin retinopatía presentan algún grado de neuropatía óptica subclínica. Además, es más frecuente encontrar en estos pacientes neuritis ópticas isquémicas anteriores (NOIA), similares a las observadas en pacientes no diabéticos. Finalmente, también tienen una frecuencia elevada de presentación de lo que se llama papiledema diabético, que se caracteriza por edema agudo de papila, sin la palidez característica de la NOIA. Es bilateral en la mitad de los casos y no suele presentar un defecto pupilar aferente. Se suele asociar a edema macular, que es el causante de la mala recuperación de agudeza visual que se observa en estos pacientes.

3 Catarata

El riesgo de formación de catarata es de 2 a 4 veces mayor en pacientes diabéticos frente a no diabéticos, y puede ser de 15 a 25 veces mayor en diabéticos menores de 40 años. En lo que respecta a su manejo y cirugía cabe señalar que son similares a los del

paciente no diabético, mientras que el pronóstico y las complicaciones se verán afectados por el estado de su retinopatía.

4 Glaucoma

Además del glaucoma neovascular, tradicionalmente relacionado con la retinopatía proliferativa, se ha encontrado, como dato significativo, que existe una susceptibilidad aumentada para la aparición de glaucoma crónico de ángulo abierto, o simplemente para una subida de la presión intraocular (PIO) tras una administración prolongada de corticoides en pacientes diabéticos frente a la observada en pacientes no diabéticos. Además de esta susceptibilidad, se ha encontrado una mayor pérdida de campo visual asociado a PIO elevada en pacientes diabéticos que la que presentaron pacientes no diabéticos con PIO elevada.

5 Hipostesia corneal

La sensibilidad corneal se halla reducida en relación tanto con la duración de la enfermedad como con la severidad de la retinopatía. Además presentan una mayor incidencia de erosiones corneales por una alteración en la adhesión del epitelio corneal a su membrana basal. Posiblemente la hiperglucemia y la aldosa reductasa juegan un papel en este segundo fenómeno, ya que los inhibidores de esta enzima aceleran la curación de las erosiones corneales en los pacientes diabéticos. (López, d. I.).

Los pacientes con inflamación ocular crónica debida al ojo seco parecen quejarse menos de molestias oculares de lo que sería de esperar por la exploración clínica. Esto podría estar relacionado con una hipoestesia de la superficie ocular inducida por la inflamación (JD, 2004 Dic).

Elementos de la Superficie Ocular Implicados en la Diabetes Mellitus

Córnea

La córnea es una estructura rica en terminaciones nerviosas sensitivas, provenientes del nervio trigémino, desde el estroma se dirigen hacia el epitelio corneal de forma radial hasta la zona central, donde dan lugar a ramas que inervan el estroma, atravesando posteriormente la membrana de *Bowman* y así formando un plexo epitelial sub basal que

inerva las células basales y finaliza en las capas superficiales. La mayor parte de los receptores en la córnea son nociceptores cuya estimulación da lugar a la percepción del dolor. Algunas fibras responden a estímulos térmicos, mecánicos y químicos. Cuando estos nervios se estimulan por abrasión corneal, úlceras o queratopatía ampollar, se produce un dolor intenso. Estos nervios también desempeñan una función trófica. Los pacientes con denervación sensitiva de la córnea por ejemplo en la neuropatía diabética, muestran una incidencia elevada de erosiones y ulceraciones epiteliales denominadas úlceras neurotróficas. Estas complicaciones pueden deberse en parte a la pérdida de sensibilidad frente a los cuerpos extraños, lo que causa lesión mecánica en cornea.

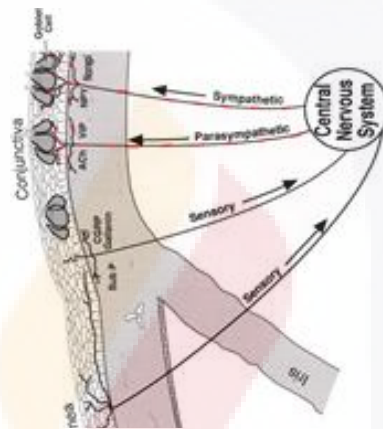


Imagen 2. Distribución de terminaciones nerviosas en la superficie ocular (Modified from Kessler TL, Mercer HJ, Zieske JD, et al: Stimulation of goblet cell mucous secretion by activation of nerves in rat conjunctiva. *Curr Eye Res* 14:985–992, 1995.) (Dartt DA, 2006)

En la córnea se sabe que el epitelio mantiene uniones intercelulares (*desmosomas*, *zonula ocludens*, entre otros) y a su vez las células profundas con la membrana basal mediante *hemidesmosomas*. En el caso de los pacientes diabéticos se presenta una reduplicación de la membrana basal, que se acompaña de un incremento en la incidencia de erosiones epiteliales y se debe a una alteración de las uniones entre las células epiteliales a causa de la escasa profundidad de penetración de las fibrillas de anclaje que atraviesan la membrana basal engrosada hacia el estroma. En el caso del endotelio, que se caracteriza por ausencia de mitosis, se ha encontrado que en los pacientes con diabetes tipo 2 con 10 o más años de evolución, no disminuye la densidad celular, pero, se encuentran modificaciones en la morfología celular, el coeficiente de variación está

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

aumentado y el porcentaje de células hexagonales disminuye hasta en un 50%; lo anterior se relaciona con modificaciones del metabolismo celular (Kaufman 2003).

Película lagrimal

Las lágrimas son el producto de las glándulas lagrimales primarias y secundarias. En las glándulas lagrimales primarias se encuentra la glándula lagrimal principal, localizada en la fosa lagrimal, en la región superolateral de cada orbita, irrigada por la arteria lagrimal y drenada por la vena lagrimal. Esta inervada por distintos tipos de fibras; sensitivas originadas en el ganglio de *Gasser* el nervio lagrimal, parasimpáticas que parten del núcleo salival o lagrimal del VII nervio craneal, y otras son simpáticas con origen en el centro cilioespinal de *Budge*. Las glándulas accesorias que corresponden a las glándulas de *Wolfring* tienen sus acinos localizados en la periferia de los tarsos y en los fondos de saco y las glándulas de *Krause*, que tienen sus acinos en el tejido conjuntivo subconjuntival de los fondos de saco superior e inferior; ambas elaboran secreción acuosa.

Las glándulas lagrimales secundarias incluyen a las glándulas *goblet* también llamadas células caliciformes y tienen una secreción mucosa; dentro de este grupo se encuentran las glándulas de *Manz*, localizadas en la conjuntiva perilimbar, y las *Criptas de Henle*, similares a las células *goblet*. Otras glándulas secundarias son las de *Meibomio*, localizadas en el espesor de los párpados, de forma paralela en hileras, perpendiculares al borde libre de los párpados; su orificio de secreción se abre en la parte posterior del borde libre. Las glándulas de *Zeiss* son sebáceas y su orificio de secreción se sitúa en la base de las pestañas.

Cada una de estas glándulas se encarga de elaborar los distintos estratos que componen la película lagrimal precorneal. En condiciones normales tiene un espesor total de aproximadamente $7 \mu m$ y se compone de 3 capas: mucosa (interna), acuosa (media) y lipídica (en la superficie)

La capa mucosa representa el 0.7% del espesor total de la película lagrimal. Consta de glicoproteínas secretadas por las células caliciformes en la conjuntiva. La capa acuosa

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

aporta el 98% del espesor de la película lagrimal. Es secretada por la glándula lagrimal principal y las accesorias. Como su nombre lo indica, consta de un 98,2% de agua y el resto lo componen elementos inorgánicos y gases. Su función es intercambiar materiales a través de la superficie corneal y brindar protección a la córnea. La capa lipídica representa el 1,5% del espesor total de la película lagrimal. Esta capa es producida principalmente por las glándulas de *Meibomio* y en menor medida por las glándulas de *Zeiss*. Su importancia radica en la separación de la película lagrimal del medio externo, retrasando la evaporación de la capa acuosa y proporcionando estabilidad a la lágrima.

Funciones de la película lagrimal

Las lágrimas cubren la córnea, la conjuntiva y los fondos de saco de forma permanente, y forman una barrera entre el epitelio cornealconjuntival y el medio externo. Tiene cinco funciones principales: nutrición, humedad, antisepsia, limpieza y óptica. Es decir, la lagrimal dirige el intercambio de gases y nutrientes entre el ambiente externo y el epitelio, además de mantener la córnea humectada, mejorar su capacidad óptica y protegerla contra cuerpos extraños y microorganismos.

El fluido secretado por la glándula lagrimal principal es una solución de iones y proteínas producidas por dos tipos celulares principales:

Células plasmáticas del sistema inmune. Se hallan en los espacios intersticiales de las glándulas, las cuales migran hacia los órganos linfoides. Estas células secretan inmunoglobulina A, importante para proteger de infecciones la superficie ocular.

Células acinares. Sintetizan y secretan proteínas específicas de la lagrimal para secretar agua y transportar la IgA secretada por las células plasmáticas desde el compartimento intersticial hasta el lumen de la glándula. Las proteínas específicas de la lagrimal en mayores concentraciones incluyen la lactoferrina (prealbumina específica de la lagrimal) y lisozima; mientras que las encontradas en menores concentraciones son amilasa, peroxidasa, activador de plasminógeno, prolactina, factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor transformante de crecimiento β (TGF- β), endotelina -1 y retinol. De modo específico, se cree que los factores de crecimiento, TGF, EGF y endotelina-1, están

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

vinculados con el proceso de curación de heridas en respuesta a la abrasión corneal o la ulceración. La osmolaridad de la película lagrimal es de aproximadamente 300 mOsm, pues contiene electrolitos tales como sodio (Na^+ 128,7 mM), potasio (K^+ 17 mM), cloro (Cl^- 141,3 mM) y bicarbonato (HCO_3^- 12,4 mM). A mayor potasio y cloro, mas movimiento de agua a través del epitelio hacia el lumen de la glándula. Uno de los productos que secreta la glándula lagrimal principal al lumen de la misma en mayor cantidad es el agua, la cual se mezcla con los productos anunciados anteriormente. Este movimiento de agua depende del movimiento de iones de las células acinares hacia el lumen. (Aparicio Orozco, 2013).

Las funciones de las glándulas de *Meibomio* sobre la película lagrimal están reguladas por productos metabólicos y hormonales como andrógenos, estrógenos, progestágenos, ácido retinoico, factores de crecimiento y, según algunos autores, neurotransmisores. (Nichols KK, 2011).

La composición de la lágrima cambia constantemente en respuesta a los estímulos que recibe la unidad funcional lagrimal. Durante un proceso inflamatorio se rompe el componente aferente y se produce una alteración de la secreción lagrimal, disminución en la producción de mucina y presencia de mediadores inflamatorios, lo que hace tener una lágrima inestable. Esto provoca enfermedad en la superficie ocular con fenómenos de muerte celular programada o apoptosis y molestias oculares como dolor crónico. Las citoquinas pro inflamatorias como la IL1 estimulan la síntesis de colagenasas que aumentan y perpetúan la inflamación.

Proceso neurológico

El epitelio corneal y conjuntival están en continuidad con el epitelio acinar de las glándulas principales, accesorias y de *Meibomio*, esto más algunos otros rasgos ha sido denominados Sistema de Superficie Ocular (propuesto en 1998 por Stern). Actualmente se reconoce que la superficie ocular, la glándula lagrimal principal, el mecanismo de parpadeo que distribuye la lagrima, los nervios sensoriales y motores que inervan estas estructuras y los circuitos reflejos neurales interconectados, la unidad funcional, cuyas partes actúan conjuntamente y no aislada, a este sistema se le conoce como “Unidad

Funcional Lagrimal” (UFL). De acuerdo a este modelo la producción acuosa desde la glándula lagrimal es en gran parte debida a un reflejo que se inicia por un estímulo subconsciente de la superficie ocular y de la mucosa nasal. Ésta estimulación inicia una señal sensorial aferente desde la conjuntiva y la córnea que viaja a través del nervio trigémino hasta el sistema nervioso central. Las fibras sensoriales del trigémino que provienen desde la superficie ocular corren al núcleo salival desde donde pasan a fibras eferentes que estimulan a las células de la glándula lagrimal para producir su secreción. (Mayorga, 2009) (Imagen 2).

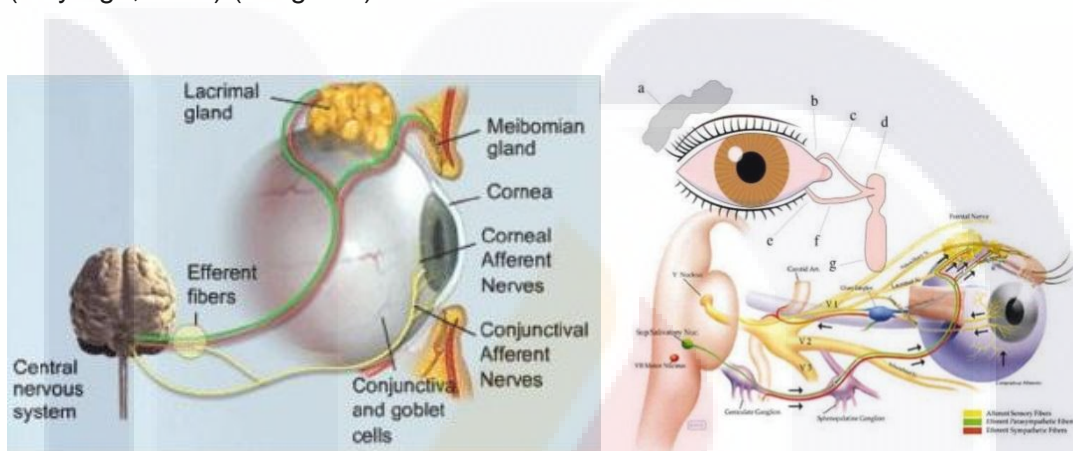


Imagen 3. Representación de la vía aferente para el reflejo corneal y conjuntival (V par craneal) y la vía eferente correspondiente a las fibras parasimpáticas del nervio facial, responsables de la estimulación de la glándula lagrimal, para la respuesta refleja (Perry H.D, 2008. Am J Manag Care. 2008; 14:S79-S87)

Se sabe que la córnea es una estructura rica en terminaciones nerviosas, inervada por ramas del nervio nasociliar, proveniente de V1, la división oftálmica del nervio trigémino. Los nervios sensitivos tienen un papel importante en el mantenimiento de la integridad anatómica y funcionalidad de la córnea, especialmente del epitelio. Los nervios entran en la periferia corneal de manera radial y pierden su capa de mielina cerca del limbo esclerocorneal. La mayoría de las fibras nerviosas corneales están situadas en el tercio anterior del estroma y con el tiempo giran 90 grados para encajar entre las células del epitelio superficial, muy cerca de la superficie corneal. Los nociceptores corneales tienen sus cuerpos celulares primarios en el ganglio trigémino y su primera sinapsis en el subnúcleo trigémino al subnúcleo caudal (Vi/Vc), y en la zona de transición del subnúcleo caudal al cervical superior (Vc/C1-2). Los axones de segundo orden se originan en el complejo nuclear trigémino de la raíz descendente o espinal, conectando hacia arriba con las vías espinotalámicas contralaterales y forman una sinapsis en el tálamo.

Posteriormente, las neuronas de tercer orden transmiten información a los centros supra espinales, incluyendo regiones subcorticales y el córtex somatosensorial. También existen vías moduladoras descendentes, que tienen su origen en diferentes áreas del sistema nervioso central, el cual modula las señales entrantes de dolor y, por lo tanto, la percepción del dolor (Imagen 4). Se espera que el daño del nervio corneal altere estas vías ascendentes y descendentes, representando así el sustrato del dolor crónico. (Levitt A.E., 2015)

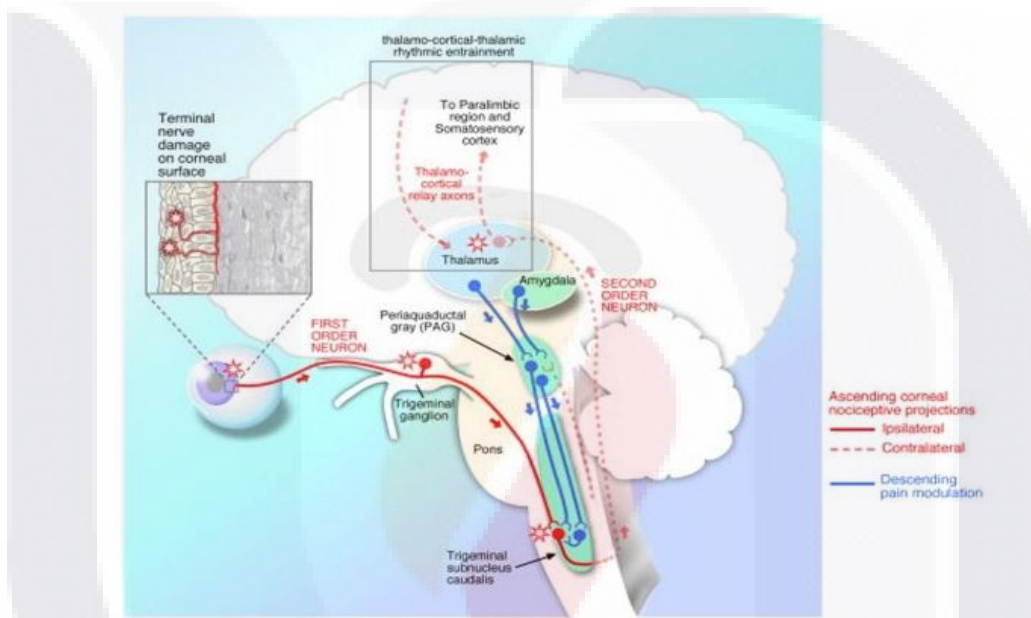


Imagen 4. Trayectoria de la inervación sensitiva de la córnea, señalando la extensión de las neuronas de primero, segundo y tercer orden; así como distribución ipsilateral y contralateral a lo largo de la vía aferente (Levitt A.E., 2015).

La pérdida de inervación sensitiva ocasiona disminución en la vitalidad, metabolismo y mitosis celular y por consecuencia daño epitelial. En diversos estudios se ha demostrado la depleción de la sustancia P y acetilcolina después de la lesión de los nervios sensitivos. In vitro algunos autores señalan que la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la acetilcolina inducen la proliferación epitelial. También han encontrado en estudios recientes la presencia del factor de crecimiento neuronal (NGF) en la patogénesis neurotrófica de la córnea, se le ha relacionado a efectos tróficos y diferenciadores en las neuronas simpáticas y sensitivas. Induce la recuperación de neuronas sensitivas y la producción de acetilcolina en el sistema nervioso central y de sustancia P en el sistema nervioso periférico. En estudios más recientes se le atribuye un papel importante en el

equilibrio entre la inervación sensitiva y simpática mediante la modulación de sus funciones. En resumen la lesión de nervios sensitivos induce importantes cambios en los niveles de neurotransmisores que conducen a un trastorno en la vitalidad de las células epiteliales, clínicamente representadas por el desarrollo de defectos epiteliales recurrentes y persistentes (Sgrulletta, 2004).

Los nervios corneales poseen también una importante función trófica. Los individuos con denervación sensorial de la córnea por lesión del Ganglio de Gasser o de la rama oftálmica del V par craneal asociado a diferentes enfermedades, entre ella la Diabetes, presentan una elevada incidencia de erosiones epiteliales espontáneas neurotróficas. La lesión experimental del ganglio del trigémino produce en la córnea del conejo un aumento en la permeabilidad epitelial, una menor adhesión celular epitelial, un deterioro en la capacidad de reepitelización, un descenso en la capacidad de migración de las células epiteliales y una disminución del número de mitosis en dichas células.

La inervación adrenérgica de la córnea, cuyos axones provienen del ganglio cervical superior, modula procesos metabólicos en las células epiteliales y por tanto, podría jugar un papel importante en su trofismo del mismo modo que lo hace la inervación somatosensorial (Javaloy).

Los cambios que se presentan por la evolución de la enfermedad, ocasionan que los pacientes manifiestan síntomas de ojo seco como sensación de cuerpo extraño, sequedad ocular y visión borrosa. La causa de este padecimiento podría deberse a una anormal secreción lagrimal, a la neuropatía, o a disfunción metabólica.

Síndrome de ojo seco

El síndrome de ojo seco (SOS) es hoy en día, una afección frecuente, se puede presentar en hombres y mujeres, siendo más común en estas últimas y aumentando su incidencia con la edad, y con un impacto importante en la productividad laboral. Un grupo de trabajo (*Dry Eye WorkShop DEWS*) define el ojo seco como una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular, que ocasiona inestabilidad lagrimal, molestias oculares y alteraciones visuales.

La afectación de la lágrima puede ocasionar daños de la córnea y del epitelio conjuntival, manifestándose con incomodidad asociada al ojo seco. Usualmente, muchos de los problemas del SOS son debidos a la inestabilidad lagrimal por una descomposición de su organización. El SOS se puede desarrollar en las fases siguientes: -- Pérdida de agua de la película lagrimal, con su respectivo aumento de la osmolaridad. -- Reducción de la densidad de las células caliciformes. -- Incremento de la desepitelización corneal. -- Desecación de la interfase córnea-lágrima.

Mecanismos responsables del ojo seco

Los elementos de la superficie ocular tienen una estrecha relación entre sí para alcanzar la homeóstasis, y de esta manera mantener las condiciones de equilibrio, lo que conlleva a establecer que realmente existe una verdadera unidad anatómica funcional de la lágrima y el epitelio corneal. Para que la película lagrimal cumpla con sus funciones es necesario que las capas y sus componentes estén íntegras y en constante equilibrio. El elemento principal que conduce al SOS es la hiperosmolaridad, ya que se produce por el aumento de la osmolaridad ocasionada una mayor evaporación de la capa acuosa, lo que ocasiona incremento en la concentración de iones, y por consiguiente flujo de agua desde las células epiteliales corneales hacia la lágrima, produciendo la destrucción de la superficie ocular y desencadenando eventos inflamatorios en el epitelio que lo llevan a muerte celular. Como consecuencia, surgen los signos y síntomas específicos.

Esta hipertonicidad ocasiona desepitelización corneal, disminución de la densidad citoplasmática y acumulación de mucina debido a la alteración osmótica de las células caliciformes. Este fenómeno es evidente entre los 15 a 30 días después del cambio en la osmolaridad lagrimal. El incremento del movimiento osmótico entre la película lagrimal y la superficie ocular, además de lo anterior, se extrae agua desde las células del epitelio. Esto rompe las uniones celulares, aumentando su descamación, y esto a su vez, ocasiona la disminución de la función de barrera epitelial.

La inestabilidad lagrimal se asocia a la rotura de esta película antes del parpadeo, con lo que causa desecaciones locales que alteran la superficie ocular, el *glucocálix* y la mucina. La mucina y los lípidos, son el principal lubricante palpebral y se encargan de atrapar cuerpos extraños para expulsarlos del ojo. Una pérdida de esta secreción conlleva una

disminución de la humectabilidad. Para que se den las condiciones de humectabilidad la superficie ocular necesita que la tensión superficial disminuya (Marcellán, 2010).

Pruebas para diagnóstico

■ Schirmer, demuestra una disminución en la producción acuosa de la lágrima consiste en la colocación en el fondo de saco conjuntival de una fina tira de papel y ante ese cuerpo extraño ver la capacidad de producción de lágrima del paciente. Schirmer I es sin anestesia, sería patológico si el humedecimiento de la tira de papel introducida en el fondo del saco conjuntival es inferior a 12 mm después de 5 minutos. Schirmer II: con anestesia, sería patológico un humedecimiento inferior a 5 mm, después de 5 minutos.

■ El tiempo de ruptura de la película lagrimal. Estudia la inestabilidad de la película lagrimal. En la técnica invasiva se determina el tiempo en segundos que tarda en aparecer el primer rompimiento (mancha oscura) después de un parpadeo completo, previa instalación de fluoresceína. La técnica no invasiva esta basada en principios de interferometría. Se puede utilizar la imagen reflejada de las miras del queratómetro sobre la córnea o el *Tearscope*, se indica al paciente que parpadee una vez y se cronometra el tiempo que toma en aparecer una discontinuidad en la película lagrimal. En el margen del párpado inferior existe un reservorio de lágrimas, el cual es esparcido por el párpado superior. Esta acción hace que la lágrima se distribuya a través de la superficie ocular con cada parpadeo. El espesor de la película lagrimal depende de la evaporación de las lágrimas, del coeficiente de difusión de los distintos componentes a través de la córnea y del volumen lagrimal; la altura del prisma lagrimal es análoga al volumen lagrimal. Se considera patológica la aparición de soluciones de continuidad en la película lagrimal tras instilar fluoresceína si no han pasado todavía 10 segundos de tiempo tras el último parpadeo. (Duran P, 2006)

■ Tinciones determina lesión ya sea conjuntival o corneal, las más utilizados son la fluoresceína que tiñe aquellas zonas desprovistas de epitelio corneal (apareciendo la típica imagen de queratitis *punctata*) y el rosa de Bengala que tiñe aquellas zonas de conjuntiva o de córnea que no presentan la capa mucosa de la lágrima. Este último es la prueba más específica de la queratoconjuntivitis *sicca*. La tinción con verde de lisamina tiñe las células epiteliales muertas, degeneradas o sin capa protectora de mucina, no tiñe

las células sanas, esta tinción es superior a la tinción con fluoresceína cuando hay un mayor grado de compromiso de la superficie ocular es decir, la cantidad de células muertas es más alta que la de células dañadas.

■ Prueba de Ferning, La cristalización de la película lagrimal es un fenómeno que depende de la composición proteica, lipídica y mucosa que bajo la forma de fibrillas y filamentos se encuentran disueltos en la misma. La prueba consiste en obtener lágrimas del menisco lagrimal mediante una pipeta y colocarla en un portaobjetos, dejarla secar a temperatura ambiente durante unos 10 minutos y observar posteriormente la muestra mediante microscopía de contraste de fases. Según Rolando existen 4 tipos de cristalización que son:

Tipo I: Arborizaciones uniformes a modo de "helecho" sin espacio entre las hojas, con un tronco rígido y ramas perpendiculares al mismo ocupando todo el campo de visualización.

Tipo II: Semejante al anterior pero con hojas más pequeñas, menos ramificadas y con espacios libres entre ellas.

Tipo III: La cristalización en "helecho" va desapareciendo, y sólo se la encuentra parcialmente por sectores, con hojas muy pequeñas y escasas arborizaciones. Se observan cristales dispersos informes y grandes espacios libres.

Tipo IV: Desaparece la cristalización a modo de "helecho" y aparecen estructuras amorfas dispersas.

En la mayoría de los individuos sanos los tipos de cristalización más frecuentes son los tipos I y II; mientras que en los pacientes con ojo seco los tipos más frecuentes son los III y IV.

Este test tiene muy poca utilidad práctica, pues para diagnosticar una queratoconjuntivitis seca o para valorar la estabilidad de la película lagrimal hay procedimientos más sencillos

■ Cuestionario de *McMonnies*, evalúa el ojo seco de acuerdo a la puntuación obtenida sobre 14 preguntas relacionadas con la edad, sexo, uso de lentes de contacto, presencia de síntomas, uso de medicamentos, enfermedad autoinmune, etcétera. De acuerdo a la puntuación obtenida se clasifica a los pacientes como sin diagnóstico de ojo seco, ojo seco marginal y ojo seco severo. El cuestionario tiene un 98% de sensibilidad y 97% de especificidad.

ANTECEDENTES

Algunos estudios han demostrado que muchos pacientes diabéticos cursan con inestabilidad lagrimal y signos de metaplasia escamosa conjuntival independientemente del tipo de diabetes (Figueroa-Ortiza, 2011).

Manaviat en un estudio aleatorizado realizado en 199 pacientes diabéticos tipo 2, publica una incidencia del 54.3% de ojo seco. Utiliza como criterio diagnóstico que una de las pruebas, *Schirmer* o *BUT*, sea patológica. El 51,5% mostraban una prueba de *Schirmer* normal, frente al 48,85% se encontraba patológica.

Respecto a la prueba de rotura de la película lagrimal (*BUT*) la encontraron disminuida en algunos pacientes diabéticos. Los valores de esta prueba son inferiores en los que cursan con retinopatía diabética proliferante respecto a aquellos con retinopatía diabética no proliferante. El 32,56% de los ojos presentaron un tiempo de rotura inferior a 10 segundos. Sin embargo, en este estudio, sólo un 19% de los pacientes presentaban una prueba de *Schirmer* y *BUT* patológicas (Figueroa-Ortiza, 2011).

La metaplasia escamosa conjuntival es más frecuente en pacientes diabéticos. La densidad por mm² de células caliciformes es un reflejo del estado de la superficie ocular. La pérdida de células mucinosas es un signo de metaplasia escamosa. Las células epiteliales se hacen más grandes y poligonales y la relación cario-citoplasmática aumenta. Los mecanismos que producen estos cambios morfológicos en la superficie ocular durante el curso de la enfermedad diabética no están claros. Dogru y Yoon describen un incremento del grado de metaplasia escamosa y una disminución de la densidad de células caliciformes en la conjuntiva de los pacientes diabéticos. El grado de metaplasia se relacionaba directamente con la presencia de retinopatía, pero no con la duración de la diabetes. (Figueroa-Ortiza, 2011).

Dogru (2003) afirma que los pacientes diabéticos tipo 2 con neuropatía periférica y mal control metabólico presentan una prueba de *Schirmer* y *BUT* claramente patológicos. Estos resultados son similares a los obtenidos por Yu L (Yu L, 2008) (17) en una serie de 133 pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía, en donde describe valores inferiores de

esta prueba en los ojos con retinopatía diabética proliferante respecto a aquellos que cursan con retinopatía diabética no proliferativa (Figueroa-Ortiza, 2011).

Li B, Sheng M et al., realizaron un estudio para demostrar que la Diabetes mellitus está asociada al síndrome de ojo seco, examinando y comparando el proteoma de la película lagrimal en pacientes diabéticos tipo 2 con y sin síndrome de ojo seco. Demostraron que el Síndrome de ojo seco en pacientes diabéticos se asocia con la expresión de proteínas de la lagrimal, relacionadas con apoptosis como annexin A1 y proteínas relacionadas con la inmunidad y la inflamación, incluyendo la elastasa 2 y *clusterin*, y las relacionadas con glucometabolismo, como apolipoproteína A II. Estos resultados podrían llevar a la identificación de nuevos caminos para la orientación terapéutica y nuevos marcadores de diagnóstico. (Li B, 2014).

Pritchard N, Edwards K, et al., realizaron un estudio sobre la sensibilidad corneal como marcador oftálmico de la neuropatía diabética. Se incluyeron pacientes con diabetes tipo 2, sin antecedentes de enfermedades oculares, trauma o cirugía y sin antecedentes de enfermedad sistémica que puede afectar la córnea. Encontraron que el estesiómetro corneal de No contacto, es una prueba sensible para el diagnóstico de la neuropatía diabética y pueden servir como un marcador sustituto útil para diabéticos. (Pritchard N, 2010).

La secreción lagrimal durante la vigilia se debe a la información sensorial del trigémino proveniente de los conductos nasolagrimal y el ojo. Cuando los ojos se abren, se incrementa el impulso sensorial reflejo que proviene de la superficie ocular expuesta. En el bloqueo sensorial reflejo, este impulso sensorial se ve disminuido y se favorece la aparición de ojo seco de las siguientes maneras: al disminuir la secreción lagrimal inducida por el reflejo o al reducir la frecuencia del parpadeo, lo que incrementa la pérdida evaporativa. La diabetes se ha identificado como un factor de riesgo de ojo seco, puesto que hay una reducción en el lagrimeo reflejo en pacientes insulino dependientes con un control glicémico deficiente. Esta asociación puede deberse a la neuropatía sensorial o a cambios microvasculares en la glándula lagrimal (Aparicio J, 2013).

Los nervios corneales son funcionalmente heterogéneos y responden a estímulos como la fuerza mecánica, el frío, las temperaturas extremas o los irritantes químicos. Dependiendo

del tipo de estimulación, las fibras sensoriales hacen evocar diferentes sensaciones como el dolor agudo o la irritación mantenida.

La sensibilidad corneal se mide tradicionalmente con el estesiómetro de *Cochet-Bonnet*, pero ya hay prototipos de estesiómetros de gas como el *Belmonte Ocular Pain Meter* (BOPM) que se puede consultar en (www.deriva.es). Puede estudiar repuestas de la córnea a diferentes estímulos (térmico, presión y químico).

En cuanto a otros componentes de la superficie ocular como las glándulas de *Meibomio*, la conjuntiva y las células caliciformes tienen inervación parasimpática y simpática con receptores específicos como los muscarínicos M3 en las células caliciformes y M2 y M1 en la conjuntiva. Así mismo se han detectado receptores adrenérgicos a y b y diversos neurotransmisores (péptido intestinal vasoactivo, sustancia P (SP) etc., que abren futuras posibilidades de neuromodulación farmacológica de la superficie ocular de especial importancia en los grupos de ojo seco donde en la etiopatogenia predomina una alteración de la inervación (ojo seco relacionado con la edad, ojo seco neurotrófico). Tras una herida corneal o un corte con bisturí o microqueratomo las terminaciones nerviosas se excitan y liberan neuropéptidos como la sustancia P o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), que provocan la inflamación neurogénica. Las terminaciones nerviosas destruidas empiezan a regenerarse inmediatamente y forman microneuromas. Estos presentan respuestas anormales y descargas espontáneas debido a una alteración de las proteínas de los canales de iones en el soma y en las terminaciones nerviosas. Además, hacen sensibles a las terminaciones nerviosas a mediadores locales de inflamación como las prostaglandinas o la bradiquinina. Esta excitabilidad alterada es el origen de la reducción del umbral de sensibilidad, de las respuestas a nuevos estímulos o de respuestas neurales sin estímulo aparente. (Merayo).

En otro estudio encontraron que las lesiones epiteliales corneales pueden encontrarse en aproximadamente la mitad de los pacientes asintomáticos con diabetes mellitus. Estas lesiones son transitorias y clínicamente se asemejan a la queratopatía vista en la queratoconjuntivitis estafilocócica. La neuropatía periférica diabética está relacionada con la presencia de queratopatía diabética. La severidad

de la queratopatía se relaciona directamente con el grado de disminución de la sensibilidad periférica. Otros predictores de queratopatía fueron: tiempo de ruptura lagrimal disminuido. En conclusión, las lesiones epiteliales asintomáticas en la córnea diabética no traumatizada pueden ocurrir como una manifestación de la polineuropatía generalizada y probablemente representan una forma específica de neuropatía corneal. (Schultz, 1983).

En otro estudio refieren que la queratopatía es una complicación ocular bien descrita de la diabetes. Específicamente, los pacientes corren mayor riesgo de desarrollar varias complicaciones corneales incluyendo erosiones corneales recurrentes, queratitis punteada superficial, daño endotelial de la córnea y defectos epiteliales persistentes. Además, la queratopatía que presentan los pacientes diabéticos tiende a ser más severa. Estas complicaciones corneales han sido asociadas a mala adherencia entre las células epiteliales y su membrana basal, anomalías de la secreción y sensibilidad corneal disminuida.

De hecho, la disminución de la sensibilidad corneal en pacientes diabéticos se cree puede ser un síntoma de la polineuropatía generalizada que se produce en estos pacientes. De acuerdo con la idea de que la disminución de la sensibilidad corneal está relacionada con la gravedad de su diabetes, pacientes con este síntoma presentan retinopatía severa y con una evolución más avanzada de la enfermedad. (Skarbez, 2010).

Los diabéticos podrían sufrir anomalías lagrimales resultando molestia ocular, como ardor y sensación de cuerpo extraño. Todos los componentes de la película lagrimal están alterados, resultando anomalías en el tiempo de ruptura de la lagrimal. Tinción con fluoresceína, prueba de *Schirmer*, y rosa de bengala o verde de lisamina. La severidad de la disfunción de la película lagrimal correlacionada con el grado de cambios asociados con la retinopatía diabética proliferativa. En la citología de impresión de la conjuntiva ha demostrado un alto nivel de metaplasia escamosa en el paciente diabético. La capa lipídica es menos uniforme, aumenta el desarreglo de la capa oleosa ha sido correlacionado con el grado de queratoepiteliopatía diabética. (Akbar, 2010).

METODOLOGÍA

Objetivo general

Determinar la relación que hay entre la sensibilidad corneal y la calidad y producción de la película lagrimal en los pacientes con Diabetes Mellitus.

Objetivos específicos

- Seleccionar los pacientes diabéticos que previamente fueron revisados en la clínica de optometría de la FES Iztacala y estratificar los grupos de estudio de acuerdo al tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus
- Determinar la calidad de la película lagrimal mediante la prueba de BUT No Invasivo en los pacientes diabéticos
- Determinar los cambios en la mucina y las células epiteliales de la córnea generadas mediante la tinción con verde de lisamina.
- Identificar mediante pruebas clínicas la sensibilidad corneal de los pacientes diabéticos

Criterios de inclusión

Pacientes diabéticos de 45 a 70 años de edad y 10 años o más de ser diagnosticado. Con o sin manifestaciones de alteraciones lagrimales. Pacientes no diabéticos de 45 a 70 años de edad

Criterios de exclusión

Pacientes que se encuentren fuera del rango de edad y con menos tiempo de evolución de la enfermedad. Pacientes con otras enfermedades asociadas a ojo seco

Hipótesis

H1: El proceso fisiopatológico de la diabetes mellitus cursa con neuropatía, por lo que al alterar la conducta de la película lagrimal afecta la sensibilidad corneal en el paciente con esta enfermedad.

H0: El progreso fisiopatológico de la diabetes mellitus NO altera la conducta de la película lagrimal y la sensibilidad corneal

Operacionalización de variables

Tipo	Variables	Dimensiones	Indicadores	Escala de medición
Independiente	Diabetes mellitus tipo 2	Fisiopatología		Nominal Continua
Independiente	Pacientes diabéticos con 10 años o más de evolución	Fisiopatología	Tiempo de evolución de la enfermedad	Nominal Continua
Independiente	Pacientes diabéticos y no diabéticos de 45 a 70 años de edad	Fisiopatología	Edad del paciente	Nominal Continua
Dependientes	Calidad lagrimal e integridad de mucina	Fisiopatología	Valores de calidad lagrimal (TRL)	Nominal Discreta
	Cantidad lagrimal	Fisiopatología	<i>Schirmer</i>	Nominal Discreta
	Integridad epitelial	Fisiopatología	Integridad del epitelio conjuntival (verde de lisamina) de	Cualitativa Ordinal
	Sensibilidad corneal	Fisiopatología	sensibilidad corneal y desepitelización corneal	Cualitativa Ordinal

Diseño Metodológico

Tipo de estudio

Se realizó un estudio analítico, transversal, observacional y prospectivo.

A cada uno de los pacientes se le solicitó su autorización a partir de la entrega y firma de la carta de consentimiento informado (anexo B).

Se delimito el proyecto solo en pacientes adultos masculinos, con la finalidad de evitar la influencia de los factores hormonales que se presentan en el caso de las mujeres a partir de la cuarta década de vida. Se compararon pacientes diabéticos y No diabéticos (control), a partir de 45 años de edad para ambos grupos, y en el caso de los diabéticos se seleccionaron pacientes con 10 años o más de presentar la enfermedad y semicontrolados con hipoglucemiantes orales.

De acuerdo al muestreo por conveniencia aleatorio se formaron dos grupos de estudio formado por pacientes 22 Diabéticos y 20 No Diabéticos (40 ojos no diabéticos, y 43 ojos diabéticos; de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, se evaluaron las condiciones de la lágrima a través de su tiempo de ruptura y cantidad lagrimal, también se determinó la sensibilidad corneal y su correlación con la desepitelización corneal; además se aplicó un cuestionario relacionado con la escala de ojo seco. Para ello se emplearon las pruebas de: *Non Invasive Tear breakup time (NITBUT)* o Tiempo de Rompimiento Lagrimal (TRL), test de *Schirmer (Tear Flo, sterile tear flow, test Strips)*, verde de Lisamina (*Lissamine Green, Sterile Strips, contaCare Ophthalmic.*); pruebas que tienen una sensibilidad de 95%, test de Ferning con la escala de Rolando, sensibilidad e integridad corneal con la escala de Efron.

Los pacientes seleccionados llenaron el cuestionario de *McMonnies* para identificar la escala de evaluación de ojo seco.

Una vez seleccionados los pacientes se procedió a informar al paciente y se entregó la carta de consentimiento informado, se le realizo un breve interrogatorio, se solicitó

contestar el instrumento de *McMonnies*, y se procedió a realizar las pruebas señaladas anteriormente, para lagrima TRL, Ferning y *Schirmer*; posteriormente se realizaron tinciones en la superficie anterior mediante verde de lisamina, que resalta células muertas, degeneradas o sin cubierta de mucina; tiene la ventaja de causar menos irritación, el ojo normal no causara tinción alguna. Posteriormente, se determinó la sensibilidad corneal mediante el uso de filamento de algodón y el registro de la sensación que el paciente refiere; al término de esta prueba se realizó nuevamente la tinción corneal con fluoresceína para determinar la afección corneal y así correlacionar con la sensibilidad corneal. Los mismos procedimientos se realizaron en el grupo control. Para cada paciente se generó una historia clínica (anexo A)

El análisis de los datos se realizó mediante estadística No paramétrica descriptiva e inferencial, a través de las pruebas siguientes:

Análisis estadístico y gráfico *en prisma graph* versión 6.0. Las dos primeras gráficas (1 y 2), con su análisis corresponden a un análisis de 2-vías por la prueba de comparación de medias T de *Student* con un grado de significancia del 95% para comprobación de la hipótesis. Las siguientes gráficas y tablas de análisis corresponden a estadística basada en *Wilcoxon*, para prueba de valores ordinales, donde se puede obtener la significancia.

RESULTADOS

El estudio se realizó comparando 22 pacientes diabéticos con 20 no diabéticos y con un rango de edad entre 45 y 73 años. Se empleó una prueba de *Kolmogorov-Smirnov* por cada grupo por separado para identificar la normalidad de las variables cuantitativas a fin de poder ubicar que variables pueden ser sometidas a la prueba de significancia estadística. Primero se evaluaron diabéticos y posteriormente controles.

Los datos obtenidos en el grupo control relacionados con la edad y las pruebas de rompimiento de lágrima (TRL) y *Schirmer* (SCH) se encuentran en la tabla 1.

Estadísticos descriptivos					
	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad	22	60.9545	7.14794	45.00	73.00
Años DM	22	13.9545	6.00379	3.00	30.00
TRL	22	5.9091	3.37934	1.00	12.50
SCH	22	14.2273	7.99959	3.50	28.50

Tabla 1. Prueba de normalidad para diabéticos.

La media respecto a la edad del grupo con DM es de 60.95 años, con una desviación estándar de 7.14. Respecto al tiempo de ser diagnosticados con la enfermedad la media es de 13.95 años. Los valores obtenidos en TRL y SCH presentan una media de 5.9 y 14.22 respectivamente, lo que indica que la calidad lagrimal de este grupo se comporta por debajo de los parámetros normales, mientras que la cantidad lagrimal se encuentra dentro de los parámetros normales. Para la prueba de TRL el rango normal es de 10 segundos o más; y para la prueba de SCH es de 10 a 25 mm en 5 minutos, en población norteamericana. En la población mexicana sin datos evidentes de alteraciones lagrimales, se encuentran valores promedio de TRL de 7.7 seg. (Jiménez, 2011) (25).

		Edad	AñosDM	TRL	SCH
N		22	22	22	22
Parámetros normales^{a,b}	Media	60.9545	13.9545	5.9091	14.2273
	Desviación estándar	7.14794	6.00379	3.37934	7.99959
Máximas diferencias extremas	Absoluta	.119	.164	.207	.179
	Positivo	.108	.159	.207	.179
	Negativo	-.119	-.164	-.129	-.093
Estadístico de prueba (Kolmogorov-Smirnov)		.119	.164	.207	.179
Sig. asintótica (bilateral)		.200 ^{c,d}	.127 ^c	.015 ^c	.064 ^c

Tabla 2. Prueba de *Kolmogorov-Smirnov* para una muestra de pacientes diabéticos, a la distribución de prueba es normal; b se calcula a partir de datos.

Los resultados obtenidos en esta prueba (tabla 2) reflejan que la edad, años de DM, TRL y SCH en la población de Diabéticos tienen distribución normal.

Estadísticos descriptivos					
	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad	20	57.2500	5.79360	50.00	68.00
TRL	20	10.0000	4.00329	2.00	17.50
SCH	20	13.7000	6.27317	4.50	26.00

Tabla 3. Prueba de normalidad para controles.

En la tabla 3, la media de edad del grupo control es de 57.25 años, con una desviación estándar de 5.79, la edad mínima fue de 50 años y la máxima de 68. Para los valores obtenidos en TRL la media es de 10.00 y en la prueba de SCH se obtuvo una media de 13.70 y una desviación estándar de 6.27. Lo que indica que la calidad y cantidad lagrimal del grupo control se encuentran dentro de los parámetros estándar.

		Edad	TRL	SCH
N		20	20	20
Parámetros normales^{a,b}	Media	57.2500	10.0000	13.7000
	Desviación estándar	5.79360	4.00329	6.27317
Máximas diferencias extremas	Absoluta	.163	.100	.144
	Positivo	.163	.100	.144
	Negativo	-.105	-.083	-.083
Estadístico de prueba		.163	.100	.144
Sig. asintótica (bilateral) VALOR P		.174 ^c	.200 ^{c,d}	.200 ^{c,d}

Tabla 4 Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra. La distribución de prueba es normal; b. Se calcula a partir de datos.

Los datos obtenidos en esta prueba (tabla 4) reflejan que la edad, TRL y SCH en el grupo control tienen una distribución normal

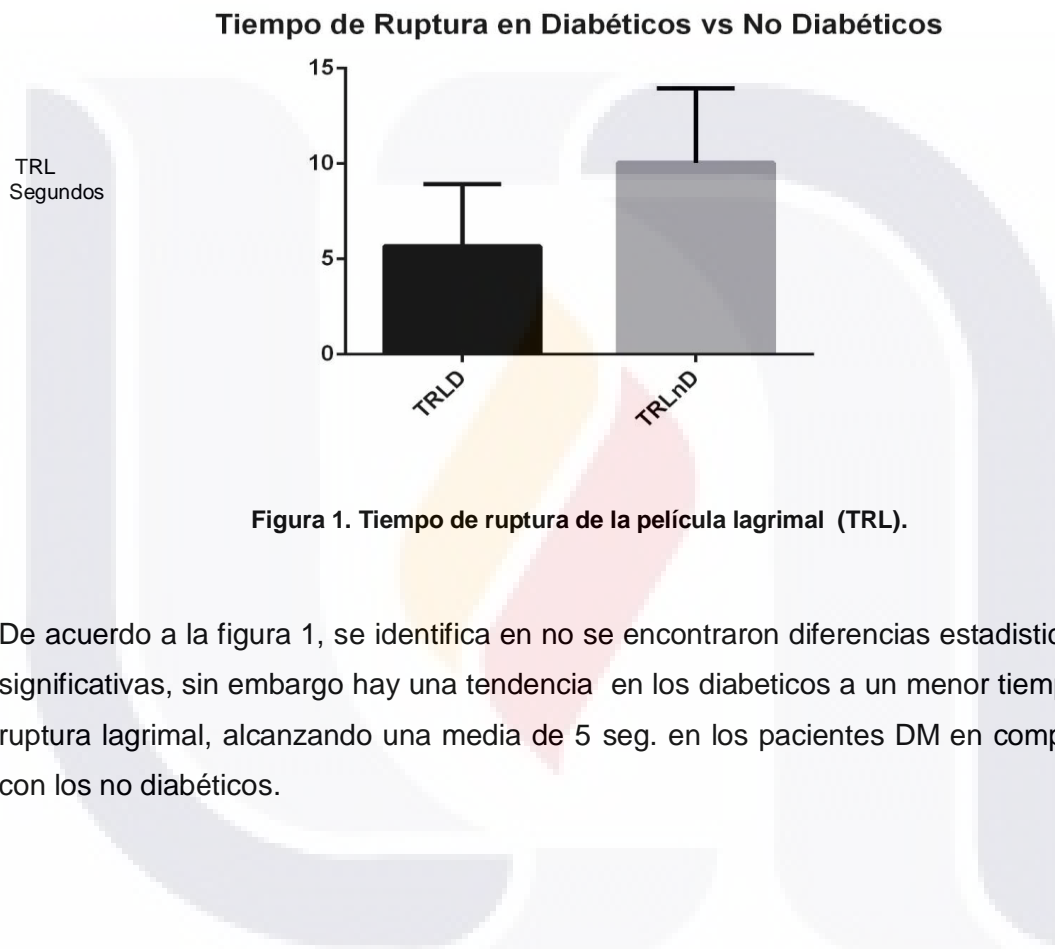
Se evalúa y realiza la prueba estadística T en muestras independientes para identificar la significancia estadística de ambos grupos entre las variables Edad, TRL y SH.

	1=Diabético 2=No Diabético	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Edad	Diabético	22	60.9545	7.14794	1.52395
	No Diabético	20	57.2500	5.79360	1.29549
TRL	Diabético	22	5.9091	3.37934	.72048
	No Diabético	20	10.0000	4.00329	.89516
SCH	Diabético	22	14.2273	7.99959	1.70552
	No Diabético	20	13.7000	6.27317	1.40272

Tabla 5. Estadísticas de grupo.

En la tabla 5 se realiza un comparativo entre la población con DM y el grupo control, la media en la edad de la población diabética es mayor que en el grupo control; respecto a

los resultados de TRL se obtiene una media más baja (en un 40% menos) que en los pacientes control, lo que indica que la calidad lagrimal relacionada con la evolución de la enfermedad se encuentra disminuida; en la prueba de SCH encontramos que es ligeramente mayor la cantidad lagrimal que existe en los diabéticos comparado con el grupo control, la diferencia es de solo 0.5 mm.



De acuerdo a la figura 1, se identifica en no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo hay una tendencia en los diabéticos a un menor tiempo de la ruptura lagrimal, alcanzando una media de 5 seg. en los pacientes DM en comparación con los no diabéticos.

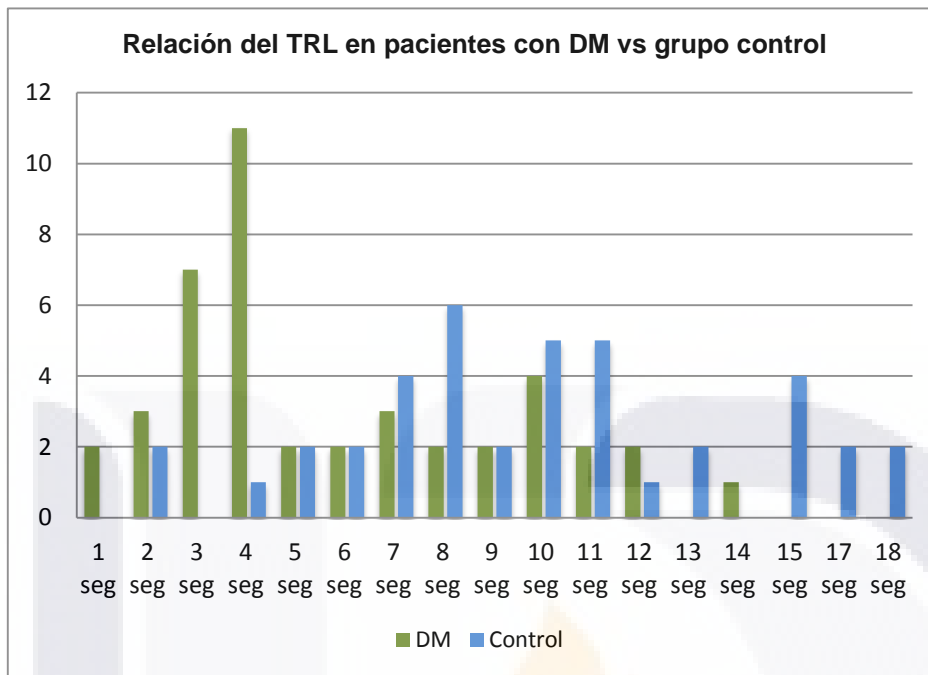


Figura 2. Frecuencia DM y grupo control

En esta grafica de frecuencia (figura 2), podemos identificar comparativamente, el comportamiento del TRL, en la población diabética y el grupo control; para los pacientes con DM encontramos un mayor número de ojos (25) que presentan deficiencia en la calidad lagrimal con un tiempo máximo de ruptura de 5 segundos (anexo F).

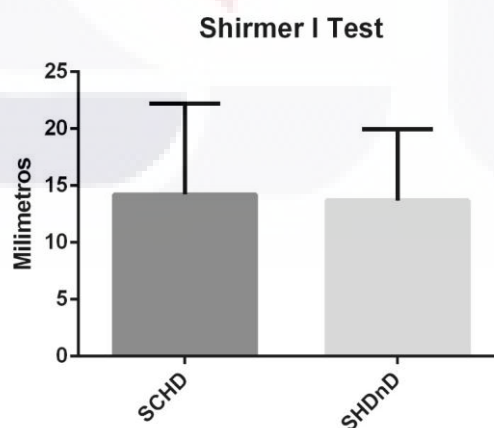


Figura 3. Comparativo de los resultados obtenidos en la prueba de Schirmer entre ambos grupos del estudio.

En la figura 3 se grafican los resultados obtenidos en la prueba estadística, para la prueba de *Schirmer*, en la cual no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, identificando una tendencia semejante en la producción de la capa acuosa, en los diabéticos la media se encuentra ligeramente elevada, en comparación con los no diabéticos.

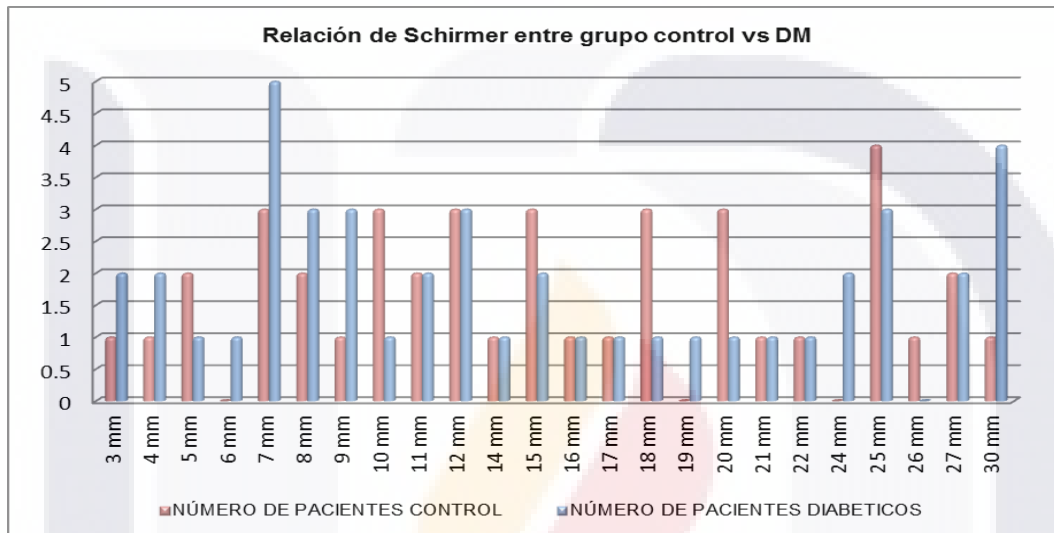


Figura 4. Comportamiento de los resultados obtenidos en la prueba de Schirmer en ambos grupos

En la figura 4 se identifica que los resultados en la producción lagrimal se encuentran disminuidos en los pacientes con DM; en el caso de la cuantificación en 7mm en *Schirmer* se encontraron 3 ojos del grupo control y 5 de la población con DM. En el caso de obtener una cuantificación de 12mm, que es ya un rango normal, se localizaron 3 ojos de cada grupo. En el caso de la mayor producción de lágrima (30mm) solo se encuentra un ojo del grupo control, comparado con 4 ojos de los pacientes con DM.

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	T	Gl	Sig. (bilat.)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se asumen varianzas iguales	.753	.391	1.833	40	.074	3.70455	2.02049	-.37901	7.78810
	No se asumen varianzas iguales			1.852	39.512	.071	3.70455	2.00018	-.33952	7.74861
TRL	Se asumen varianzas iguales	.068	.796	-3.589	40	.001	-4.09091	1.13971	-6.39435	-1.78747
	No se asumen varianzas iguales			-3.560	37.392	.001	-4.09091	1.14909	-6.41836	-1.76346
SCH	Se asumen varianzas iguales	2.537	.119	.236	40	.815	.52727	2.23411	-3.98802	5.04257
	No se asumen varianzas iguales			.239	39.196	.813	.52727	2.20826	-3.93865	4.99319

Tabla 6. Prueba de muestras independientes.

Se observa en la tabla 6 que la variable TRL al compararla entre los dos grupos es estadísticamente significativa por consiguiente, existe diferencia entre los valores de la población con DM y el grupo control. Las variables de edad y Schirmer, no son estadísticamente significativas por lo que no hay diferencia respecto a los valores

normales entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos, por tanto se acepta la hipótesis nula.

En la prueba de *Levene*, indica varianzas iguales, debido a que los resultados en las tres variables son mayores a 0.05. En el caso del estadístico t, con su nivel de significación bilateral, indica que para el TRL el valor menor de 0.05 lo que indica que no hay compatibilidad entre la hipótesis de igualdad de medias poblacionales y las diferencias entre las medias de grupos representados por los pacientes con DM y los No DM

Estadísticos para pruebas no paramétricas.

Rangos					
	1=Diabético	2=No		Rango	
	Diabético		N	promedio	Suma de rangos
VLC	Diabético		22	23.14	509.00
	No Diabético		20	19.70	394.00
	Total		42		

Tabla 7. Datos obtenidos a partir de la tinción conjuntival con Verde de Lisamina.

Analizando los resultados de la tabla 7, para la tinción de la conjuntiva con verde de lisamina, encontramos rango promedio mayor en la población diabética. No es Estadísticamente Significativa.

Estadísticos de prueba ^a	
	VLC
U de Mann-Whitney	184.000
W de Wilcoxon	394.000
Z	-1.158
Sig. asintótica (bilateral)	.247
a. Variable de agrupación: 1=Diabético 2=No Diabético	

Tabla 8. Estadísticos de prueba para la tinción conjuntival con verde de lisamina.

Para los mismos datos obtenidos en la tinción conjuntival (VLC) se aplicaron varias pruebas estadísticas, y así comprobar la significatividad.

Verde de Lisamine

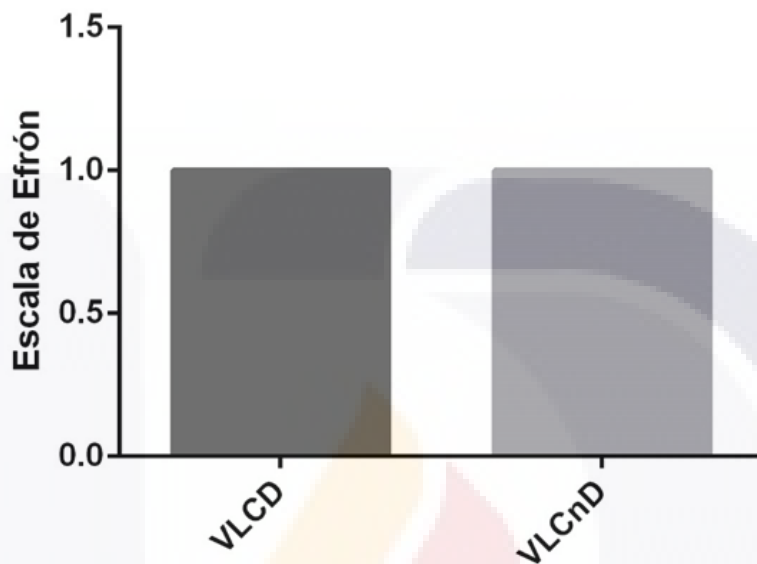


Figura 5. Resultados de la tinción con verde de lisamina en el grupo control y los pacientes con DM.

Este colorante, tiñe células epiteliales degeneradas o muertas, de acuerdo a la escala utilizada para la clasificación, los rangos más altos, sugieren mayor tinción y por consiguiente daño epitelial. Lo que a pesar de no encontrar datos estadísticamente significativos, el rango promedio en los pacientes diabéticos es mayor (23.14), comparado con el grupo control (19.7); lo anterior puede permitir concluir una mayor superficie conjuntival con células degeneradas o muertas en la población con DM.

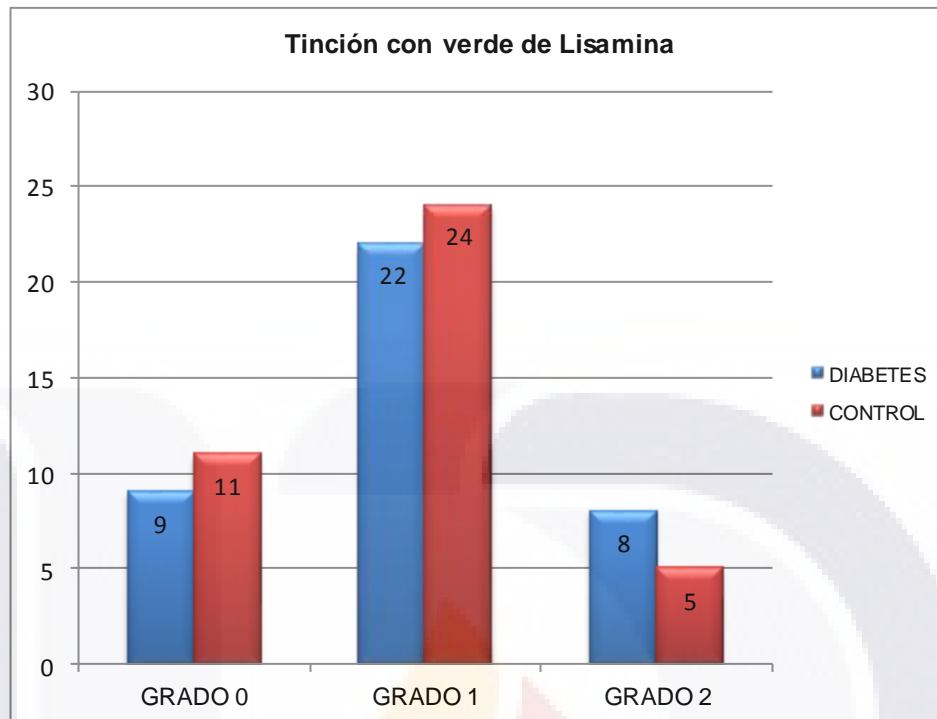


Figura 6. Comparación de tinción conjuntival en ambos grupos de estudio.

Es esta grafica se identifica que los grados 0 y 1 se consideran como parámetros normales, dentro de estos se encuentra que hay menor número de pacientes con DM que se encuentran dentro del rango normal. El grado 2 indica una mayor superficie conjuntival de tinción, encontrando que son más los pacientes con DM (anexo C).

Rangos					
	1=Diabético	2=No Diabético	N	Rango promedio	Suma de rangos
TF	Diabético		22	24.95	549.00
	No Diabético		20	17.70	354.00
	Total		42		

Tabla 9. Prueba estadística para test de Ferning.

En esta tabla 9 se presentan los rangos promedios de la prueba de Ferning, en donde obtenemos que los promedios más altos sean en la población diabética, y entre ambos grupos podemos demostrar que los rangos no se deben al azar.

Estadísticos de prueba ^a	
	TF
U de Mann-Whitney	144.000
W de Wilcoxon	354.000
Z	-2.275
Sig. asintótica (bilateral)	.023
a. Variable de agrupación: 1=Diabético 2=No Diabético	

Tabla 10. Resultados en los estadísticos de prueba de la valoración lagrimal de acuerdo a la prueba de Ferning

Para los mismos resultados de la prueba de Ferning se utilizaron varios estadísticos, lo que nos permite concluir que es estadísticamente significativa (tabla 10)

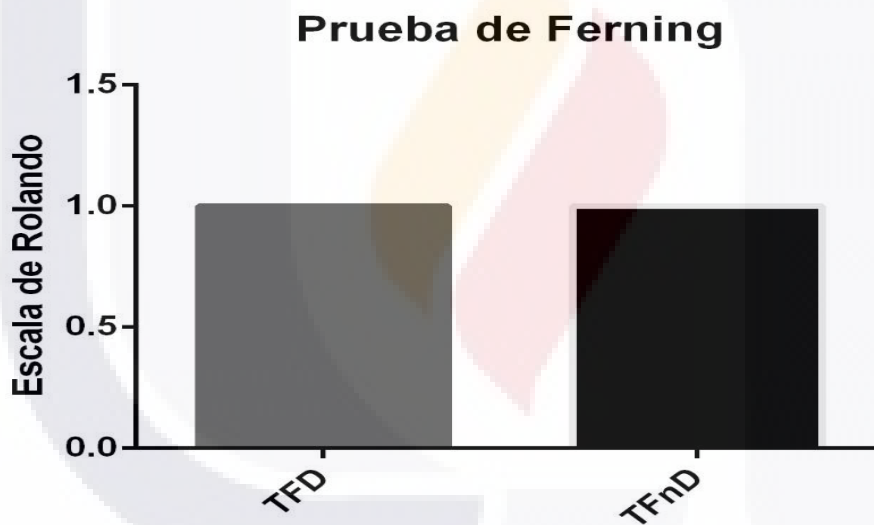


Figura 7. Resultados obtenidos en la prueba de Ferning en ambos grupos, analizados de acuerdo a la escala de Rolando.

Los resultados en el test de Ferning, graficados en la figura 7, aparentan datos muy semejantes en los dos grupos estudiados. Sin embargo al analizar los datos obtenidos en la tabla 9 encontramos que los valores de rango promedio son mayores para los casos con DM, recordando que a mayor grado o valor que se asigne a la muestra, sugiere que el paciente es susceptible a ojo seco (anexo D).

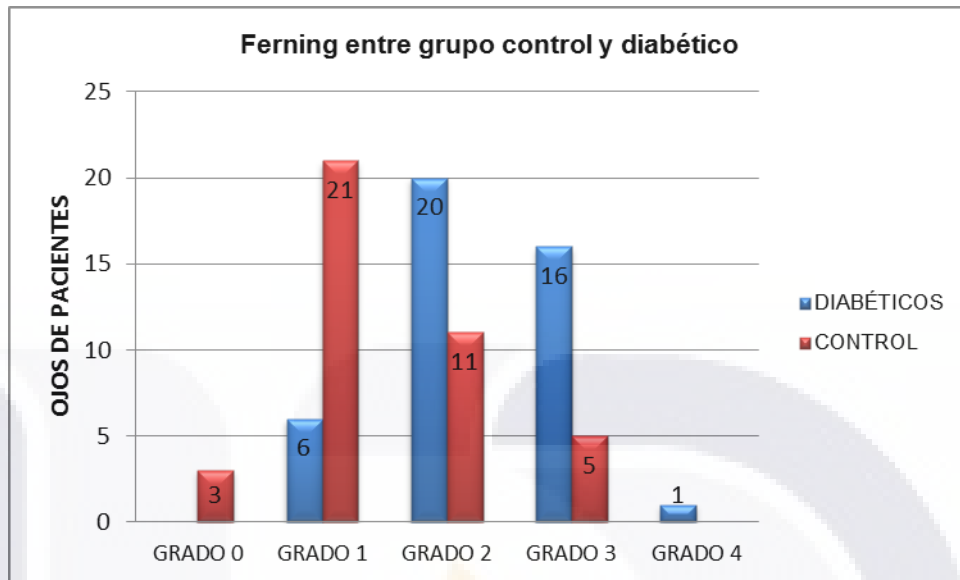


Figura 8. comparativo de la prueba de Ferning entre ambos grupos, donde se encuentra mayor número de pacientes que se identifican con ojo seco de acuerdo a esta prueba, los resultados obtenidos a partir del grado 2 se asocian a deficiencia lagrimal.

Rangos					
	1=Diabético	2=No		Rango promedio	Suma de rangos
	Diabético		N		
TCF1	Diabético		22	22.82	502.00
	No Diabético		20	20.05	401.00
	Total		42		

Tabla 11. Prueba estadística para tinción corneal con fluoresceína.

El rango promedio de tinción corneal con fluoresceína indica en la tabla que es mayor la desepitelización en la población diabética que en la No diabética, antes de realizar la prueba de sensibilidad corneal, con el hisopo.

Estadísticos de prueba ^a	
	FTC1
U de Mann-Whitney	191.000
W de Wilcoxon	401.000
Z	-1.302
Sig. asintótica (bilateral)	.193
a. Variable de agrupación: 1=Diabético 2=No Diabético	

Tabla 12. Estadísticos de prueba para los resultados obtenidos en la tinción corneal con fluoresceína

No es Estadísticamente Significativa para la tinción corneal con fluoresceína (tabla 12). El nivel de tinción en la córnea que se presentó al aplicar la fluoresceína indica poca o nula desepitelización, previa a la determinación de la sensibilidad corneal.

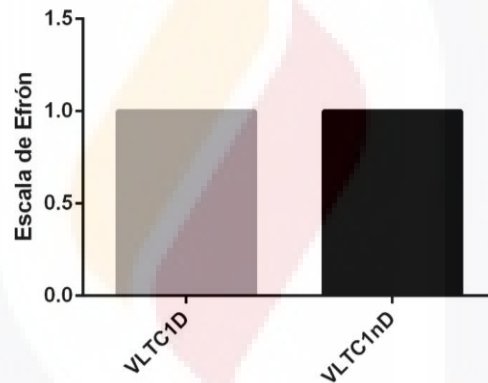


Figura 9. Resultados de desepitelización corneal, mediante la tinción con fluoresceína, comparativo entre los pacientes con DM y el grupo control, antes de valorar la sensibilidad corneal.

Rangos				
	1=Diabético 2=No Diabético	N	Rango promedio	Suma de rangos
SC	Diabético	22	18.20	400.50
	No Diabético	20	25.13	502.50
	Total	42		

Tabla 13. Prueba estadística para sensibilidad corneal.

De acuerdo a la escala utilizada en el estudio y a los resultados de la prueba estadística, se identifica que en los pacientes con DM el rango promedio de sensibilidad corneal es menor que en el grupo control.

Estadísticos de prueba ^a	
	SC
U de Mann-Whitney	147.500
W de Wilcoxon	400.500
Z	-2.067
Sig. asintótica (bilateral)	.039
a. Variable de agrupación: 1=Diabético 2=No Diabético	

Tabla 14. Estadístico de prueba para los resultados de sensibilidad corneal.

Para determinar la significancia de los datos obtenidos en la valoración de la sensibilidad corneal, se emplearon las pruebas estadísticas mencionadas en la tabla 14, los resultados indican que si es estadísticamente significativa

Sensibilidad corneal Diabéticos vs No Diabéticos

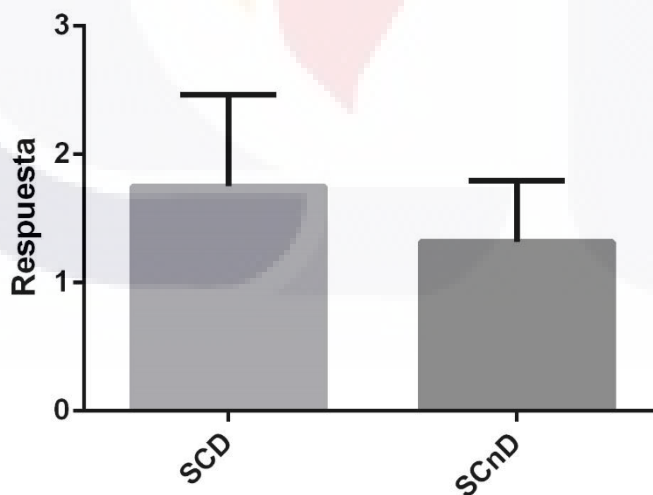


Figura 10. Resultados de sensibilidad corneal entre las muestras (DM y control).

De acuerdo a la escala empleada, los resultados nos indican que a mayor escala numérica los pacientes refieren mayor sensibilidad. Para el caso de la DM se encontró un mayor número de pacientes con sensibilidad corneal disminuida, como se muestra en la figura 11. 29 ojos (63% con DM) refieren sensibilidad disminuida (grado 0 y 1) contra solo 4 del grupo control.

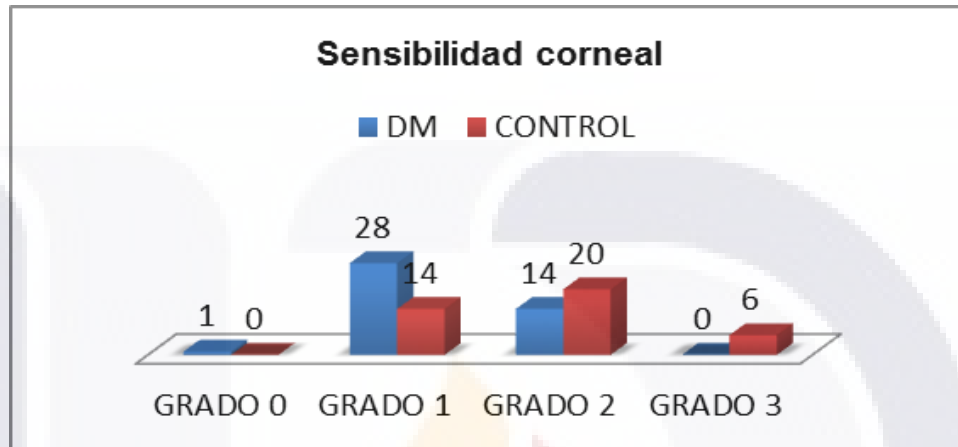


Figura 11. Distribución de sensibilidad corneal.

Rangos					
	1=Diabético	2=No Diabético	N	Rango promedio	Suma de rangos
FTC2	Diabético		22	24.64	542.00
	No Diabético		20	18.05	361.00
	Total		42		

Tabla 15. Prueba estadística para tinción corneal con fluoresceína 2, realizada la prueba después de determinar la sensibilidad corneal.

El rango promedio de tinción corneal con fluoresceína, posterior al contacto con el hisopo indica una mayor diferencia entre ambos grupos estudiados. Manteniéndose mayor el promedio en la población con DM. Lo que sugiere que hay desepitelización corneal después de la determinación de la sensibilidad corneal (tabla 15).

Estadísticos de prueba ^a	
	FTC2
U de Mann-Whitney	151.000
W de Wilcoxon	361.000
Z	-2.444
Sig. asintótica (bilateral)	.015
a. Variable de agrupación: 1=Diabético 2=No Diabético	

Tabla 16. Estadístico analizando los resultados de la tinción corneal (desepitelización), después de la determinación de la sensibilidad corneal.

Las pruebas estadísticas indican que los resultados si son estadísticamente significativos.

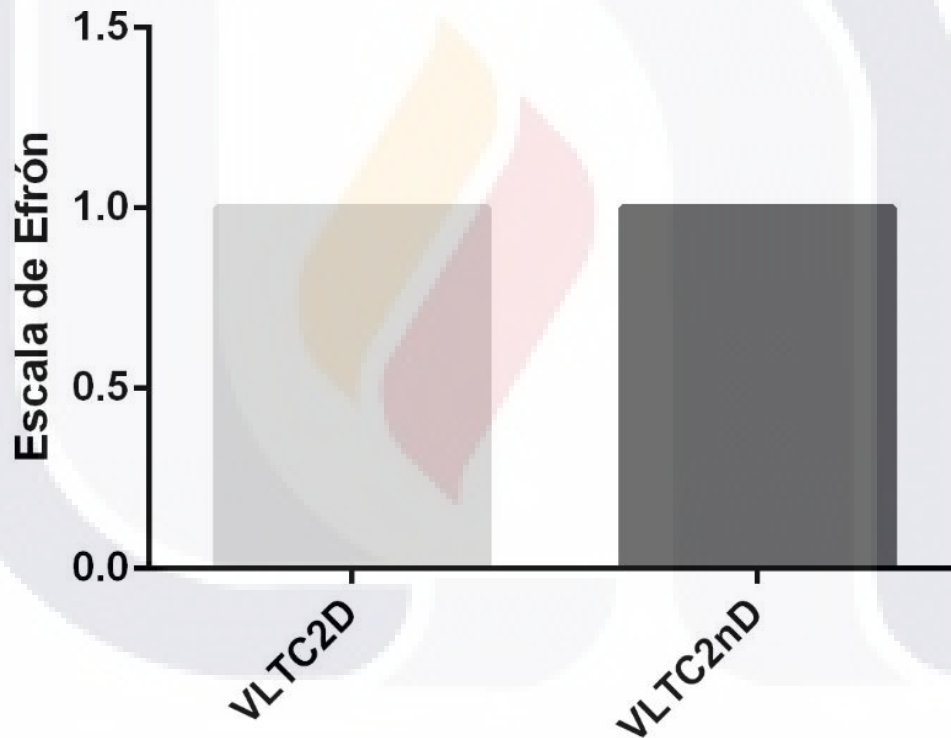


Figura 12. Resultados de la tinción con fluoresceína en la cornea de paciente con DM y sin diabetes.

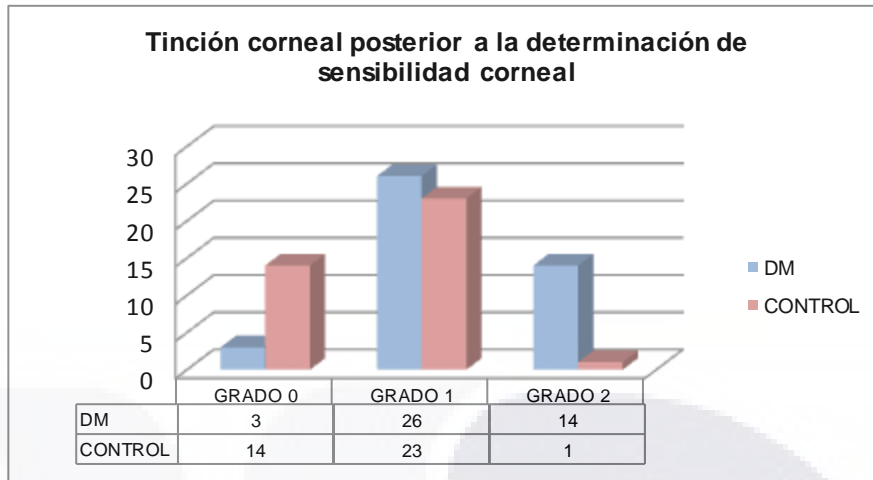


Figura 13. Tinción corneal con fluoresceína, después de realizar la determinación de la sensibilidad corneal

Se encuentra con estos resultados que el paciente con DM fue más tolerante al realizar la prueba de sensibilidad corneal, lo que indica que presentó menor reacción al roce del hisopo y por consiguiente se identificó en esta población una mayor desepitelización corneal. Estos resultados pueden ayudar a demostrar que al presentar mayor desepitelización el paciente tiene menor percepción del estímulo, en este caso el hisopo (figura 14).

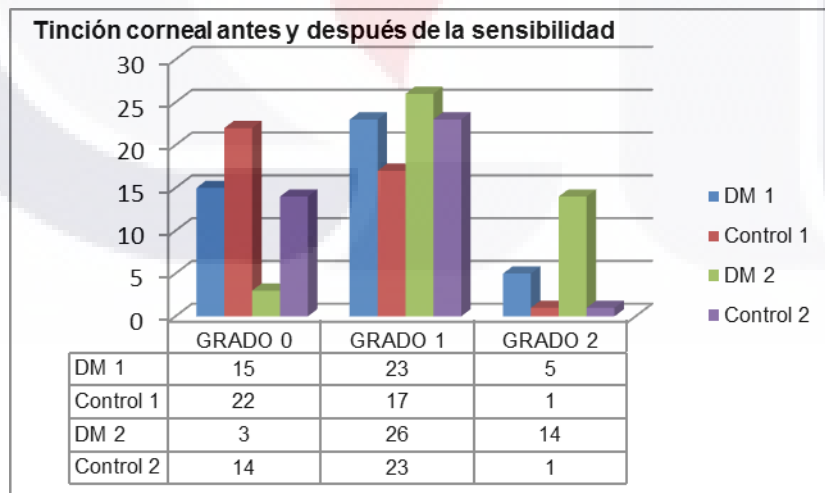


Figura 14. Resultados de la desepitelización corneal que los pacientes presentaba antes de la determinación de la sensibilidad corneal (DM 1 y control1) y después de la sensibilidad con el hisopo (DM 2 y control 2)

Rangos					
	1=Diabético Diabético	2=No Diabético	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hiperemia	Diabético		22	24.77	545.00
	No Diabético		20	17.90	358.00
	Total		42		

Tabla 17. Prueba estadística para hiperemia conjuntival.

El grado de vasodilatación (anexo E) que se encuentra entre los pacientes con DM presenta un rango promedio mayor que en los no diabéticos (tabla 17).

Estadísticos de prueba^a	
	Hiperemia
U de Mann-Whitney	148.000
W de Wilcoxon	358.000
Z	-2.115
Sig. asintótica (bilateral)	.034
a. Variable de agrupación: 1=Diabético 2=No Diabético	

Tabla 18. Estadístico de prueba, analizando los resultados obtenidos para la determinación de la hiperemia conjuntival

Si es Estadísticamente Significativa el grado de hiperemia que se determinó en los grupos estudiados (tabla 18).

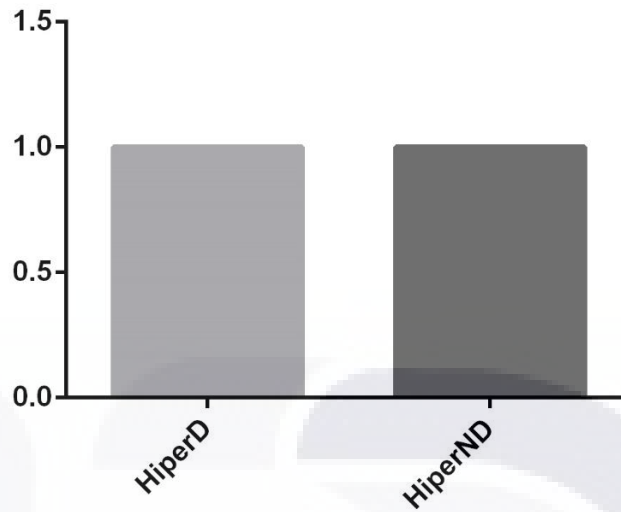


Figura 15. Resultados de la hiperemia entre los diabéticos y no diabéticos.

Rangos					
	1=Diabético	2=No		Rango	Suma
	Diabético		N	promedio	de rangos
McMonnies	Diabético		22	24.73	544.00
	No Diabético		20	17.95	359.00
	Total		42		

Tabla 19. Prueba estadística para *McMonnies*

Los resultados encontrados al aplicar el instrumento de *McMonnies*, indican mayor promedio en la población con DM, lo que sugiere que de acuerdo a las respuestas obtenidas en el cuestionario, hay un mayor número de pacientes diabéticos con manifestaciones de ojo seco (tabla 19).

Estadísticos de prueba ^a	
	<i>McMon</i>
U de Mann-Whitney	149.000
W de Wilcoxon	359.000
Z	-2.125
Sig. asintótica (bilateral)	.034
a. Variable de agrupación: 1=Diabético 2=No Diabético	

Tabla 20. Estadísticos utilizados para analizar los resultados del cuestionario de *McMonnies*.

Los resultados analizados con las pruebas estadísticas indican que si es estadísticamente significativa la presencia de ojo seco en los grupos estudiados (tabla 20).

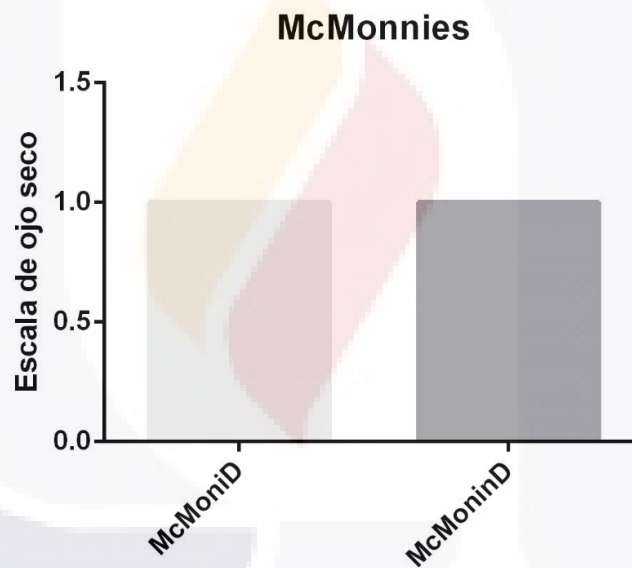


Figura 16. Resultados obtenidos en el instrumento de *McMonnies*.

De acuerdo a lo resultados obtenidos en el instrumento, se identifica que los pacientes con DM presentan rasgos clínicos para diagnóstico de ojo seco, en aproximadamente un 77% de la muestra.

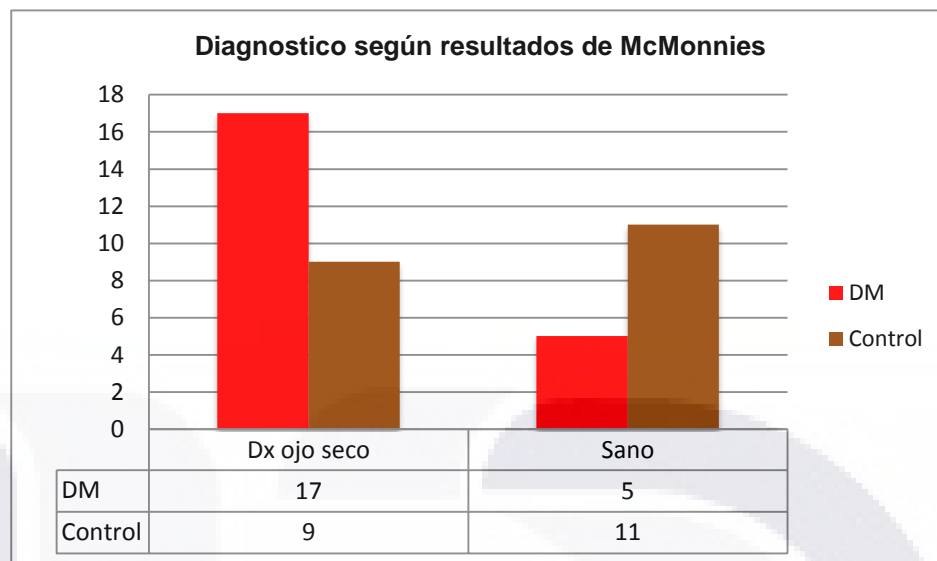


Figura 17. Muestra la relación de pacientes con DM que de acuerdo a los resultados en el cuestionario de *McMonnies*, pueden ser diagnosticados con ojo seco.

DISCUSIÓN

El trabajo fue realizado en pacientes que asistieron a consulta en la clínica de Optometría de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala en el Estado de México, así como en aquellos que acudieron a la campaña organizada por la facultad, en el marco del día Mundial de la Diabetes 2015. De la población atendida, solo fueron seleccionados los hombres que reunían las características de los criterios de inclusión. Para la selección de los pacientes del grupo control, también fueron considerados los que acudían a la clínica. Las pruebas se realizaron previa explicación y autorización del paciente, y solo se usaron dos consultorios específicos para las determinaciones de todas las muestras; tratando de que las condiciones ambientales sean semejantes en todos los casos.

Los resultados obtenidos en las pruebas de TRL presento como límite inferior 1 segundo, lo que muestra que si hay una disminución en la calidad lagrimal, al hacer un comparativo de los resultados, encontramos que los pacientes con DM tienen niveles más bajos de TRL, 25 ojos (30%) con 5 segundos o menos, mientras que en el grupo control solamente 5 ojos tienen un TRL de 5 a 2 segundos; con una diferencia entre las medias de grupo control y con DM de 4 segundos. Respecto a estos datos, los resultados obtenidos coinciden con otras investigaciones, en las que se encuentra asociación con la función de las células caliciformes, ya que estas son las que producen la mucina. Una de las investigaciones relacionadas con estas células conjuntivales; muestran que el 83,3% de las citologías conjuntivales de pacientes diabéticos presentan un grado de metaplasia escamosa; en contraposición el 69,24% con retinopatía diabética proliferante muestra un grado 2, 3 ó 4 . Numerosos estudios han demostrado que muchos pacientes diabéticos cursan con inestabilidad lagrimal y signos de metaplasia escamosa conjuntival independientemente del tipo de diabetes. (Figuroa-Ortiza, 2011).

Los resultados obtenidos con esta prueba son una probable relación de ojo seco en el paciente con DM.

En los pacientes diabéticos la prueba de *Schirmer* muestra valores inferiores a los normales. Tomando en cuenta los ojos de los pacientes con DM que resultaron con *Schirmer* de 10 mm o menos se encontraron 18 ojos, mientras que en el mismo rango

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

solo se encontraron 13 ojos en el grupo control. Respecto al valor máximo, se encontró que la mayor producción de lágrima fue de 30 mm y corresponde a 4 ojos de pacientes con DM y 1 ojo sin DM. Al analizar estos resultados con pruebas estadísticas, se determina que los resultados no son estadísticamente significativos, lo que sugiere que no hay diferencia respecto a los valores normales entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos por tanto, de acuerdo a la prueba estadística se deberían aceptar la hipótesis nula. Lo anterior podría resultar parcial, debido a que hay una relación de 23/18 ojos DM/Control, que tienen resultados menores a 12 mm, lo que indica que tienen deficiencia en la producción de la capa acuosa. En las serie de Dogru, el 22,7% de los ojos impregnaban la tira menos de 5,5 mm y en la de Ozdemir, el 34%. (Figuroa-Ortiza, 2011). Estos resultado reportados, se comportan de manera semejante en nuestra población diabética estudiada. En condiciones normales, los sujetos que producen lágrima humedecerán la tira hasta una longitud de la misma cercana a 15 mm. Cuando la lágrima que se produce no es capaz de humedecer una distancia superior a 10 mm se considera patológico.

Pai encontró que los parámetros de la película lagrimal (BUT y *Schirmer*) disminuyen significativamente en los pacientes diabéticos. Esto indica que ojo seco en pacientes diabéticos es una característica importante del trastorno de la superficie ocular. Demuestran que la población de células caliciformes de la conjuntiva disminuye y esto se refleja en la deficiencia de mucina, dando como resultado afectación en la salud general de la superficie ocular, por deterioro de la estabilidad lagrimal y acelerando el proceso de resequedad del epitelio (Pai, 2014).

La anomalía mucínica de la película lagrimal en el paciente diabético, encontrada en los resultados del TRL, coincide con los datos obtenidos en la tinción conjuntival con verde de lisamina, ya que hay una mayor superficie con células degeneradas o muertas en la población con DM, lo que sugiere afectación en el epitelio conjuntival. De igual forma en la prueba de Ferning se concluye que es estadísticamente significativa, lo que permite aceptar la hipótesis alterna, en relación la alteración de la conducta lagrimal.

Los resultados obtenidos en la valoración de la sensibilidad corneal, permiten concluir que en los pacientes diabéticos si se encuentra disminuida la capacidad de percepción de

estímulos, en este caso táctil. Estos resultados indican que si es estadísticamente significativa, lo cual permite aceptar la hipótesis alterna. Esta disminución en la sensibilidad, se relaciona con la afectación de terminaciones nerviosas sensitivas generales que se encuentran en la córnea, lo que sugiere que la neuropatía diabética incluye afectaciones en el trigémino que es el responsable de enviar el estímulo hasta centros cerebrales superiores, para hacer la interpretación táctil, en este caso.

Los resultados obtenidos coinciden con lo que se encuentra publicado por Zhang Xinyuan *et al.*, en su estudio hace referencia a la relación entre película lagrimal y DM. En esta revisión realizada por el autor, se menciona a *Beaver Dam Eye* quien reporto que aproximadamente el 20% de los ojos secos se produjo en personas con diabetes tipo 2 con edades comprendidas entre 43 y 86 años. De igual manera Hom y De Land informaron que el 53% de los pacientes con diabetes había reportado, ojo seco. También hacen referencia a la neuropatía diabética, la cual puede ser un factor de riesgo importante para la disfunción de la glándula lagrimal. Nakata *et al.* demostraron que en la DM el control autónomo de la función de la glándula lagrimal puede verse comprometida por la neuropatía. (Zhang, 2016).

Dimitrios K 2015, menciona que las complicaciones oculares como resultado de la DM, se observan con efectos más intensos en córnea y retina. De 382 millones personas diagnosticadas con DM en todo el mundo aproximadamente el 70% de ellos sufren algún tipo de complicaciones corneales denominada queratopatía diabética. Lo que pueden conducir a deficiencias visuales o ceguera, disminución en la cicatrización de heridas, edema corneal y alteración epitelial de la membrana basal (Dimitrios, 2015).

En este estudio se realizó un correlación entre la sensibilidad corneal y el nivel de desepitelización que se provocó a la población estudiada, esto permitiría considerar que a menor sensibilidad mayor desepitelización corneal. Los resultados obtenidos en la tinción con fluoresceína si son estadísticamente significativos. Los resultados coinciden con lo reportado por los autores siguientes.

Achtsidis V *et al.* demostraron que el síndrome de ojo seco es particularmente común en los pacientes con diabetes tipo 2 que tienen polineuropatía, y se asocia con una reducción

de la sensibilidad corneal. La hipoestesia corneal reduce los síntomas del paciente, y el ojo seco puede ser asintomático e insidioso. En su estudio la neuropatía fue diagnosticada en 55.7% de los pacientes. Los resultados de las pruebas de *Schirmer I*, TRL, y la sensibilidad corneal fueron peores en los pacientes con polineuropatía que en aquellos sin polineuropatía y sujetos control. Encontraron correlaciones significativas entre la discapacidad neuropática, prueba de *Schirmer I*, TRL, y la sensibilidad corneal (Achtsidis, 2014).

Ascencio TC señala que en la córnea del paciente con DM presenta: cambios bioquímicos (anormalidades metabólicas en la vía del Sorbitol (elevación de aldosa reductasa; incremento de metaloproteinasas; disminución de componentes de Membrana basal epitelial). Cambios morfológicos (anormalidades intrínsecas de la membrana basal; pobre adhesión epitelial; daño a la función de barrera epitelial; engrosamiento estromal; pleomorfismo y polimegetismo; decremento en la densidad de fibras nerviosas; anormalidades en la Microscopía confocal). Cambios clínicos (disminución en la sensibilidad; disminución de la película lagrimal; queratitis punteada superficial; pobre reepitelización posterior al trauma) (Ascencio, 2012).

Lv H at al realizaron un meta análisis y una revisión de los cambios en la función lagrimal y la sensibilidad corneal en pacientes diabéticos, El TRL se estudió en ocho artículos con un total de 1449 muestra. El TRL en diabéticos fue más corto que en el grupo no diabético. La determinación de secreción basal de lágrimas fue estudiada en siete artículos con un total de 949 muestras, encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo diabético y el control. La sensibilidad corneal se comparó en ocho estudios con un total de 976 muestras; concluyeron que la sensibilidad corneal fue menor en pacientes diabéticos que en el grupo control ($p < 0,00001$). Por tanto, su estudio sugiere que las funciones de lágrima son peores en los pacientes diabéticos en comparación con el grupo de control. Por otra parte, los pacientes con RDP están más predispuestos a la alteración de las funciones lagrimales (Lv H, 2014).

Petropoulos I.N. *et al.* en su trabajo sobre la pérdida del nervio corneal detectada con microscopía confocal según la gravedad de la polineuropatía diabética, realizado en 111 pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 y 47 sujetos control sanos; estudiaron la densidad

de fibras nerviosas en córnea, se cuantificó la ramificación y se determinó la longitud de la fibra y el coeficiente de tortuosidad. Detectaron la pérdida de nervios corneales, asociados a la gravedad de la neuropatía, de evolución simétrica, excepto en aquellos con neuropatía diabética severa. (Petropoulos, 2013)

González J.M., hace referencia a diversas investigaciones, en donde los estudios han demostrado una correlación entre la diabetes mellitus y el síndrome del ojo seco. Varios estudios citan un control metabólico deficiente, neuropatía y retinopatía avanzada como factores de riesgo para el ojo seco. (González, 2005)

En el cuestionario de *McMonnies*, se concluye que los pacientes con DM presentan rasgos clínicos para diagnóstico de ojo seco, en aproximadamente un 77%, estos resultados desde el análisis con las pruebas estadísticas indican que si es estadísticamente significativa la presencia de ojo seco.

De acuerdo a los resultados obtenidos en las diferentes pruebas se puede concluir que se rechaza la hipótesis nula, con lo que se demuestra que durante el desarrollo de la neuropatía diabética, hay afectaciones de las fibras nerviosas relacionadas con la producción lagrimal (glándula lagrimal, células caliciformes, glándulas de *Meibomio*), por lo que al existir alteración de la película lagrimal hay repercusiones en las condiciones morfológicas y fisiológicas de estructuras como la córnea y la conjuntiva. La neuropatía también involucra las fibras del trigémino, que en este caso se sabe están relacionadas con la córnea, lo que causa la hipoestesia corneal y como consecuencia la evolución de síntomas de ojo seco.

Los resultados obtenidos nos permiten demostrar que si hay una relación entre la neuropatía diabética (sensibilidad corneal disminuida en 63% de los casos), producción y calidad lagrimal; y como consecuencia de estas afectaciones se presentan indicios de Síndrome de ojo seco en el 77% de la población estudiada. Con los resultados anteriormente analizados, es posible demostrar y aceptar la hipótesis planteada en el proyecto

CONCLUSIONES

La película lagrimal, se encuentra afectada en los pacientes diabéticos con 10 años de evolución de la enfermedad.

De acuerdo a los resultados obtenidos en los pacientes con DM la capa acuosa y mucinica se encuentran disminuidas por tanto, también causa afectaciones en la función de cada una de estas capas.

Al presentar disminución en la capa de mucina, se afecta la integridad de las células epiteliales y conjuntivales, ocasionando una mayor superficie con pérdida de células epiteliales.

La disminución de mucina afecta la capacidad de las células para su hidratación, lo que asociado a la disminución en la secreción de la capa acuosa, ocasiona la deshidratación celular y por tanto el síndrome de ojo seco, el cual es más frecuente en la población diabética.

La sensibilidad corneal se encuentra disminuida en la DM, ya que se encontró relación entre la respuesta que el paciente refería ante un estímulo táctil, la tolerancia ante ese estímulo y el grado de desepitelización e hiperemia conjuntival.

A menor sensibilidad corneal, mayor desepitelización e hiperemia bulbar y menos hallazgos clínicos de ojo seco.

Para continuidad de este estudio se propone buscar otros factores involucrados en la estructura de la lágrima que puedan contribuir a la disminución del TRL, es el caso de la identificación de algún tipo de mucina que se encuentra aumentada, disminuida o alterada su estructura mediante pruebas cuantitativas, que comparen diabéticos con no diabéticos. Al identificar que mucina se encuentra afectada se puede en un futuro desarrollar alguna molécula específica que la sustituya y de ese modo disminuir los daños corneales, por tanto el ojo seco.

Respecto a la sensibilidad corneal se encontro que está disminuida, se podrían ahora cuantificar o determinar las condiciones de los mediadores químicos de las terminales nerviosas de cornea y conjuntiva y así derminar si hay alguno afectado en la población diabética, y tal vez buscar si este hayazgo puede llevarnos a encontrar alguna molecula que restablezca la sensibilidad.

De igual manera se podría proponer determinar los factores anteriormente evaluados en población diabetica con mas tiempo de evolución de la enfermedad.



BIBLIOGRAFÍA

- Achtsidis, V. e. (october de 2014). Dry Eye Syndrome in Subjects With Diabetes and Association With Neuropathy. *Diabetes Care Journals.org*, 37, 210-211.
- Akbar, H. (22 de Jan de 2010). *Springer.com*. Recuperado el 30 de Abril de 2016, de The cornea in diabetes, Mellitus. Capítulo 10:
http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-85900-2_12#page-1
- Aparicio J, Q. M. (2013). *Guía de manejo, Síndrome de ojo seco, PLM*. Colombia.
- Aparicio Orozco, Q. (2013). *Guía de Manejo Síndrome de Ojo seco*, (1a ed.). Colombia: PLM.
- Ascencio, T. (Diciembre de 2012). *Visión 2020 Latinoamérica boletín trimestral*.
 Recuperado el 22 de Septiembre de 2016, de Simposio Diabetes y Ceguera: Que Impacto Tiene La Córnea En Paciente Con Neuropatía.:
<https://vision2020la.wordpress.com/2012/12/24/simposio-diabetes-y-ceguera-que-imp>
- Dallen, C. R. (2004). El Equilibrio Redox en la Diabetes y sus Complicaciones. *Acta Farm. Bonaerense*, 23(2), 231-42.
- Dartt DA. (2006). *oculist.net*. Recuperado el 3 de Septiembre de 2016, de Duane's Ophthalmology Chapter 2 The Conjunctiva-Structure and function:
<http://www.oculist.net/downaton502/prof/ebook/duanes/pages/v8/v8c002.html>
- Diabetes, F. I. (2012). *Atlas de Diabetes* (5a ed.).
- Diabetes, F. I. (2013). *Atlas de la diabetes* (6ª ed.).
- Diabetes, F. M. (s.f.). *Diabetes en México*.
- Dimitrios, K. (10 de December de 2015). Corneal Diabetes: Where to Next? . *Journal of Clinical Research and Ophthalmology*, 2(4), 65-66.
- Duran P, e. a. (22 de Febrero de 2006). *redalyc.org*. Recuperado el 23 de Octubre de 2016, de <http://www.redalyc.org/pdf/2390/239017506005.pdf>
- Figueroa-Ortiz, J. G. (2011). Estudio de la función lagrimal y la superficie conjuntival en pacientes diabéticos. *Archivo Soc Esp Oftalmol*, 86(4), 107-112.
- González, J. (1 de May de 2005). *Ocular Surgery News U.S.* . Obtenido de Patients with diabetes at risk for dry eye síndrome, Decreased corneal sensitivity may be responsible, and patients may not be aware that they have dry eyes.:
<http://www.healio.com/ophthalmology/cornea-external-disease>

- Javaloy, E. A. (s.f.). *Determinación de la velocidad de reepitelización corneal*. Recuperado el Mayo de 2016, de <http://www.oftalmo.com/seo/archivos/maquetas/6/7258F2F5-7BFE-3888-CA1C-000063331F36/articulo.html>
- JD, N. (2004 Dic). El ojo seco: ¿un dilema de diagnóstico o de definición? *Arch Soc Esp Oftalmol* ., 79(12), 589-590.
- Jiménez, D. M. (Junio de 2011). Calidad lagrimal en personas que viven en el DF y en zonas rurales., *Revista electrónica del CICS-UST*, 1(1).
- Kaufman, P. L. (s.f.). *Fisiología del ojo Adler* (10ª ed.). Mosby.
- Levitt A.E., e. a. (21 de 11 de 2015). Chronic dry eye symptoms after LASIK: parallels and lessons to be learned from other persistent post-operative pain disorders. *Molecular Pain (Review)*, 1-12.
- Li B, S. M. (9 de Jan de 2014). Tear proteomic analysis of patients with type 2 diabetes and dry eye syndrome by two-dimensional nano-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(1), 177-86.
- López, d. I. (s.f.). *LA DIABETES MELLITUS COMPLICACIONES pdf*. Obtenido de <http://www.elendocrino.com>
- Lv H, L. A. (Mar de 2014). Meta-analysis and review on the changes of tear function and corneal sensitivity in diabetic patients. *Acta Ophthalmol. Pub Med*, 92(2), 96-104.
- Marcellán, V. (27 de 01 de 2010). *Universitat Politècnica de Catalunya, Master Universitari en Optometria i Ciències de la Visió*. Recuperado el 27 de Mayo de 2016, de Repetibilidad temporal de la sintomatología asociada a la sequedad de la superficie ocular: <http://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2099.1/8575/REPETIBILIDAD%20TFM.pdf?sequence=1>
- Mayorga, M. (2009). *Determinación de la incidencia de ojo seco en pacientes post cirugía LASIK*. Bogotá, Colombia.
- Merayo, J. (s.f.). *Oculab Grupo Español de Superficie Ocular y Cornea (GESOC)*. Recuperado el 01 de Septiembre de 2016, de Conceptos Actuales en Ojo Seco. Del Síndrome a la Enfermedad.: <http://www.ojoseco.org/wp-content/uploads/2012/09/ojoseco.pdf>

- Nichols KK, F. G. (Mar de 2011). The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest. Ophthalmol. Vis.Sci.*, 52(4), 1922-9.
- Pablo, A. (2006). *Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2*. Asociación Latinoamericana de Diabetes.
- Pai, S. e. (27 de July de 2014). A comparative study of tear film function and tear secretion among diabetics. *International Journal of Bioassays*, 3(09), 3291-3296.
- Perry H.D, M. (15 de April de 2008). *American Journal Managed Care*. Recuperado el 3 de Noviembre de 2016, de <http://www.ajmc.com/journals/supplement/2008>
- Petropoulos, I. e. (November de 2013). Corneal Nerve Loss Detected With Corneal Confocal Microscopy Is Symmetrical and Related to the Severity of Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes care* , 36, 3646-3651.
- Pritchard N, E. K. (Dec de 2010). *NCBI Pub Med.gov*. Recuperado el Mayo de 2016, de Corneal sensitivity as an ophthalmic marker of diabetic neuropathy: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21037498>
- Schultz, R. P. (1983). Diabetic corneal neuropathy. *Transaction of the American Ophthalmological Society*, 81, 107-24.
- Sgrulletta, R. L. (2004). *Capítulo 25 Queratitis neurotrófica* . Recuperado el Mayo de 2016, de Sociedad española de oftalmología: www.oftalmoseoformacion.com/wp-oftalmoseo/documentacion/p2004/Cap25.pdf
- Skarbez, K. P. (2010). Comprehensive Review of the Effects of Diabetes on OcularHealth. *Expert Rev Ophthalmol*, 5(4), 557-577.
- Yu L, C. X. (18 de jun de 2008). Tear film function in type 2 diabetic patients with retinopathy. *International journal of ophthalmology*, 222(4), 284 – 91.
- Zhang, X. Z. (2016). Dry Eye Syndrome in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence, Etiology, and Clinical Characteristics Hindawi Publishing Corporation, , Volume 2016,. *Journal of Ophthalmology*, 7.



Anexo A. Instrumento de recolección de datos

NOMBRE DEL PACIENTE: _____ FOLIO _____

EDAD: _____ SEXO: _____ FECHA: _____

ACTIVIDAD LABORAL: _____

ACTIVIDADES RECREATIVAS DEL LEJOS: _____

MOLESTIA ASOCIADA AL DESARROLLAR LA ACTIVIDAD: _____

ACTIVIDADES RECREATIVAS DEL CERCA: _____

MOLESTIA ASOCIADA AL DESARROLLAR LA ACTIVIDAD: _____

SALUD GENERAL: _____

TIEMPO DE HABER SIDO Dx CON DIABETES MELLITUS TIPO II: _____

CONTROLADO SI _____ NO _____ TIPO DE CONTROL _____

OTRAS ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVA: _____

AV LEJANA OD _____ OI _____

SINTOMATOLOGÍA ESPECÍFICA (SEGMENTO ANTERIOR):

	NUNCA	A VECES	FRECUENTEMENTE
SENSACIÓN DE RESQUEJIDAD			
ARDOR			
OJO ROJO			
MALA VISIÓN			
FALTA DE LUBRICACIÓN			
FOTOFOBIA			

OFTALMOSCOPIA:

OD _____ OI _____

FOTOESTRES: _____ SEG. DESLUMBRAMIENTO: _____ SEG.

FERNING: NUM DE LAMINA _____

SCHIRMER OD _____ OI _____

BUT OD _____ OI _____

SENSIBILIDAD CORNEAL OD _____ OI _____

CUESTIONARIO A PARTIR DE LA PREGUNTA 1

Cuestionario de ojo seco (McMonnies)

Nombre Fecha

Por favor marque con una cruz la opción correcta

Sexo Hombre Mujer

Educación Menos de 25 años 25-45 años Más de 45 años

¿Actualmente usas lentes de contacto?

No Si Si Lentes de contacto rígidos Si Lentes de contacto blandas

1. ¿Padece algún tipo de olor agudo o síntomas olfatorios?

Poco Severo Sensación de atrinca Quejados Molestia por

(¿Con qué frecuencia?)

Siempre Casi siempre Algunas veces Nunca

2. ¿Le han prescrito alguna vez algún tratamiento para el ojo seco?

Si No No lo sé ¿Qué?

3. ¿Padece anemia?

Si No No lo sé

4. ¿Tiene problemas de los ojos?

Si No No lo sé

5. ¿Tiene problemas de sequedad de las mucosas (nariz, boca, garganta, oídos o vagina)?

Nunca A veces A menudo Constantemente

6. ¿Cree que sus ojos son especialmente sensibles a humo, aire acondicionado o calefacción?

Si No A veces

7. ¿Se le comen los ojos muy raras e infrecuentes a raspaduras?

Si No A veces No lo sé

8. ¿Está tomando algún medicamento?

Antibióticos (píldoras o pastillas)

Químicos

Tranquilizantes

Pastillas para dormir

Anticoagulantes (aspirina)

Pastillas para la presión de la sangre

Pastillas para problemas digestivos o intestinales

Otro ¿Qué?

9. ¿En la última semana o más días después de beber alcohol?

Si No A veces No lo sé

10. ¿Sabe si duerme por los ojos secos?

Si No A veces No lo sé

11. ¿Le mojan los ojos al despertar por la mañana?

Si No A veces

FECHA Y HORA DE LA PRUEBAS _____

Anexo B. Documento empleado para solicitar consentimiento del paciente**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título de la investigación: *Asociación entre sensibilidad corneal, cantidad y calidad de la película lagrimal en el paciente diabético*

Investigador: Lic. Opt. Rosa María García González

Sede donde se realizará el estudio: Facultad de Estudios Superiores Iztacala (Instalaciones de la clínica de Optometría)

Nombre del participante: _____

Trabajo en la UNAM, en la carrera de Optometría, estoy realizando una investigación sobre algunas complicaciones en el ojo asociadas a los enfermos de Diabetes Mellitus.

Le invito a usted a participar en este proyecto de investigación, para lo cual es importante brindarle información.

Este proceso se conoce como consentimiento informado. Esta usted en libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y, si usted decide participar, se le pedirá que firme este documento de consentimiento, del cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Previo a su aceptación, le solicito que lea con detenimiento los puntos siguientes:

1. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO.

En México existe una gran cantidad de personas, cada vez más jóvenes, afectadas por la Diabetes, y como sabemos esta enfermedad ocasiona diversas complicaciones en el organismo del paciente, que pueden ser en un inicio no tan graves pero, conforme la enfermedad avanza se presentan daños cada vez más graves. Es el caso del ojo, en donde el paciente puede presentar problemas en

como por ejemplo; catarata, retinopatía, glaucoma, problemas en distintos nervios, entre otros.

Al afectar los nervios se ven alteradas muchas funciones del ojo, es el caso de la lagrime, la cual es importante para mantener la salud de la córnea y mantener un confort visual.

2. OBJETIVO DEL PROYECTO

Invitar a usted para participar en el proyecto de investigación, el cual tiene como objetivo principal:

Determinar la asociación entre la sensibilidad corneal cantidad y calidad de la película lagrimal en los pacientes con Diabetes Mellitus

3. BENEFICIOS DEL PROYECTO

Identificar la relación que hay entre los daños en la lagrime y la córnea en los pacientes que tienen Diabetes, para así identificar y prevenir daños de mayor severidad que puedan ocasionar afección visual.

4. PROCEDIMIENTOS DEL PROYECTO

Estamos invitando a los pacientes diabéticos que son atendidos en la clínica, para realizar algunas pruebas que sirven para evaluar la calidad y cantidad lagrimal así como la presencia de mucosidad en la superficie del ojo; también se evaluará el grado de sensibilidad corneal.

Durante la investigación se le solicitará de dos a tres visitas máximo a la clínica, se le solicitará contestar algunas preguntas y para la evaluación se le colocará una tira de papel filtro, se aplicará un colorante y se hará un ligero toque sobre la córnea.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL PROYECTO

Para este estudio los riesgos que pueden presentarse estarían relacionados con algún proceso alérgico que el paciente pueda desarrollar al instalar el colorante, además de la irritación ocular.

6. ACLARACIONES

La participar en el estudio es totalmente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar se puede retirar en el momento que lo desee.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

Es posible que sí otros miembros de la comunidad saben que usted participa, puede que le hagan preguntas. El investigador no compartirá la identidad de aquellos que participan en el proyecto. La información obtenida en el estudio, será mantenida con estricta confidencialidad. Cualquier información acerca de usted tendrá un número en vez de su nombre, solo el investigadores conocerá su identidad.

Sus resultados obtenidos de la investigación se compartirán con usted antes de que se hagan disponibles en la publicación. Sin compartir la información confidencial.

Si considera claro el documento y no tiene dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este proyecto de investigación.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

_____ Fecha
 Nombre y firma del participante

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmo que el individuo ha dado consentimiento libremente.

_____ Fecha
 Testigo 1

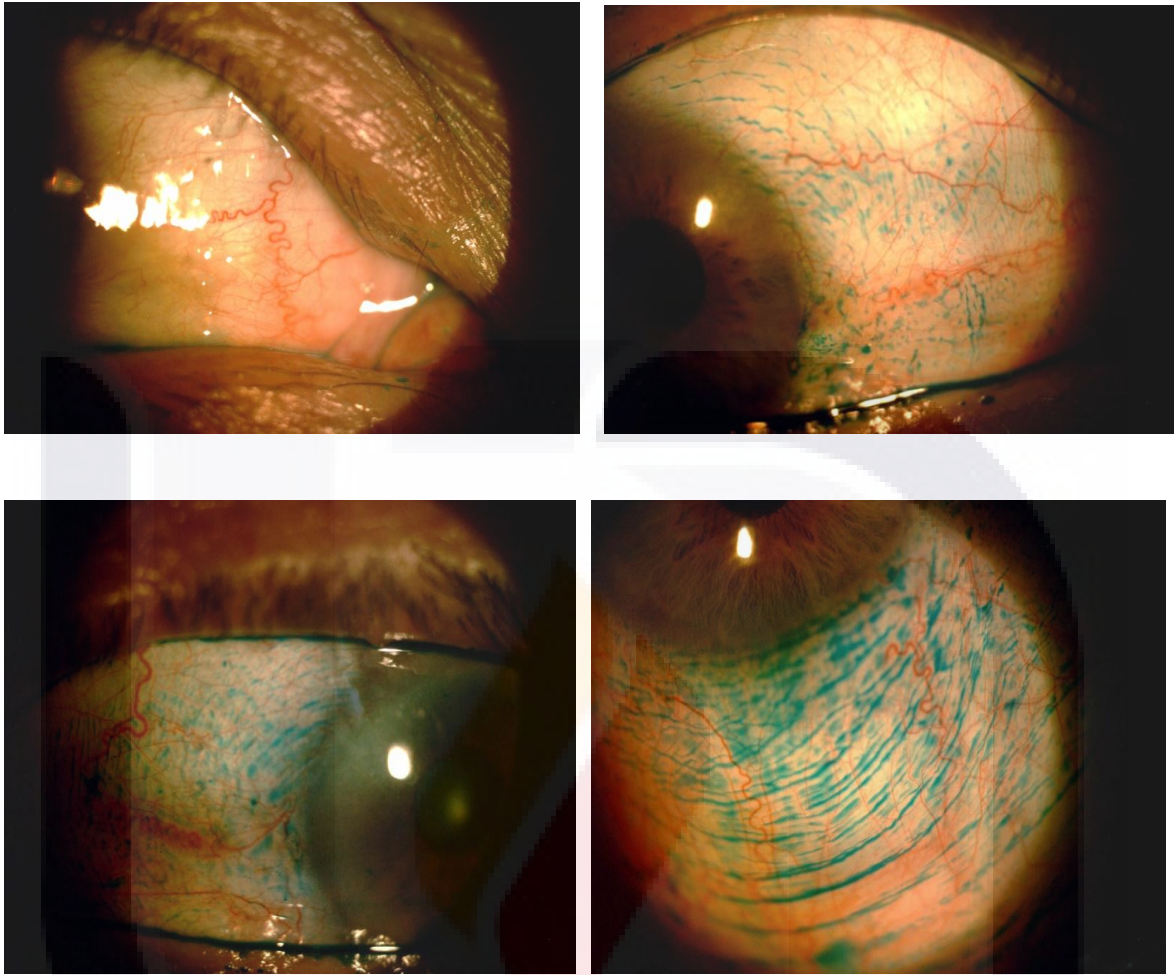
_____ Fecha
 Testigo 2

El Investigador:

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

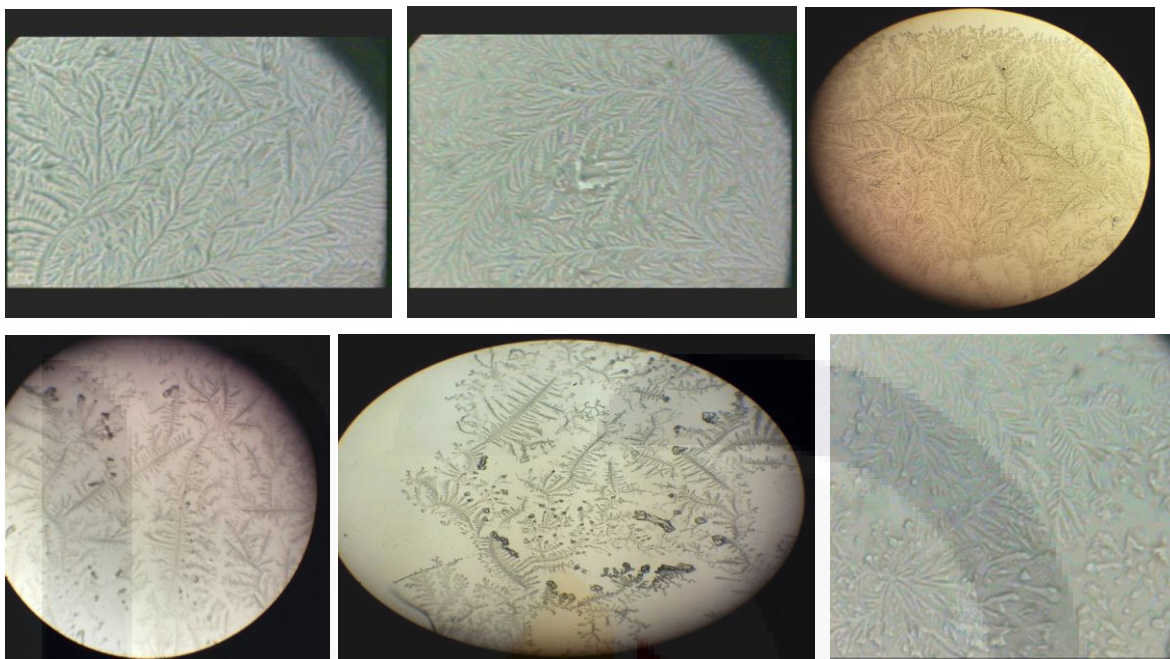
_____ Fecha
 Nombre y firma del investigador

Anexo C. Tinción con verde de lisamina



Tinción conjuntival con verde de lisamina, ejemplo de los diferentes niveles de tinción

Anexo D. Resultados de la prueba de Ferning



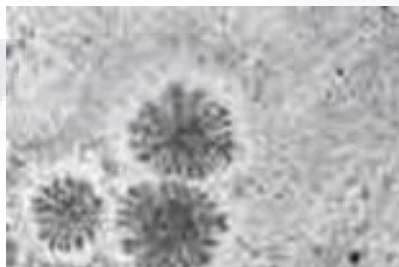
Tipo 1



Tipo 2



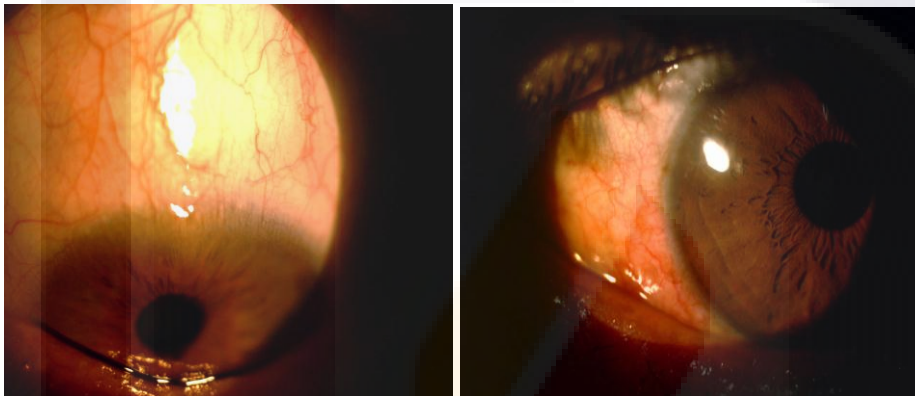
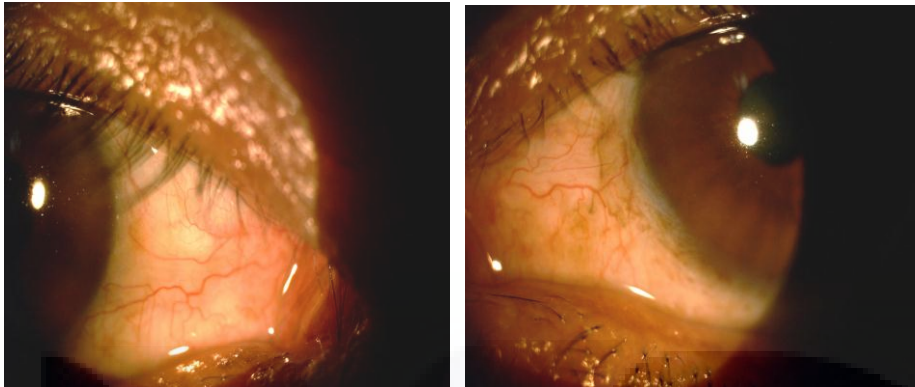
Tipo 3



Tipo 4

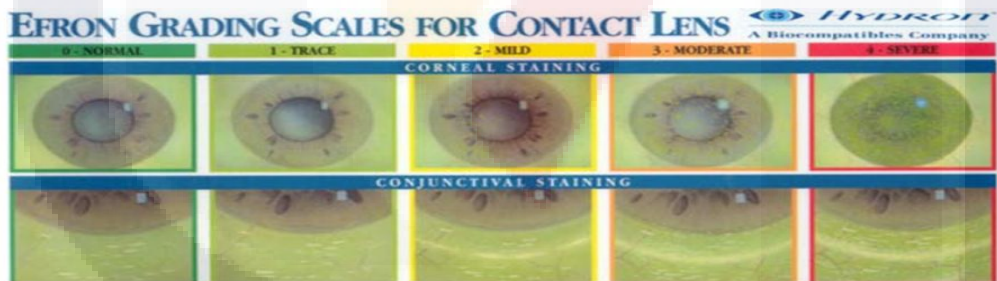
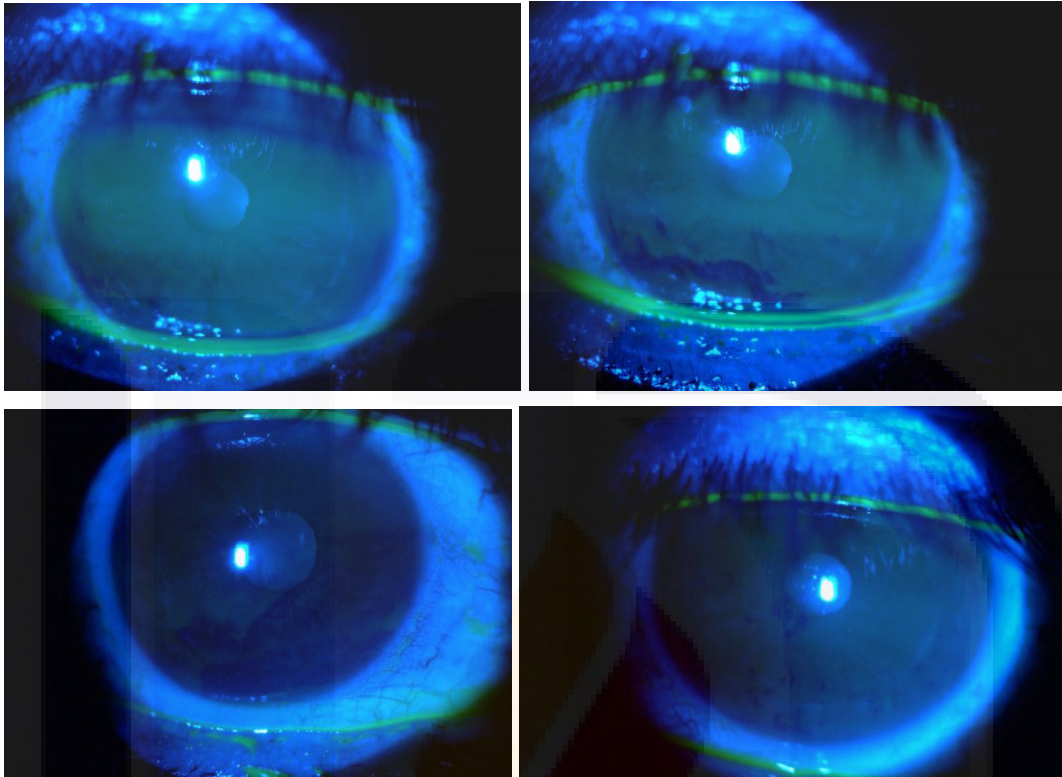
Escala de Rolando para clasificar los resultados de Ferning

Anexo E. Hiperemia conjuntival



Enrojecimiento conjuntival		
Clasificación		Descripción
0	Normal	Conjuntiva bulbar blanca Un vaso más grande Cornea transparente
1	Indicios	Leve aumento del enrojecimiento conjuntival Vasos grandes más ingurgitados
2	Leve	Mayor aumento del enrojecimiento conjuntival Enrojecimiento límbico Leve inyección ciliar
3	Moderado	Conjuntiva muy enrojecida Mayor enrojecimiento límbico Inyección ciliar
4	Grave	Enrojecimiento conjuntival extremo Limbo muy enrojecido Inyección ciliar intensa Reflujo en los vasos grandes

Anexo F. Tiempo de Ruptura Lagrimal TRL



GRADO	INTERPRETACION
0	Normal, sin cambios en el tejido
1	Leve indicios- no precisa acción clínica
2	Medio- puede precisar acción clínica
3	Moderado- normalmente requiere acción clínica
4	Grave- requiere acción clínica urgentemente

Escala de Efron (Efron N, et.al. Validation of computer morphs for grading contact lens complications. Ophthalmic Physiol Opt. 2002;22(4): 341-9.