

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO

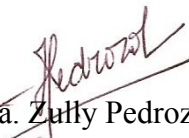


Estudio de la superficie ocular en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo II, sin patología ocular diagnosticada

Daniela Marcela López Ponce

Proyecto de tesis para optar al grado de magíster en fisiopatología

Directores de Tesis


Dra. Zully Pedrozo


Dr. Rodolfo Lahsen

2023

INFORME DE APROBACIÓN TESIS DE MAGÍSTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magíster presentada por la(el) candidata(o)

DANIELA MARCELA LÓPEZ PONCE

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magíster en Fisiopatología en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 14 de abril, 2023

**Prof. Dra Zully Pedrozo
Dr. Rodolfo Lahsen
Directores de Tesis
(Clínica Las Condes)**

COMISIÓN INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dra. Ivonne Olmedo

Prof. Dr. Rodrigo Valenzuela

Prof. Dra. Marlene Vogel

**Prof. Dra. Julia Guerrero
Presidente Comisión**

ÍNDICE

1. Resumen.....	4
2. Abstract.....	5
3. Introducción.....	6
4. Marco teórico.....	7
4.1 Epidemiología de la diabetes Mellitus 2.....	7
4.2 Compromiso visual en pacientes con diabetes.....	8
4.3 Neuropatía ocular y queratopatía diabética.....	10
4.4 Regulación de la homeostasis lagrimal.....	11
4.5 Hiperglicemia e impacto en los medios refractivos oculares.....	13
4.6 Hiperosmolaridad, hipoestesia y síndrome de ojo seco.....	14
4.7 Control oftalmológico en pacientes diabéticos.....	18
5. Hipótesis.....	19
6. Objetivo general.....	19
7. Objetivos específicos.....	19
8. Materiales y métodos.....	20
8.1 Diseño de estudio.....	20
8.2 Tamaño muestral.....	20
8.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	21
8.4 Consentimiento informado.....	22
8.5 Operacionalización de variables.....	22
8.6 Metodología.....	24
8.7 Análisis de datos.....	27
9. Resultados.....	28
10. Discusión.....	35
11. Conclusión.....	40
12. Bibliografía.....	41
13. Anexos.....	48

1. RESUMEN

Introducción: La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en Chile, la cual se encuentra asociada al desarrollo de complicaciones sistémicas tales como neuropatía y microangiopatía, las que se presentan en el curso de la enfermedad en pacientes con o sin tratamiento hipoglicemiante, afectando de forma significativa la salud visual, pudiendo generar alteraciones irreversibles a nivel de retina (retinopatía diabética), cristalino (catarata) y superficie ocular (síndrome de ojo seco (SOS) y queratopatía diabética). Su inclusión en el programa GES (2005) contempló la evaluación oftalmológica y examen del fondo de ojo como medida preventiva para detectar la retinopatía diabética de forma temprana y controlar su progresión, sin embargo, la evaluación de la superficie ocular no está incluida, detectándose de forma tardía una vez que se presenta el daño epitelial y el consecuente desarrollo de queratopatía diabética.

Objetivo: Evaluar la presencia de alteraciones de la unidad funcional de la superficie ocular en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que acuden a control de rutina mediante protocolo estandarizado para evaluación oftalmológica.

Metodología: Estudio observacional descriptivo de cohorte transversal que incluyó 10 pacientes evaluados (20 ojos) en Centro de Diabetes, servicio de Oftalmología de Clínica Las Condes durante el año 2022. El protocolo de evaluación oftalmológica aplicado contempla exámenes clínicos y de laboratorio para detectar síntomas y signos de enfermedad de superficie ocular e incluye: cuestionario OSDI[®], tinciones de superficie ocular y BUT, Test de Schirmer I y II, Tear Ferning Test, Citología Conjuntival y estesiometría corneal.

Resultados: Se realizó evaluación oftalmológica en ambos ojos en un total de 10 pacientes (20 ojos), de los cuales solo 4 pacientes reportaron sintomatología concordante con SOS de acuerdo con el cuestionario OSDI[®]. Se observaron alteraciones en la estabilidad y calidad lagrimal en el 100% de los ojos y muestras lagrimales analizadas tanto en pacientes sintomáticos como no sintomáticos. Las lesiones superficiales subclínicas tanto en la córnea como la conjuntiva en 6 y 8 ojos respectivamente, se asoció a un proceso inflamatorio observado a nivel citológico en el 90% de los casos. Solo 1 paciente presentó hipostesia moderada en ambos ojos a pesar de ser sintomático.

Conclusiones: Se observan signos de alteraciones en la unidad funcional de la superficie ocular en los pacientes con DM2 evaluados en este estudio, independiente de la presencia de sintomatología asociada a SOS. La detección de signos tempranos en etapa subclínica mediante el protocolo de examinación propuesta permitiría diagnosticar y tratar a los pacientes de forma oportuna, previniendo el desarrollo y progresión a queratopatía diabética y daño irreversible.

2. ABSTRACT

Background: Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is one of the most prevalent chronic diseases in Chile. It's associated with the development of systemic complications such as neuropathy and microangiopathy, which occur in the course of the disease in patients with or without hypoglycemic treatment, severely affecting visual health, being able to cause irreversible alterations at the level of the retina (diabetic retinopathy), lens (cataract) and ocular surface (dry eye syndrome (DES) and diabetic keratopathy). Its inclusion in the GES program (2005) contemplated the ophthalmological evaluation and eye fundus examination as a preventive measure to detect diabetic retinopathy early and control its progression, nevertheless, evaluation of the ocular surface is not included, being detected late once the epithelial damage occurs and the consequent development of diabetic keratopathy.

Purpose: To evaluate the presence of alterations in the functional unit of ocular surface in patients with Type 2 Diabetes Mellitus who attended their routine check up using a standardized ophthalmological protocol evaluation.

Methods: Observational descriptive study of a cross-sectional cohort that included 10 evaluated patients (20 eyes) at the Diabetes Center and Ophthalmology Department in Clínica Las Condes in 2022. The ophthalmological evaluation protocol applied contemplates clinical and laboratory examinations to detect symptoms and signs of ocular surface disease and include: OSDI® questionnaire, ocular surface stains and BUT, Schirmer Test I and II, Tear Ferning Test, Conjunctival Cytology and corneal esthesiometry.

Results: Ophthalmological evaluation was performed in both eyes in 10 patients (20 eyes) and only 4 showed symptoms consistent with DES according to the OSDI® questionnaire. Alterations in stability and tear quality were observed in 100% of the eyes and tear samples analyzed in both symptomatic and non-symptomatic patients. The superficial subclinical lesions were observed on cornea and conjunctiva in 6 and 8 eyes, respectively, were associated with an inflammatory process evidenced by cytological changes in 90% of the cases. Only 1 patient presented moderate bilateral hypoesthesia despite being symptomatic.

Conclusion: Signs of changes in the functional unit of ocular Surface are observed in patients with DM2 evaluated in this study, regardless of the presence of symptoms associated with DES. The detection of early signs in the subclinical stage through the proposed examination protocol would allow diagnosis and early treatment, preventing the development and progression of diabetic keratopathy and irreversible damage.

3. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) ha sido catalogada como una de las epidemias del siglo XXI. Esta denominación se debe al rápido aumento de su prevalencia, el que se relaciona entre otros factores al cambio en el estilo de vida de la población hacia el sedentarismo, el consumo crónico de dietas altas en grasas saturadas y carbohidratos los que favorecen el desarrollo de obesidad y al envejecimiento de la población, lo que contribuye al aumento de la cantidad de años que la persona padecerá la enfermedad, teniendo un impacto directo en el sistema de salud (1).

En Chile la DM2 tiene una prevalencia del 12,3%, posicionándonos en el primer lugar de los países de América del Sur con mayor proporción de pacientes diagnosticados con diabetes. Considerando el curso asintomático de la enfermedad y la falta de acceso a los servicios de salud durante los últimos 2 años, sumado a los largos periodos de confinamiento, sedentarismo y mala alimentación, se espera que este porcentaje siga en aumento, con un incremento de la prevalencia no solo en la población de riesgo sino también en el estrato etario más joven (2, 3, 4).

Tanto los pacientes con DM2 tratados o no tratados presentan temprana o tardíamente en el curso de su enfermedad complicaciones oftalmológicas, que afectan la calidad visual pudiendo conducir a la ceguera, en el peor de los casos. Si bien la retinopatía diabética (complicación oftalmológica del segmento posterior) está bien estudiada y en nuestro país está dentro de las patologías cubiertas por las garantías explícitas de salud (GES), la queratopatía (complicación del segmento anterior), presente en más del 50% de los pacientes con DM2, permanece subdiagnosticada, generando complicaciones como lesiones irreversibles de la córnea y compromiso visual (5).

La evaluación oftalmológica integral que contemple no solo la evaluación y control de la

retina, sino también del segmento anterior y exámenes específicos de superficie ocular, puede jugar un rol crucial en la detección temprana de alteraciones subclínicas y prevención del daño corneal y afectación de la calidad visual de los pacientes con DM2.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Epidemiología de la Diabetes Mellitus 2

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica no transmisible de alta prevalencia mundial, siendo la DM tipo 2 (DM2) la más común, correspondiendo al 90% de los casos de diabetes en el mundo (1). Se estima que el 8,5% de la población mundial padece DM2, asociado a factores de riesgo tales como el sedentarismo, la obesidad y las dietas altas en grasas, propios del estilo de vida occidental, así como a factores genéticos y ambientales (1).

A nivel de América del Sur, Chile ocupa el primer lugar con una prevalencia del 12,3%, es decir, al menos uno de cada diez chilenos ha sido diagnosticado con DM2, constituyendo un problema de salud pública (2). Considerando el envejecimiento de la población y el consecuente aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas tales como la DM2, es fundamental centrarse en la medicina preventiva y el diagnóstico temprano para asegurar una mejor calidad de vida de las personas que la padecen (2, 3, 4).

Los pacientes con DM2 se caracterizan por presentar resistencia a la insulina y una menor sensibilidad en la respuesta biológica de los tejidos a esta hormona, lo que conduce a un aumento inicial en su producción para compensar esta menor respuesta, condición conocida como hiperinsulinemia. A pesar de esto, esta compensación termina siendo insuficiente para la regulación de los niveles de glucosa, generando finalmente hiperglicemia, observada tanto en test de tolerancia a la glucosa como en la glicemia en ayunas,

indicadores claves para el diagnóstico de esta enfermedad. El estado constante de hiperglicemia gatilla los principales factores de daño en el organismo, siendo deletéreo tanto a mediano como a largo plazo para la microcirculación, el sistema urinario, cardiovascular y el sistema nervioso periférico (3, 4). El desarrollo de nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética están establecidas y son bien conocidas en el curso crónico de la enfermedad, constituyendo las principales causas de complicaciones y deterioro de la calidad de vida de los pacientes con DM2, tales como ceguera, amputación de extremidades por deficiencia en la curación de heridas y diálisis por falla renal (3, 5).

4.2 Compromiso visual en pacientes con diabetes

Dentro de los factores de riesgo para enfermedades oftalmológicas se encuentran varias enfermedades crónicas como la DM2, la hipertensión, el hipotiroidismo y las enfermedades dermatológicas, por lo que es común que exista comorbilidad y superposición de signos y síntomas oculares que hacen difícil descartar la causalidad del daño a nivel de la superficie ocular. La evaluación oftalmológica integral es fundamental y forma parte de los controles periódicos de los programas de atención primaria en adultos mayores, centrados en la detección temprana de catarata, glaucoma y retinopatía diabética (6).

Los pacientes con DM2 poseen una pobre calidad visual y la hiperglicemia juega un rol principal en el desarrollo de complicaciones oftalmológicas tanto en el segmento anterior, entre ellas la queratopatía corneal y la catarata, como en el segmento posterior (figura 1), donde destaca la retinopatía como principal causa de ceguera en pacientes diabéticos asociada a microangiopatía, donde la remodelación y alteración de la permeabilidad vascular de la pared de los vasos sanguíneos de la retina, puede ocasionar la formación de trombos, ruptura de pared y hemorragia vítrea (7). Mientras que las alteraciones fisiopatológicas asociadas a la retinopatía son bien comprendidas, facilitando el desarrollo de terapias

preventivas en base a inhibidores del factor de crecimiento del endotelial vascular, tales como inyecciones periódicas de Avastin que mantienen la microcirculación retinal evitando la hemorragia vítrea y ceguera, las alteraciones del segmento anterior, incluyendo la película lagrimal, y epitelopatías corneales y conjuntivales, e incluso compromiso del borde palpebral, son subdiagnosticadas a pesar de presentarse en cerca del 50% de los pacientes con DM2 (7,8, 9).

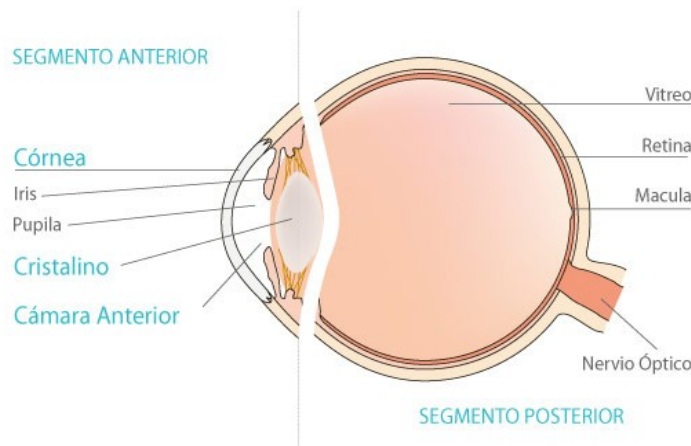


Figura 1: Anatomía funcional del ojo dividida en segmento anterior y posterior (10).

A pesar de la prevalencia de enfermedades oftalmológicas desarrolladas en los pacientes diabéticos, los controles médicos se enfocan en el control de eventos tardíos, como lo son las alteraciones de fondo de ojo por angiopatía retinal y prevención de hemorragia, así como cambios en la agudeza visual refractivos por hiperglicemia, siendo menos relevante el estudio de la superficie ocular (2, 4, 5).

Algunas de las alteraciones de la superficie ocular frecuentes en pacientes con DM2 son la pérdida de densidad de inervación corneal con la consecuente disminución de la sensibilidad, un evento temprano en el desarrollo de neuropatía corneal diabética conducente a úlceras neurotróficas, recurrencia de infecciones corneales y ulceración, con una baja tasa de reparación de heridas, lo que aumenta los defectos epiteliales, compromiso

visual y riesgo de ceguera. Se ha encontrado además mayor prevalencia de síndrome del ojo seco (SOS) y blefaritis demodiosica en pacientes diabéticos ya que éstos tendrían una mayor población de ácaros a nivel del borde palpebral, lo que contribuiría a un mayor riesgo de infecciones secundarias, desarrollo de alteraciones palpebrales, de las glándulas de Meibomio, inflamación y daño corneal (11, 12, 13).

4.3 Neuropatía ocular y queratopatía diabética

La cornea, perteneciente al segmento ocular anterior, constituye el tejido más densamente innervado del cuerpo humano, con una densidad central de 7.000 nociceptores/mm², siendo alrededor de 300-600 veces más sensible que la piel. Su innervación proviene de la rama oftálmica del nervio trigémino y se distribuye formando un plexo a nivel sub-basal del cual emergen las terminaciones más superficiales del epitelio corneal (14, 15, 16).

La pérdida en la densidad de la innervación corneal como parte de la neuropatía diabética, conduce a la pérdida progresiva de la sensibilidad corneal, y con ello su capacidad de respuesta frente a agresiones externas y mecanismos compensatorios (17). La queratopatía diabética, o epitelopatía corneal, afecta entre un 47–64% de los pacientes durante el curso clínico de la enfermedad y es frecuentemente subdiagnosticada, lo que aumenta el riesgo de desarrollo de ojo seco, úlceras neurotróficas e infección, acompañado de una baja capacidad de curación de las heridas y cicatrización (18, 19, 20).

Si bien la densidad de la innervación corneal es fácilmente evaluable mediante microscopía confocal, se requiere de equipamiento especializado y costoso no disponible en la mayoría de los servicios de salud (21, 22). Por otra parte, la pérdida de sensibilidad podría no ser la única causa de queratopatía, existiendo muchos factores, como la hiperosmolaridad lagrimal, en la que la hiperglicemia podría ser un factor potencial de daño, alteraciones del

borde palpebral y coexistencia de otras patologías asociadas que contribuyen al deterioro de la superficie ocular (23, 24, 25). Una vez establecido el daño en la superficie ocular, independiente de su etiología, la persistencia de lesiones corneales y complicaciones derivadas de una baja respuesta compensatoria y una baja capacidad de curación, llevan a una mala calidad visual, molestias oculares y disminución de la calidad de vida de los pacientes (26, 27).

La disminución de la sensibilidad corneal llamada hipoestesia corneal y las alteraciones de la superficie ocular y de la película lagrimal podrían ser eventos tempranos en el desarrollo de la queratopatía diabética, fácilmente detectables en la evaluación oftalmológica y con exámenes de rutina (24, 28). Si bien la capacidad de recuperación de la sensibilidad corneal por daño en las terminaciones nerviosas es poco probable, es un proceso que ha sido descrito en procedimientos post cirugía refractiva tales como LASIK (Laser-assisted in-situ keratomileusis) y LASEK (laser- assisted subepithelial keratectomy), donde la incisión quirúrgica genera inicialmente un estado de hipoestesia corneal, el cual es reversible con el adecuado manejo y cuidados de la superficie ocular, previniendo complicaciones postoperatorias (29, 30). El daño irreversible observable en la queratopatía diabética podría ser abordable teniendo un enfoque preventivo y en la detección de eventos tempranos asociados a la superficie ocular, lo cual podría ser abordado a través de mediciones para conocer el estado de la superficie ocular, aun cuando el paciente no demuestre aún signos clínicos del desarrollo de la enfermedad.

4.4 Regulación de la homeostasis lagrimal

La película lagrimal es una secreción compleja producida en distintas glándulas de la conjuntiva y párpados, distribuida y mezclada homogéneamente sobre la superficie ocular durante cada pestañeo. Constituye un medio refractivo, lubricante y protector de la córnea,

por lo que su composición y estabilidad impactan directamente en la calidad visual. Los principales componentes que la conforman son agua, proteínas, lípidos, glicoproteínas, inmunoglobulinas, factores de crecimiento, vitaminas e iones, los cuales le confieren un pH promedio en el rango de 7,2-7,4 y una osmolaridad promedio de 300-302 mOsm/L (rango de normalidad de 270-315 mOsm/L) (31).

Las propiedades biofísicas de la película lagrimal se deben a que ésta se organiza en tres capas sobre la superficie ocular: a) una capa de mucina estrechamente ligada al glicocálix de las células epiteliales, la cual es secretada por las células caliciformes de la conjuntiva y distribuidas en una gradiente de mayor a menor densidad desde los sacos conjuntivales hasta el límite limbo-corneal; b) una capa acuosa intermedia, de mayor espesor, secretada por las glándulas lagrimales principales y accesorias y c), la capa lipídica, superficial y en contacto directo con el aire, secretada principalmente por las glándulas de Meibomio, que corresponden a glándulas sebáceas modificadas ubicadas a lo largo del margen de los párpados y en menor medida por glándulas accesorias, de Zeiss y Moll (12, 31).

Actualmente se propone un modelo de película lagrimal más dinámico, en el que la capa de mucina y acuosa estarían formando una sola capa de gel mucoacuoso, donde las mucinas tendrían un rol fundamental en la retención de agua por su capacidad por interactuar con lípidos hidrofílicos de la capa lipídica, dándole cohesión y estabilidad a la película lagrimal (31).

Funcionalmente se conocen 2 tipos de fluido lagrimal, dependiendo del estímulo que gatilla su secreción: a) lágrima basal, producida de forma constante para mantener la humedad del ojo y b), lágrima refleja, en la que predomina el componente acuoso y proteico, mediado por estímulos de dolor captados por receptores del plexo corneal y como mecanismo compensatorio en condiciones de inestabilidad lagrimal por déficit de alguno de

sus componentes, disfunciones palpebrales y/o inflamación (31).

4.5 Hiperglicemia e impacto en los medios refractivos oculares

Se considera como medio refractivo todas las capas que debe atravesar la luz antes de llegar a los fotorreceptores de la retina. Desde la porción más externa tenemos: la película lagrimal, cornea, humor acuoso, cristalino y humor vítreo. La alteración de cualquiera de estas estructuras genera fluctuación de la agudeza visual.

Como se indicó anteriormente, los cambios en la agudeza visual en pacientes con DM2 asociadas al segmento posterior (humor vítreo y retina) han sido ampliamente estudiados, sin embargo, el manejo de las alteraciones en el segmento anterior permanece poco desarrollado, debido a que éstas son dependientes de las variaciones en los niveles de glucosa de cada paciente (32). Es así como la hiperglicemia juega un rol crucial en los medios refractivos, principalmente en las estructuras avasculares, como el cristalino y la córnea, los que dependen del aporte de glucosa desde el humor acuoso para nutrirse.

Tanto la lágrima como el humor acuoso presentan niveles de glucosa que varían de acuerdo con la glicemia en sangre, mientras que en la lágrima estas variaciones pueden ser marginales desde el punto de vista refractivo, debido a que representa cerca del 8% del nivel de glicemia periférico, en el humor acuoso tiene un mayor impacto en la refracción, al representar el 50% del valor periférico (33). Estas variaciones observadas en pacientes diabéticos se deben a que en el ojo se ha descrito la presencia solo de transportadores de glucosa no sensibles a la insulina (GLUT1), no pudiendo independizarse el control de las fluctuaciones de la agudeza visual a los niveles de glicemia (33, 34).

El continuo aumento en los niveles de glucosa en el humor acuoso y su aporte tanto a la córnea como al cristalino contribuye al desarrollo de patologías del segmento anterior. En la córnea, el efecto de hiperglicemia sobre el endotelio puede llevar a una disfunción epitelial,

con pérdida de su capacidad para deshidratar la córnea, edema corneal y aumento del espesor de ésta, mientras que en el cristalino se ha reportado que los niveles de glicemia superiores a 200 mg/dl, saturan la enzima hexoquinasa, convirtiéndose el exceso de glucosa en sorbitol, el cual se acumula entre las fibras del cristalino y el epitelio, conduciendo a la aparición de catarata (35, 36).

El impacto de la hiperglicemia en los medios refractivos tanto del segmento anterior como posterior, entre ellos la lágrima, junto con la falta de mecanismos que permitan la regulación independiente de la glicemia en la sangre, dificultan el manejo de las fluctuaciones visuales en los pacientes con DM2. Adicional al daño corneal mediado por la hiperglicemia, el desarrollo de queratopatía diabética neurotrófica conlleva a la perpetuación del daño corneal y pérdida irreversible de la calidad visual (35).

4.6 Hiperosmolaridad, hipoestesia y síndrome de ojo seco

La alteración en la proporción de los componentes de la película lagrimal o la pérdida de alguno de ellos conduce a la inestabilidad de la tensión superficial y mayor evaporación de la porción acuosa, produciendo un aumento de los solutos presentes en ella, generando una condición de hiperosmolaridad, la que activa la cascada de mediadores proinflamatorios por parte de las células epiteliales (37). La concentración de la lágrima es censada por receptores en fibras aferentes corneales, que gatillan el lagrimeo reflejo, por estimulación de la glándula lagrimal principal, un mecanismo compensatorio que aumenta considerablemente el volumen lagrimal durante un periodo corto, a fin de disminuir la osmolaridad lagrimal y los componentes inflamatorios (37). Tanto la concentración lagrimal como la sensibilidad corneal son fundamentales en la mantención de la homeostasis lagrimal y salud de la superficie ocular, ya que permiten generar una respuesta adaptativa a cambios ambientales, agresiones externas como el ingreso de cuerpos extraños e infección, y cambios en los

tejidos producto del envejecimiento (37).

La hiperosmolaridad es considerada como uno de los eventos tempranos y principales en los mecanismos mediadores de daño de la superficie ocular en el Síndrome de Ojo Seco (SOS), enfermedad altamente prevalente que afecta entre el 5-50% de la población mundial, siendo mayor en mujeres y personas de la tercera edad, por lo que representa un problema emergente que afecta la calidad de vida en poblaciones en envejecimiento, como nuestro país (37, 38).

El SOS es definido como una enfermedad multifactorial de la superficie ocular, caracterizada por la pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, acompañada de signos y síntomas oculares, tales como visión borrosa, molestias oculares e incluso dolor, los que afectan y limitan la realización de actividades cotidianas de las personas que lo padecen. Entre sus principales factores de riesgo están aquellos; a) intrínsecos, entre los que destacan las enfermedades autoinmunitarias como síndrome de Sjögren, la rosácea, diabetes, malformaciones palpebrales y disfunción de glándulas de Meibomio (DGM) entre otras y b), extrínsecos, asociados a factores ambientales (contaminación, aire acondicionado, clima seco), factores conductuales (uso excesivo de pantallas, lentes de contacto), factores farmacológicos (antidepresivos y antihistamínicos) y hormonas tiroideas y anticonceptivos orales (38). Finalmente, intervenciones quirúrgicas realizadas en cirugías refractivas se asocian a una pérdida de la sensibilidad corneal y consecuentemente hiposecreción lagrimal (38, 39).

El SOS puede ser dividido en 2 grandes categorías de acuerdo a los mecanismos causales de daño predominantes, pudiendo existir un SOS mixto que engloba ambas entidades; a) SOS evaporativo: es el más frecuente y está caracterizado por la pérdida del componente lipídico de la película lagrimal asociado a DGM, ya sea por atrofia u obstrucción de las glándulas, o alteraciones inflamatorias palpebrales tales como chalaziones y orzuelos,

lo que genera un aumento de la evaporación de la porción acuosa, desarrollo de hiperosmolaridad y activación de mecanismos compensatorios, y b) SOS hiposecretor: comúnmente asociado a Síndrome de Sjögren, por destrucción de la glándula lagrimal principal, lo que se traduce en la disminución considerable de volumen lagrimal e hiperosmolaridad; y disminución de la sensibilidad corneal, o hipoestesia, donde la hiposecreción estará mediada por la falta de activación de mecanismos compensatorios por parte de la glándula lagrimal principal, condición comúnmente observada en daño neuropático diabético, y como evento transitorio post cirugía refractiva (12, 38).

En ambos tipos de ojo seco existe inflamación, lo que genera daño de las células epiteliales, cambios adaptativos como metaplasia escamosa, pérdida de células caliciformes con hiposecreción de mucinas y con ello disminución de la retención de agua en la película lagrimal y aumento de la osmolaridad, perpetuando así los eventos inflamatorios y daño de la superficie ocular (38).

Tanto la sensibilidad corneal como la osmolaridad lagrimal pueden ser medidas y constituyen exámenes de rutina frecuentemente usados en la evaluación de enfermedades de la superficie ocular, debido a que el SOS comparte síntomas y signos con otras enfermedades oculares. Si bien la hipoestesia corneal es fácilmente medible, su detección suele ser tardía debido a la falta de síntomas, pudiendo existir daño corneal y ulceración al momento de la evaluación, como ocurre en pacientes con queratopatía diabética.

La relación entre eventos fisiopatológicos propios de la DM2, el desarrollo de SOS y evolución a queratopatía diabética se resumen en la figura 2.

Una de sus principales dificultades y falencias para la medición de la osmolaridad lagrimal está en la naturaleza fluctuante de la concentración lagrimal, siendo diferente dependiendo del ambiente y hora del día para una misma persona, y por otra parte, los mecanismos de medición se basan en la conductancia, considerando principalmente la

concentración de sales en solución, descartando la variación de la concentración de otras partículas osmóticamente activas en la lágrima, tales como la glucosa, la cual se encuentra aumentada en la película lagrimal de pacientes con DM2. Si bien la contribución de la glucosa en la hiperosmolaridad y el desarrollo de alteraciones de la superficie ocular es controversial, esto se debe principalmente por la falta de un mecanismo confiable y reproducible que permita la medición de la glucosa en volúmenes pequeños (40, 41, 42).

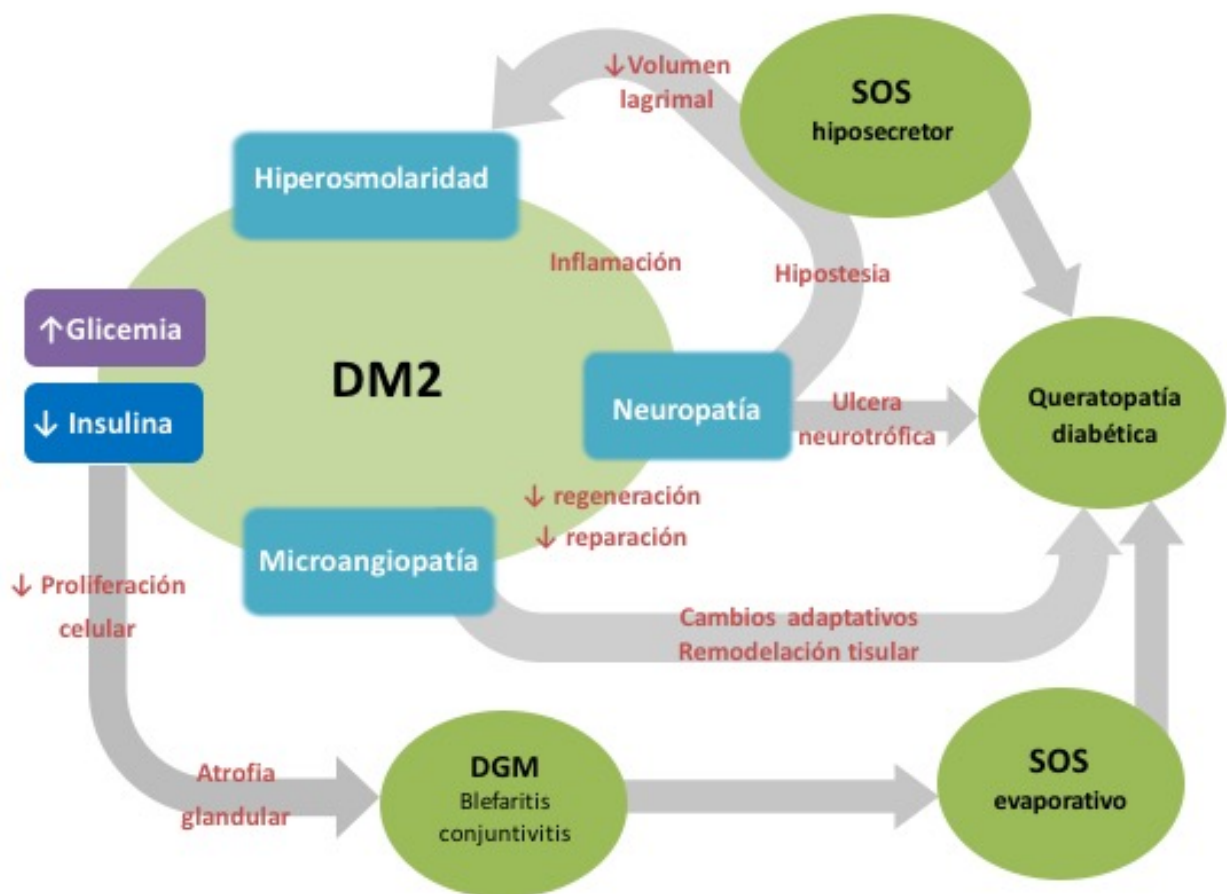


Figura 2: Mecanismos de daño en la superficie ocular de pacientes con DM2. López D. 2023.

4.7 Control oftalmológico en pacientes diabéticos

De acuerdo a lo estipulado por la superintendencia de salud respecto al problema de salud n°7 del programa GES, correspondiente a la DM2, todo paciente con diagnóstico o sospecha diagnóstica de DM podrá acceder a la atención médica general y de especialidad, así como al acceso a exámenes y tratamiento. Actualmente el programa GES otorga cobertura de especialidad para control anual con médico oftalmólogo y examen exploratorio del fondo de ojo, pudiendo ser derivado a programa GES de retinopatía diabética una vez que ésta ha sido diagnosticada. Sin embargo, la evaluación del segmento anterior, su control de seguimiento y tratamiento permanecen poco desarrollados, no existiendo un protocolo estándar de evaluación oftalmológica integral (5), aun cuando una detección temprana de las alteraciones de la unidad funcional de la superficie ocular podrían contribuir en la prevención del desarrollo de queratopatía y daño irreversible de la córnea, y así, potenciar conductas de cuidado, tratamiento y educación de la población en cuanto a los riesgos visuales asociados a la DM2.

5. HIPÓTESIS

Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sin patología ocular diagnosticada, presentan alteraciones de la unidad funcional de la superficie ocular.

6. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la presencia de alteraciones de la unidad funcional de la superficie ocular en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que acuden a control de rutina mediante protocolo estandarizado para evaluación oftalmológica.

7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

7.1 Determinar presencia de signos y síntomas de malestar ocular asociados a SOS reportados por pacientes diabéticos mediante encuesta Ocular Surface Disease Index (OSDI®)

7.2 Categorizar sintomatología de los pacientes en estudio de acuerdo con puntaje OSDI®.

7.3 Relacionar presencia de síntomas con signos clínicos de SOS.

7.4 Evaluar signos clínicos de SOS mediante: tiempo de ruptura lagrimal, tinciones de superficie ocular, Schirmer I y II.

7.5 Evaluar los cambios adaptativos de la superficie ocular mediante citología de impresión conjuntival.

7.6 Evaluar las alteraciones en la calidad de la película lagrimal mediante el test de Ferning.

7.7 Evaluar la sensibilidad corneal mecánica utilizando el estesiómetro de Cochet-Bonnet.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Diseño de estudio

Estudio observacional descriptivo de cohorte transversal que incluyó pacientes evaluados en Centro de Diabetes, servicio de Oftalmología y Unidad de Lágrima y Superficie Ocular de Clínica Las Condes durante el periodo de agosto-noviembre 2022.

8.2 Tamaño muestral

- a) **Muestra:** Las muestras se obtuvieron de pacientes con diagnóstico de DM2 derivados del Centro de Diabetes de Clínica Las Condes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Los hallazgos obtenidos fueron contrastados de acuerdo con parámetros de normalidad estandarizados para cada evaluación.
- b) **Muestreo:** Se realizó un muestreo probabilístico simple consecutivo de los pacientes con DM2 que acudieron a su control con médico tratante en el Centro de Diabetes de Clínica Las Condes, durante el cual se les invitó a participar del estudio de forma voluntaria durante el período de reclutamiento.
- c) **Cálculo del tamaño muestral:** Para el tamaño muestral se consideró un intervalo de confianza del 99%, una precisión del 5% y una prevalencia de DM2 de un 12,3%, con lo cual se obtuvo un tamaño muestral total de 260 pacientes. Se consideró para el estudio piloto un 10% del tamaño muestral total a fin de evaluar la factibilidad y pertinencia en la implementación de evaluación oftalmológica preventiva de la superficie ocular, dando como resultado un grupo de estudio exploratorio constituido por 26 pacientes, considerando cada ojo como unidad de medida independiente para cada variable.

8.3 Criterios de inclusión y exclusión

a) **Criterios de inclusión:** Pacientes de sexo masculino y femenino entre 30-65 años con diagnóstico clínico de DM2 de más de 1 año a la fecha y que se encuentren en tratamiento hipoglicemiante y/o insulina por al menos 6 meses.

b) **Criterios de exclusión:** Pacientes con diagnóstico de SOS o proceso inflamatorio en la superficie ocular como patología base.

- Pacientes sometidos a procedimiento quirúrgico en un periodo menor a 6 meses
- Pacientes sometidos a cirugía ocular en un periodo menor a 4 meses
- Pacientes con antecedentes de cirugía LASEK o LASIK
- Pacientes que se encuentren en tratamiento de forma discontinua o en transición y/o cambio de tratamiento
- Pacientes con diagnóstico o sospecha diagnóstica de enfermedad autoinmunitaria
- Pacientes con antecedentes de COVID 19 y/o virus Herpes que desarrollaran síntomas oculares
- Pacientes con trastorno psicológico o discapacidad intelectual que limite su autonomía
- Pacientes con uso crónico de lentes de contacto (mayor a 6 meses de forma permanente)
- Pacientes monoculares
- Pacientes con glaucoma que se encuentren en tratamiento con colirios hipotensores.

8.4 Consentimiento informado

El protocolo de estudio y los procedimientos realizados estuvieron de acuerdo con las directrices establecidas en la Declaración de Helsinki y aprobadas por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y de la Clínica Las Condes previo al inicio del proceso de reclutamiento. Cada participante voluntario firmó un formulario de consentimiento informado detallado en el Anexo 13.1.

La seguridad de los pacientes fue resguardada siguiendo estrictamente cada uno de los pasos propuestos en la metodología. Durante el curso de la investigación, se respetó la autonomía de los participantes, explicándoles previamente cada procedimiento a realizar, considerando los tiempos y capacidades individuales, pudiendo retirarse del estudio en cualquier fase del proceso.

La información recabada de cada participante fue tratada con la máxima confidencialidad, registrada y administrada de tal manera de resguardar los datos personales e información sensible de cada participante. Los registros fueron revisados y analizados en instalaciones de la Unidad de Lágrima y Superficie Ocular, únicamente por los investigadores responsables, para velar por los derechos del paciente y respetar su anonimato. No se utilizaron datos identificatorios de los participantes, sólo los pertinentes para la caracterización demográfica y análisis clínico.

8.5 Operacionalización de variables

a) **Cuestionario OSDI[®]**: Índice de enfermedad de superficie ocular (Ocular Surface Disease Index), cuestionario estándar en la evaluación de síntomas asociados a enfermedad de superficie ocular, que permite clasificar la severidad de los síntomas de acuerdo con el puntaje obtenido en cada ítem de preguntas. Cuestionario validado culturalmente para su

uso en español.(Anexo 13.2).

- b) BUT:** Tiempo de ruptura lagrimal (Break Up Time), mide el tiempo de ruptura de la película lagrimal observado bajo lámpara de hendidura mediante tinción con colorante fluoresceína, como indicador de la estabilidad de la película lagrimal.
- c) Tinciones de superficie ocular:** Comprende la evaluación de la indemnidad de la superficie conjuntival como corneal mediante el uso de colorantes Verde Lisamina y Fluoresceína, respectivamente, bajo examinación en lámpara de hendidura y clasificado mediante escala NEI (National Eye Institute) (Anexo 13.3).
- d) Test de Schirmer I:** Evaluación del volumen lagrimal reflejo.
- e) Test de Schirmer II:** Evaluación del volumen lagrimal basal mediante inhibición de la sensibilidad ocular bajo anestesia tópica.
- f) Citología de impresión conjuntival:** Evaluación de las características morfológicas adaptativas (evaluados de acuerdo con la escala de Nelson detallado en (Anexo 13.4) y cambios inflamatorios de la superficie conjuntival mediante impronta citológica.
- g) Test de Ferning:** Evaluación de calidad lagrimal mediante análisis de microdesecado de muestra lagrimal basal bajo microscopia de campo oscuro, clasificado de acuerdo con los criterios de Rolando (Anexo 13.5).
- h) Estesiometría corneal:** Medición de la sensibilidad corneal mecánica mediante estímulo de presión con estesiómetro Cochet-Bonnet (Anexo13.6).

8.6 Metodología

A cada paciente reclutado se le aplicó el cuestionario OSDI® y se registró el puntaje obtenido para su clasificación de acuerdo con la gravedad de sus síntomas. Posteriormente se realizó evaluación clínica y de laboratorio de acuerdo con el siguiente protocolo estandarizado (Anexo 13.7):

Tinciones de superficie ocular y BUT: Se aplicaron 20 µL de suero fisiológico en cinta de fluoresceína estéril (BioGlo) y se depositó la gota de colorante sobre el saco conjuntival inferior. Se le solicitó al paciente pestañear suavemente para asegurar la distribución del colorante sobre la superficie ocular. Se posicionó al paciente frente a lámpara de hendidura para la observación de la película lagrimal con amplificación 10X, con intensidad de iluminación de fondo constante (luz azul de cobalto). Se registró el tiempo de ruptura de la película lagrimal en segundos, medido con cronómetro, considerando el promedio de 3 mediciones independientes por ojo, como el tiempo de indemnidad de la película lagrimal observado desde la apertura de los ojos hasta la aparición de micelas o rupturas sin pestañear. Valores inferiores a 10 segundos fueron considerados anormales. Se registrará cualquier lesión observada en la superficie corneal y se clasificará mediante escala NEI. Valores ≥ 6 fueron considerados sugerentes de SOS.

Para la tinción conjuntival se aplicó 20 µL de suero fisiológico en cinta de Verde Lisamina estéril (BioGlo) y se depositó la gota de colorante sobre el saco conjuntival inferior. Se le solicitó al paciente pestañear suavemente para asegurar la distribución del colorante sobre la superficie ocular. Se posicionó al paciente frente a lámpara de hendidura para la observación de la conjuntiva con amplificación 10X, con intensidad de iluminación de fondo constante (luz blanca), y se registró las lesiones identificadas y clasificadas mediante escala NEI. Valores ≥ 10 fueron considerados sugerentes de SOS.

Test de Schirmer I: Se aplicó cinta de Schirmer (Alcon) estéril doblada a nivel de la escotadura en contacto con el saco conjuntival inferior, en la unión del tercio externo y el tercio medio del párpado inferior de cada ojo. Se mantuvo la cinta en esta posición y se le solicitó al paciente mantener los ojos cerrados durante 5 minutos, luego de los cuales las cintas fueron retiradas y se registraron los milímetros humedecidos por el fluido lagrimal reflejo en cada cinta para cada ojo de forma independiente. Valores ≥ 10 mm a los 5 minutos fueron considerados normales.

Test de Schirmer II: Se aplicó una gota de anestesia local en cada ojo y se retiró el exceso de humedad con micro-esponja (Merocel Eye) después de 3 minutos para garantizar que la superficie ocular se encontrara anestesiada. Posteriormente se aplicó la cinta de Schirmer de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente para el Test de Schirmer I y se registró los milímetros de cinta humedecida con fluido lagrimal basal posterior a los 5 minutos. Valores ≥ 10 mm a los 5 minutos fueron considerados normales.

Estesiometría corneal: La medición de sensibilidad corneal al tacto se realizó mediante estesiómetro de Cochet-Bonnet, el cual posee un filamento de nylon calibrado con el que se tocó la zona central de la córnea del paciente, partiendo de mayor a menor longitud del filamento hasta obtener respuesta refleja de parpadeo. Se registraron los milímetros de filamento con el cual se obtuvo respuesta refleja en cada ojo. Valores ≤ 50 mm fueron considerados como hipoestesia de acuerdo con la tabla de rango de valores especificada en anexo 13.6.

Los resultados fueron registrados en una base de datos primaria y clasificados de acuerdo con los rangos de normalidad y estadios de SOS establecidos para cada variable, considerando tanto síntomas como signos alterados. Adicionalmente se realizó toma de muestra de fluido lagrimal basal y de células conjuntivales para evaluación de calidad lagrimal mediante test de Ferning y citología de impresión conjuntival, respectivamente, de

acuerdo con los protocolos estandarizados.

Muestra lagrimal y procesamiento: El fluido lagrimal basal fue recolectado mediante esponja de poliestireno estéril, la cual fue posicionada en el saco conjuntival de cada ojo del paciente. Una vez depositada correctamente se le solicitó al paciente permanecer con los ojos cerrados durante 3 minutos para asegurar la recolección de volumen lagrimal. Posteriormente, cada esponja fue retirada del saco conjuntival y depositada en tubo de 0,65 mL previamente rotulado con el número identificador del paciente y lateralidad del ojo. Los tubos fueron centrifugados a 3000 x g durante 3 minutos para recuperar el fluido lagrimal desde la microesponja. La muestra recolectada fue transportada al laboratorio, de la cual se obtuvo 1 µL de cada ojo de forma individual y se depositó sobre un portaobjeto de vidrio rotulado, posteriormente fueron secados a temperatura ambiente para la evaporación de la porción acuosa y estratificación de sus cristales. Para cada microdesecado se realizó una descripción morfológica y graduación según criterios de Rolando, bajo microscopía de campo oscuro con microscopio AxioLab A1 (Zeiss) y se tomó un registro fotográfico por muestra con cámara Cannon Eos Rebel y programa de captura de imagen. Se consideró como microdesecado normal un grado de Rolando I y II.

Muestra para citología y procesamiento: Se aplicaron 2 gotas de anestesia tópica (proparacaína, Anestalcon®) en cada ojo previo a la toma de muestra. Se aplicaron filtros de acetato de celulosa estéril (poro 0,45 µm Millipore, Merck®) sobre las 4 zonas de la superficie conjuntival bulbar (superior, inferior, nasal y temporal) presionando suavemente antes de removerlos. Los filtros fueron depositados en placas rotuladas y transportados a laboratorio. Las células obtenidas por impronta fueron fijadas en etanol al 70% por 15 minutos a 4°C. Posteriormente los filtros de acetato de celulosa fueron depositados en carro porta muestras para su tinción. Las muestras fueron rehidratadas en agua destilada por 5 minutos y luego

teñidas según protocolo para tinción de Papanicolaou adaptado para citología de impresión conjuntival.

Una vez deshidratadas las muestras fueron montadas en portaobjetos con medio de montaje hidrófobo permanente (Entellan, Merck®) y rotuladas indicando la orientación de las muestras respecto a las zonas de procedencia de la conjuntiva bulbar y número identificador del paciente. El análisis cuantitativo y cualitativo de las muestras se realizó bajo microscopía de luz con microscopio AxioLab A1 (Zeiss) y se clasificó de acuerdo con la escala de Nelson adaptada, como normal para valores 0 y 1, y alterada para valores 2 y 3 (Anexo 13.4).

Adicionalmente se registraron elementos inflamatorios, adaptativos y/o degenerativos a fin de caracterizar la muestra. Para cada muestra citológica se realizó un registro fotográfico representativo por área con cámara Cannon Eos Rebel y programa de captura de imagen.

8.7 Análisis de datos

Se utilizó base de datos primaria codificada con número asociado a RUT de paciente, en la que se incluyó las variables de estudio recabadas durante el proceso de reclutamiento. Los antecedentes personales de los pacientes fueron de conocimiento exclusivo de los investigadores responsables del estudio durante la fase de reclutamiento y no fueron usados en el procesamiento y análisis de datos.

Análisis estadístico: Los resultados recabados para cada variable fueron incorporados a la base de datos, tabulados y agrupados de acuerdo con los objetivos desarrollados, utilizando estadística descriptiva. Debido al bajo número de la muestra se aplicó test no paramétrico U-Mann Whitney. Valores de p value <0,05 fueron considerados significativos.

9. RESULTADOS

Un total de 10 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y fueron evaluados durante el periodo de reclutamiento de candidatos para el estudio, a los que se les aplicó cuestionario OSDI[®], además de la recopilación de datos de morbilidad. La examinación oftalmológica mediante test clínicos así como la toma de muestra lagrimal y citológica se realizó en ambos ojos de cada paciente y representan unidades de medida independientes.

Tabla 1: Descripción de la población.

Distribución de la población	
Tamaño muestral	10 pacientes (20 ojos)
Sexo	3 pacientes sexo femenino/ 7 masculino
Rango etario	35-59 años
Tiempo desde el diagnóstico	1-20 años
Tipo de tratamiento	Tratamiento oral: 7 Insulina: 1 Mixto: 2
Retinopatía	Fondo de ojo normal al día: 8 No registra examen: 2

9.1 Signos y síntomas de malestar ocular asociados a síndrome de ojo seco (SOS) reportados por pacientes diabéticos de acuerdo a encuesta OSDI[®].

Del total de pacientes encuestados, previamente no diagnosticados, 2 reportaron molestias relacionadas a la calidad visual con una categoría OSDI[®] “leve”, 1 paciente reportó tanto molestias como limitaciones presentes en una categoría OSDI[®] “moderado” y 1 paciente en

categoría “severo”, mientras que 6 de ellos se encontraron en categoría “normal” o con ausencia de síntomas percibidos. De acuerdo a lo anterior, de los 10 pacientes ingresados a este estudio y posterior a la aplicación del cuestionario OSDI[®], 4 presentaron síntomas sugerentes de SOS. En adelante nos referiremos como sintomáticos a aquellos pacientes cuyo puntaje OSDI[®] fue superior a 12 y asintomáticos, a aquellos con puntaje ≤ 12 .

9.2 Signos clínicos de SOS en pacientes con DM2:

A) Estabilidad de la película lagrimal, Break Up Time (BUT): Se observó inestabilidad de la película lagrimal en los 20 ojos evaluados bajo lámpara de hendidura, siendo en promedio un tiempo de $2,63 \pm 0,92$ segundos de indemnidad antes de la ruptura en un rango de 1 a 4,5 segundos, respecto a un valor normal ≥ 10 segundos.

B) Indemnidad de la superficie ocular: Se consideró para esta evaluación tanto la tinción corneal con Fluoresceína como la tinción conjuntival con Verde Lisamina para la categorización en escala NEI de lesiones superficiales del epitelio, considerándose valores alterados sugerentes de SOS ≥ 6 y ≥ 10 para córnea y conjuntiva, respectivamente. De los 20 ojos evaluados 3 pacientes presentaron signos leves de erosión corneal en ambos ojos, siendo indemne en el resto de los ojos observados, con un promedio de $0,7 \pm 1,22$ y un rango de 0 a 4 en escala NEI. Respecto a la conjuntiva, se evidenciaron lesiones conjuntivales superficiales en 8 de los 20 ojos evaluados, con un promedio de $1,4 \pm 2,23$ y rango 0 a 6 en escala NEI.

C) Volumen lagrimal reflejo y basal: Luego de la medición del volumen lagrimal producido por cada ojo de forma simultánea en los pacientes evaluados con y sin anestesia, se clasificó como deficiencia acuosa aquellos ojos que presentaron un volumen lagrimal ≥ 10 mm tanto para lagrime basal como refleja. Se encontró una disminución en el volumen reflejo en 7 de los 20 ojos, en tanto que el volumen basal, tras instilación de anestesia tópica, resultó

reducido en 16 de los ojos evaluados. Los valores promedio para test de Schirmer I (volumen reflejo) y II (volumen basal) corresponden a $17,25 \pm 12,17$ mm y $6,25 \pm 7,29$ mm respectivamente, con un rango de medida de 0 a 35 mm para lagrime refleja y de 0 a 25 mm para lagrime basal.

9.3. Clasificación de los pacientes en estudio: Se realizó una descripción por separado de los grupos de pacientes sintomáticos y asintomáticos, OSDI® positivo y negativo respectivamente, a fin de comparar la distribución de las variables clínicas y otorgar una categoría para la condición de SOS. No se encontraron diferencias significativas importantes en los pacientes sintomáticos respecto a los asintomáticos, pudiendo clasificarse, bajo criterio oftalmológico, en SOS a los pacientes del primer grupo de acuerdo a lo propuesto por Dry Eye Work Shop 2017 (síntomas + 1 signo) (6). La tabla 2 muestra un resumen de los resultados.

Tabla 2:

Variables (Promedio \pm SD)	Pacientes sintomáticos (8 ojos)	Pacientes asintomáticos (12 ojos)	P value U Mann Whitney
Tiempo de ruptura lagrimal (BUT, seg)	3 \pm 0,80	2,38 \pm 0,93	0,17
Inestabilidad lagrimal (Porcentaje de ojos afectados)	100%	100%	-
Tinción corneal (NEI)	0 \pm 0	1,17 \pm 1,40	0,02
Lesión en superficie corneal (Porcentaje de ojos afectados)	0%	50%	-
Tinción conjuntival (NEI)	1,13 \pm 1,88	1,58 \pm 2,50	0,75
Lesión en superficie conjuntival (Porcentaje de ojos afectados)	25%	25%	-
Schirmer I	14 \pm 12,27	19,42 \pm 12,14	0,41
Schirmer II	6 \pm 3,12	7,42 \pm 9,04	0,90
Deficiencia acuosa (Porcentaje de ojos afectados)	100%	66,66%	-

9.4 Cambios adaptativos de la superficie ocular: Se realizó muestreo por impronta conjuntival de las áreas foto-expuestas (nasal y temporal) y áreas no foto-expuestas (superior e inferior) de cada ojo, para un total de 4 muestras citológicas por ojo en las que se evaluó presencia de cambios adaptativos de la superficie ocular, tales como: metaplasia escamosa con pérdida de densidad de células calciformes (reemplazo de tejido mucoso por tejido con epitelio escamoso estratificado queratinizado), de acuerdo a Grado de Nelson, encontrándose metaplasia avanzada en ambos ojos de uno de los pacientes asintomáticos evaluados (figura 2a y 2b), mientras que el resto de los ojos evaluados, tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos solo presentaron signos incipientes de adaptación reversible, principalmente en las áreas de la conjuntiva bulbar foto-expuesta (figura 2c).

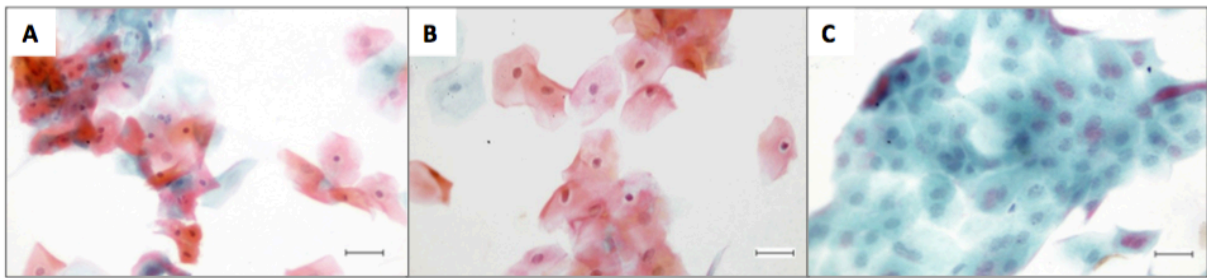


Figura 2: Muestras de superficie ocular en pacientes diabéticos (400X). A) Metaplasia avanzada, B) cambios inflamatorios y metaplásicos, C) metaplasia incipiente. Barra de referencia = 30 µm.

Adicionalmente se evaluó la presencia de signos inflamatorios que pudieran estar asociados a cambios tempranos en el epitelio conjuntival, encontrándose signos inespecíficos (edema y halos perinucleares sin evidencias de infiltrado inflamatorio específico) en 6 ojos, inflamación aguda en 6 ojos (presencia de infiltrado PMNn) y evidencias de inflamación crónica activa en 6 de los ojos evaluados (presencia de infiltrado inflamatorio mononuclear y/o linfocitario), mientras que 10 de ellos presentaron cuerpos hialinos (figura 3). Los valores obtenidos para

el grado de Nelson, así como los hallazgos registrados en los grupos de estudio se resumen en la tabla 3.

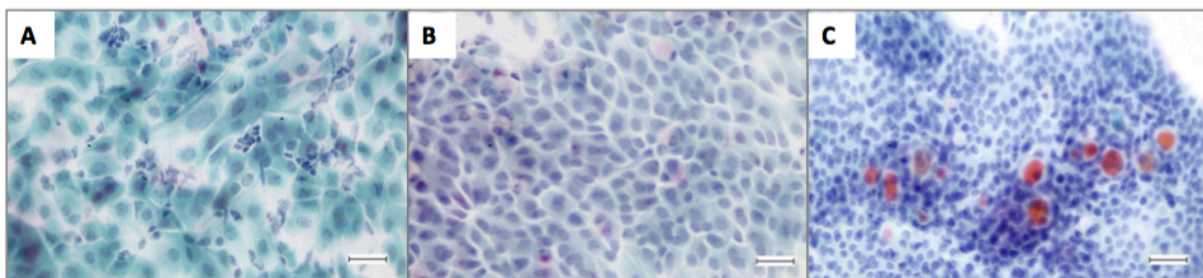


Figura 3: Muestras de superficie ocular en pacientes diabéticos (400X). A) Metaplasia incipiente, inflamación aguda, B) edema, C) cuerpos hialinos. Barra de referencia mide 30 µm.

Tabla 3:

Variables	Pacientes sintomáticos (8 ojos)	Pacientes asintomáticos (12 ojos)
Grado de Nelson(Promedio± SD)	1±0	0,83±1,11
P value (U-Mann Whitney)	0,16	
Hallazgos citopatológicos		
Metaplasia escamosa	0	16,66%
Inflamación inespecífica	37,5%	25%
Inflamación aguda	50%	16,6%
Inflamación crónica activa	12,5%	41,6%
Cuerpos hialinos	25%	25%

9.5 Evaluación de la calidad de la película lagrimal: Posterior a la recolección lagrimal basal en cada ojo, se realizó un microdesecado de 1 µL en duplicado por cada muestra, el que fue examinado bajo microscopía de campo oscuro para analizar su estratificación y conformación de cristaloides para las distintas zonas del microdesecado (Zona I, Zona II, Zona III). De acuerdo a Grado de Rolando utilizado para categorizar la calidad lagrimal observada en microdesecados, que define las proporciones adecuadas de las distintas

zonas y estructura de cristaloides relacionadas a una adecuada composición lagrimal, todas las muestras evaluadas presentaron alteraciones tanto en la estratificación como en la conformación de cristaloides, siendo un grado 3 de Rolando en todas ellas (grado de Rolando I y II son considerados normales). Adicionalmente se observó el espesor de la zona I asociada a la presencia de lípidos, evidenciándose una pérdida de la proporción de ésta en 10 de los ojos evaluados (5 de ellos presentaron reducción y 5 aumento en el espesor de la Zona I (figura 4). Los valores obtenidos para el grado de Rolando, así como el espesor de la zona I registrados en los grupos de estudio se resumen en la tabla 4.

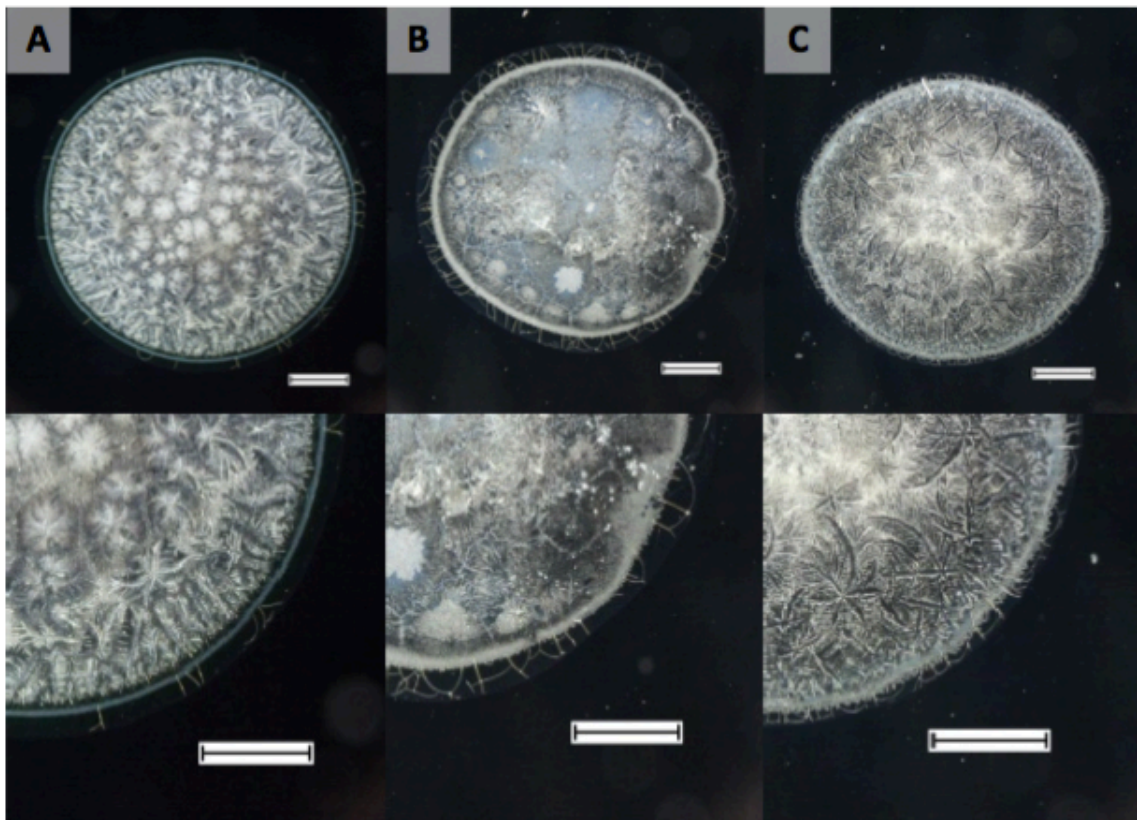


Figura 4: Microdeseccados lagrimales de pacientes con diabetes observados a microscopia de campo oscuro (25X). Imagen superior corresponde a microdeseccado completo, imagen inferior en aumento para observar la zona I. A) Zona I normal, B) Zona I gruesa, C) Zona I delgada. Barra de referencia mide 0,5 mm.

Tabla 4:

Variables	Pacientes sintomáticos (8 ojos)	Pacientes asintomáticos (12 ojos)
Grado de Rolando (Promedio±SD)	3±0	3±0
Calidad lagrimal alterada (Porcentaje de ojos afectados)	100%	100%
Alteración de capa lipídica (Porcentaje de ojos afectados)	37,5%	58,33%

9.6 Sensibilidad mecánica corneal: Se observó disminución de la sensibilidad corneal en 3 de los ojos analizados tras medición con estesiómetro de Cochet-Bonnet, categorizándose como una hipostesia moderada 2 ojos (de un mismo paciente), y 1 ojo con hipostesia leve en, todos ellos pertenecientes al grupo de pacientes sintomáticos. Los valores medidos en mm de filamento del estesiómetro para cada grupo se muestran en la tabla 5.

Tabla 5:

Sensibilidad corneal	Pacientes sintomáticos (8 ojos)	Pacientes asintomáticos (12 ojos)
Promedio±SD	53,13±5,94	57,92±2,57
Rango de distribución (0-60 mm) Rango normal ≥55 mm	45-60	55-60
Porcentaje de pacientes con hipostesia	37,5%	0%
P value (U-Mann Whitney)	0,05	

10. DISCUSIÓN

De la totalidad de pacientes reclutados, todos ellos sin evaluación oftalmológica ni diagnóstico previo de patología de superficie ocular, 4 presentaron sintomatología compatible con SOS al aplicar cuestionario OSDI[®], siendo una herramienta útil tanto para la pesquisa de síntomas en pacientes sub diagnosticados, como para la clasificación del grupo de estudio en pacientes sintomático y asintomáticos para SOS, de acuerdo al protocolo diagnóstico propuesto por DEWS 2017 (6), el cual considera la presencia de síntomas reportados por OSDI[®] más 1 marcador de alteración de la homeostasis de la película lagrimal, todos los pacientes sintomáticos cumplirían con los criterios diagnósticos para SOS, pudiendo derivarse para su tratamiento. Si bien los expertos avalan el uso del tiempo de ruptura lagrimal (BUT) no invasivo, por ser más preciso y reproducible respecto a la medición de BUT en lámpara de hendidura (6), se considera que no existen diferencias significativas entre ambos métodos de medición a valores bajos, permitiendo respaldar la evidencia de inestabilidad lagrimal como marcador de pérdida de homeostasis tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos.

Valores bajos de BUT se han relacionado frecuentemente a una disminución de la calidad o proporción de la capa lipídica de la película lagrimal, ya sea por pérdida, atrofia u obstrucción de las glándulas que la producen, condición conocida como disfunción de glándulas de Meibomio (DGM), principal causa de SOS (6, 43). De acuerdo a lo observado en microdesecados lagrimales del grupo de estudio, en relación a la calidad lagrimal, se observó que éstos presentan mala calidad, por reducción de la proporción de alguno de sus componentes, ya sea en la porción lipídica y/o mucínica de la lágrima, lo que explicaría en parte la baja estabilidad lagrimal en estos pacientes (44, 45). Existe evidencia *in vitro* del efecto proliferativo que ejerce la insulina en la células meibomianas, en las que su

disminución en cultivo, asemejando las condiciones de diabetes, conduce a la atrofia celular. Un efecto similar puede ser observado en la glándula lagrimal principal, evidenciando la importancia de esta hormona para el funcionamiento glandular y homeostasis de la película lagrimal (46).

La falta de síntomas reportados asociados a estos hallazgos en el grupo de pacientes asintomáticos, sugiere una posible adaptación y compensación para suplir la sequedad ocular, ya sea con un aumento de la frecuencia de pestañeo (no medido), aumento del volumen lagrimal reflejo o disminución de la sensibilidad que podrían mitigar o enmascarar los síntomas. Estudios similares utilizando como grupo control sujetos no diabéticos, respaldan que éstos presentarían menor sintomatología OSDI[®] que los pacientes con DM2, y que su sintomatología sería independiente del tiempo de diagnóstico de la enfermedad, sin embargo no se encontraron estudios en pacientes diabéticos no sintomáticos (47, 48). A pesar de que la medición de la sensibilidad corneal reveló que en su mayoría los pacientes presentaron valores normales, no se puede descartar daño neuropático a nivel corneal debido a las limitaciones del test, diseñado para medición de sensibilidad mecánica, existiendo múltiples terminaciones nerviosas asociadas a la percepción de frío, calor, dolor y cambios en la osmolaridad, que pudieran verse afectadas igualmente (49, 50). Actualmente existe una evaluación de densidad de fibras nerviosas a nivel de plexo corneal mediante microscopía confocal *in vivo* que puede detectar de forma más sensible el daño neuropático incluso en estadios tempranos, demostrando un alto valor predictivo para la neuropatía diabética periférica (51, 52). Otra limitación a considerar es el rango de tiempo en que se aplica el cuestionario OSDI, correspondiendo la sintomatología a la percibida solo durante la última semana, pudiendo excluir episodios previos de sintomatología en pacientes asintomáticos al momento de la evaluación.

Al analizar los cambios citológicos en las distintas zonas de la superficie conjuntival,

se encontró que ésta presentaba con mayor frecuencia signos inflamatorios y no adaptativos, pudiendo ser eventos puntuales en los casos de inflamación aguda, o una respuesta crónica a la sequedad, ya sea por falta de volumen lagrimal como por mala calidad de ésta, similar a lo reportado para estudios de marcadores inflamatorios, los que son elevados en pacientes con DM2 respecto a un grupo control, sin cambios adaptativos significativos observables mediante citología (48). Los cambios adaptativos de tipo metaplasia escamosa se presentaron solo en 2 casos, en un grado leve y avanzado, pudiendo ser reversible con tratamiento adecuado, condición esperable en pacientes sub diagnosticados. Como eventos fisiopatológicos, los cambios adaptativos son precedidos por procesos inflamatorios crónicos, por lo que no se puede descartar el desarrollo de éstos en los ojos con hallazgos de inflamación crónica.

Junto con la observación de cambios inflamatorios, no esperables en un grupo sub diagnosticado, se evidenciaron cambios degenerativos, con presencia de cuerpos hialinos tanto en pacientes sintomáticos como no sintomáticos. El hallazgo de estas estructuras celulares en la conjuntiva precede a la depleción de células caliciformes y se ha descrito como un evento de degeneración y muerte de este estirpe celular relacionado a la edad (53, 54), y que lleva a la reducción progresiva de mucinas necesarias para la interacción del glicocálix epitelial con la película lagrimal y retención de agua.

Adicionalmente, se observaron alteraciones palpebrales, dada su estrecha relación con los epitelios tanto corneal como conjuntival y glándulas de Meibomio, existiendo alta comorbilidad entre blefaritis y enfermedades de la superficie ocular. El grupo de estudio presentó un alto porcentaje de blefaritis (80-100%) y signos de demodicosis, una infestación por el ácaro *Demodex spp*, prevalencia similar a lo encontrado en estudios con pacientes sobre 70 años (55). La inflamación de los párpados y la presencia de éste ácaro favorecen el desarrollo de DGM y SOS, además de la inflamación de la superficie ocular (56, 57). La

relación entre el SOS, disfunción glandular y demodicosis no se puede establecer en este grupo de estudio debido a que no se realizaron mediciones de compresión glandular ni estimación del índice de infestación por *Demodex spp.*

Al observar la totalidad de los resultados para cada ojo en cada paciente (Anexo 13.8), se puede evidenciar la independencia de cada ojo como unidad anatómica funcional, pudiendo presentarse alteraciones en uno o ambos ojos, correspondiendo la sintomatología reportada por OSDI[®] predominantemente al ojo más afectado. Cabe destacar que, a pesar de la heterogeneidad de los tiempos desde el diagnóstico de DM2 informado por los pacientes, estos reportaron ser diagnosticados previamente con resistencia a la insulina al menos 10 años antes de presentar criterios diagnósticos para DM2, siendo el grupo de pacientes sintomáticos, el con más larga data de la enfermedad. Considerando la hiperglicemia como uno de los factores principales de daño a nivel tisular y dada la naturaleza crónica de la enfermedad, es posible suponer que el daño de la superficie ocular pueda iniciarse en etapas tempranas, incluso previas al diagnóstico de DM2 (58). La medición de glicemia y hemoglobina glicosilada (HbA1c) como indicadores de control de los pacientes con DM2 en conjunto con la evaluación de la unidad funcional de la superficie ocular, podría ayudar a establecer una relación entre estados de hiperglicemia y cuadros sintomáticos asociados a inflamación de la superficie ocular. El planteamiento de un estudio longitudinal que correlacione glicemia, HbA1c y parámetros oftalmológicos podría aportar mayor claridad en cuanto a los estadios sintomáticos reportados por los pacientes en este estudio, tales como disminución de la agudeza visual y molestias como prurito.

Se requieren más análisis para caracterizar las numerosas variables implicadas en la mantención de la homeostasis y desarrollo de patología de la superficie ocular en pacientes diabéticos. Los hallazgos en el grupo exploratorio sugieren una mayor proporción de patologías altamente prevalentes en adultos mayores, y que podrían explicar la pérdida

progresiva de la calidad visual a más temprana edad. Si bien no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio para la mayoría de los test aplicados, la presencia de una mayor proporción de pacientes con tinción corneal entre los asintomáticos, puede estar relacionado al efecto crónico de la inflamación. Dada la naturaleza heterogénea de la muestra, no se puede descartar el sesgo de selección y efecto de tamaño muestral.

En conjunto, los datos demuestran la presencia de alteraciones de la unidad funcional de la superficie ocular, signos clínicos compatibles con SOS y comorbilidad con otras patologías de la superficie ocular y anexos. Las alteraciones subclínicas en pacientes asintomáticos sugieren la necesidad de realizar controles de seguimiento y tratamiento oportuno dado la condición de riesgo de este grupo de estudio para el desarrollo de queratopatía.

El presente trabajo exploratorio da cuenta de información no evaluada ni reportada en la literatura, como lo son la caracterización de los hallazgos citopatológicos y la presencia de pacientes no diagnosticados, siendo el único estudio de superficie ocular en pacientes con DM2 en nuestra población. Los resultados obtenidos son de gran relevancia clínica y plantean la aplicabilidad del protocolo de evaluación propuesto en este estudio para el control y diagnóstico temprano de patologías de superficie ocular, tanto en pacientes con DM2 como DM1, dado que comparten eventos fisiopatológicos, se esperaría un desarrollo similar de patologías de la superficie ocular, altamente prevalentes en nuestra población y que cobran cada vez mayor relevancia para nuestro estilo de vida actual y condiciones medioambientales. El desarrollo de complicaciones visuales en pacientes con DM2 es un problema de salud pública, con altos costos asociados a su tratamiento y en muchos casos con consecuencias irreversibles, por lo que mejorar los protocolos de evaluación preventiva es de vital importancia para mejorar la calidad de vida en una población de riesgo con DM2 cuya prevalencia se proyecta cercana al 20% para el 2035.

11. CONCLUSIÓN

La disminución en la calidad, estabilidad y cantidad lagrimal fue un hallazgo frecuente tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos. Respaldando la hipótesis de la existencia de alteraciones subclínicas de la superficie ocular en pacientes con DM2.

El diagnóstico de SOS, dependiente de la presencia de síntomas y signos de pérdida de la homeostasis, puede ser realizado en pacientes sintomáticos bajo criterio del médico oftalmólogo tratante, y evaluado como diagnóstico potencial en pacientes asintomáticos.

El estudio no permite descartar neuropatía corneal en pacientes asintomáticos debido a la capacidad limitada del instrumento de medición.

De acuerdo a los hallazgos caracterizados en este grupo exploratorio para las variables estudiadas, las alteraciones de la superficie ocular y la película lagrimal pueden ser detectadas en pacientes con DM2 aplicando el protocolo de evaluación oftalmológico, incluso antes de que se presenten los síntomas. La detección de alteraciones en la homeostasis lagrimal y daño temprano de la superficie ocular en pacientes sintomáticos no diagnosticados y no tratados, recalca la importancia de realizar una evaluación oftalmológica integral en pacientes con DM2.

12. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Informe mundial sobre la diabetes. Who.Int. Revisado 30 de Julio, 2021, desde <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255spa.pdf;jsessionid=2BFA4EA730699F5A604A63F27BE8454D?sequence=1>
- 2.- El desafío de la diabetes en Chile. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Revisado 30 de Julio, 2021, desde https://redcronicas.minsal.cl/wrdprss_minsal/wpcontent/uploads/2014/04/Compendio-de-Diabetes-Chile.pdf.
- 3.- Guía de Práctica Clínica Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Revisado 30 de Julio, 2021, desde https://redcronicas.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2014/04/DIABETES-MELLITUS-TIPO-2-1.pdf.
- 4.- Agüero, M., Allel, N., Andersen, J., Anglés, C., Aylwin, C., Busquets, J., Cid, C., Cortés, M., Dinamarca, N., Duhart, J., Dussue, C., Escobar, M., Espinoza, M., Flores, S., García, H., González, M., Grant, C., Guzmán, A., Jorquera, S., Larenas, A., López, G., López, T., Maíz, A., Mújica, V., Morgado, P., Neira, C., Orellana, P., Paccot, M., Paiva, O., Pérez, V., Pineda, I., Pizarro, A., Plaza, C., Rojas, R., Rubio, C., Solís, C., Soto, N., Tabilo, C., Vargas, I., Vásquez, T., Velasco, C., Walbaum, M. y Zúñiga, C. (2019). Consenso Chileno en Economía de la Salud, Políticas Públicas y Acceso en Diabetes. Alianza por un Chile sin diabetes, Visión 2020. Rev ALAD, 9:5-30.
- 5.- Problema de Salud nº7. Superintendencia de Salud. Revisado 30 de Julio, 2021, desde <https://auge.minsal.cl/problemasdesalud/index/7>.
- 6.- Craig, J. P., Nichols, K. K., Akpek, E. K., Caffery, B., Dua, H. S., Joo, C.-K., Liu, Z., Nelson, J. D., Nichols, J. J., Tsubota, K., & Stapleton, F. (2017). TFOS DEWS II definition and classification report. The Ocular Surface, 15, 276–283.
- 7.- Skarbez, K., Priestley, Y., Hoepf, M., & Koevary, S. B. (2010). Comprehensive Review of

the Effects of Diabetes on Ocular Health. *Expert Rev Ophthalmol*, 5, 557–577.

8.- Manaviat, M. R., Rashidi, M., Afkhami-Ardekani, M., & Shoja, M. R. (2008). Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC ophthalmology*, 8, 10.

9.- Bourne, R. R. A., Stevens, G. A., White, R. A., Smith, J. L., Flaxman, S. R., Price, H., Jonas, J. B., Keeffe, J., Leasher, J., Naidoo, K., Pesudovs, K., Resnikoff, S., Taylor, H. R., & Vision Loss Expert Group. (2013). Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *The Lancet. Global Health*, 1, e339-49.

10.- Gaudana, R., Jwala, J., Boddu, S., Mitra, A. K. (2009). Recent Perspectives in Ocular Drug Deliv. *Pharm. Research*, 26:1197-1216.

11.- Luty, G. A. (2013). Effects of diabetes on the eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54, ORSF81.

12.- Tomlinson, A., Bron, A. J., Korb, D. R., Amano, S., Paugh, J. R., Pearce, E. I., Yee, R., Yokoi, N., Arita, R., & Dogru, M. (2011). The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52, 2006–2049.

13.- Zhang, X., Zhao, L., Deng, S., Sun, X., & Wang, N. (2016). Dry eye syndrome in patients with diabetes mellitus: Prevalence, etiology, and clinical characteristics. *Journal of Ophthalmology*, 2016, 8201053.

14.- Mansoor, H., Tan, H. C., Lin, M. T.-Y., Mehta, J. S., & Liu, Y.-C. (2020). Diabetic corneal neuropathy. *Journal of Clinical Medicine*, 9, 3956.

15.- Al-Aqaba, M. A., Dhillon, V. K., Mohammed, I., Said, D. G., & Dua, H. S. (2019). Corneal nerves in health and disease. *Progress in Retinal and Eye Research*, 73, 100762.

- 16.- Müller, L. J., Marfurt, C. F., Kruse, F., & Tervo, T. M. T. (2003). Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental Eye Research*, 76, 521–542.
- 17.- Greene, D. A., Sima, A. A., Stevens, M. J., Feldman, E. L., & Lattimer, S. A. (1992). Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. *Diabetes Care*, 15, 1902–1925.
- 18.- Iqbal, Z., Azmi, S., Yadav, R., Ferdousi, M., Kumar, M., Cuthbertson, D. J., Lim, J., Malik, R. A., & Alam, U. (2018). Diabetic peripheral neuropathy: Epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clinical Therapeutics*, 40, 828–849.
- 19.- Said, G. (2007). Diabetic neuropathy-a review. *Nat Rev Neurol* 3, 331–340.
- 20.- Priyadarsini, S., Whelchel, A., Nicholas, S., Sharif, R., Riaz, K., & Karamichos, D. (2020). Diabetic keratopathy: Insights and challenges. *Survey of Ophthalmology*, 65, 513–529.
- 21.- Deardorff, P. M., McKay, T. B., Wang, S., Ghezzi, C. E., Cairns, D. M., Abbott, R. D., Funderburgh, J. L., Kenyon, K. R., & Kaplan, D. L. (2018). Modeling diabetic corneal neuropathy in a 3D in vitro cornea system. *Scientific Reports*, 8, 17294.
- 22.- Markoulli, M., Flanagan, J., Tummanapalli, S. S., Wu, J., & Willcox, M. (2018). The impact of diabetes on corneal nerve morphology and ocular surface integrity. *The Ocular Surface*, 16, 45–57.
- 23.- Di Zazzo, A., Coassin, M., Micera, A., Mori, T., De Piano, M., Scartozzi, L., Sgrulletta, R., & Bonini, S. (2021). Ocular surface diabetic disease: A neurogenic condition? *The Ocular Surface*, 19, 218–223.
- 24.- Sitompul, R. (2017). Corneal sensitivity as a potential marker of diabetic neuropathy. *Acta Medica Indonesiana*, 49, 166–172.
- 25.- Zhao, H., He, Y., Ren, Y.-R., & Chen, B.-H. (2019). Corneal alteration and pathogenesis in diabetes mellitus. *International Journal of Ophthalmology*, 12, 1939–1950.

- 26.- Barrientez, B., Nicholas, S. E., Whelchel, A., Sharif, R., Hjortdal, J., & Karamichos, D. (2019). Corneal injury: Clinical and molecular aspects. *Experimental Eye Research*, 186, 107709.
- 27.- Bu, Y., Shih, K. C., Kwok, S. S., Chan, Y. K., Lo, A. C.-Y., Chan, T. C. Y., Jhanji, V., & Tong, L. (2019). Experimental modeling of cornea wound healing in diabetes: clinical applications and beyond. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 7, e000779.
- 28.- Zeng, X., Lv, Y., Gu, Z., Jia, Z., Zhang, C., Lu, X., Chu, C., Gao, Y., Nie, Y., Wang, Y., Zhang, Y., & Zhao, S. (2019). The effects of diabetic duration on lacrimal functional unit in patients with Type II diabetes. *Journal of Ophthalmology*, 8127515.
- 29.- Zhang, Z., Hu, X., Qi, X., Di, G., Zhang, Y., Wang, Q., & Zhou, Q. (2018). Resolvin D1 promotes corneal epithelial wound healing and restoration of mechanical sensation in diabetic mice. *Molecular Vision*, 24, 274–285.
- 30.- Bikbova, G., Oshitari, T., Baba, T., & Yamamoto, S. (2016). Neuronal changes in the diabetic cornea: Perspectives for neuroprotection. *BioMed Research International*, 5140823.
- 31.- Willcox, M. D. P., Argüeso, P., Georgiev, G. A., Holopainen, J. M., Laurie, G. W., Millar, T. J., Papas, E. B., Rolland, J. P., Schmidt, T. A., Stahl, U., Suarez, T., Subbaraman, L. N., Uçakhan, O. Ö., & Jones, L. (2017). TFOS DEWS II tear film report. *The Ocular Surface*, 15, 366–403.
- 32.- Han, S. B., Yang, H. K., & Hyon, J. Y. (2019). Influence of diabetes mellitus on anterior segment of the eye. *Clinical Interventions in Aging*, 14, 53–63.
- 33.- Wiemer, N. G. M., Dubbelman, M., Ringens, P. J., & Polak, B. C. P. (2009). Measuring the refractive properties of the diabetic eye during blurred vision and hyperglycaemia using aberrometry and Scheimpflug imaging. *Acta Ophthalmologica*, 87, 176–182.
- 34.- Yoon, K.-C., Im, S.-K., & Seo, M.-S. (2004). Changes of tear film and ocular surface in diabetes mellitus. *Korean Journal of Ophthalmology: KJO*, 18, 168–174.

- 35.- Zhu, L., Titone, R., & Robertson, D. M. (2019). The impact of hyperglycemia on the corneal epithelium: Molecular mechanisms and insight. *The Ocular Surface*, 17, 644–654.
- 36.- Chylack, L. T., Jr, & Cheng, H. M. (1978). Sugar metabolism in the crystalline lens. *Survey of Ophthalmology*, 23, 26–37.
- 37.- Bron, A. J., de Paiva, C. S., Chauhan, S. K., Bonini, S., Gabison, E. E., Jain, S., Knop, E., Markoulli, M., Ogawa, Y., Perez, V., Uchino, Y., Yokoi, N., Zoukhri, D., & Sullivan, D. A. (2017). TFOS DEWS II pathophysiology report. *The Ocular Surface*, 15, 438–510.
- 38.- Craig, J. P., Nichols, K. K., Akpek, E. K., Caffery, B., Dua, H. S., Joo, C.-K., Liu, Z., Nelson, J. D., Nichols, J. J., Tsubota, K., & Stapleton, F. (2007). The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *The Ocular Surface*, 5, 75–92.
- 39.- Clayton, J. A. (2018). Dry eye. *The New England Journal of Medicine*, 378, 2212–2223.
- 40.- Sen, D. K., & Sarin, G. S. (1980). Tear glucose levels in normal people and in diabetic patients. *The British Journal of Ophthalmology*, 64, 693–695.
- 41.- Dogru, M., Katakami, C., & Inoue, M. (2001). Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology*, 108, 586–592.
- 42.- Najafi, L., Malek, M., Valojerdi, A. E., Aghili, R., Khamseh, M. E., Fallah, A. E., Tokhmehchi, M. R. F., & Behrouz, M. J. (2013). Dry eye and its correlation to diabetes microvascular complications in people with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 27, 459–462.
- 43.- Tomlinson, A., Bron, A. J., Korb, D. R., Amano, S., Paugh, J. R., Pearce, E. I., Yee, R., Yokoi, N., Arita, R., & Dogru, M. (2011). The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52, 2006–2049.

- 44.- Traipe-Salas, F., Traipe-Castro, L., Salinas-Toro, D., López, D., Valenzuela, F., Cartes, C., Toledo-Araya, H., Pérez, C., and López-Solís, R. (2016). Progress in tear microdesiccation analysis by combining various transmitted-light microscope techniques. *Biol Res.* 49: 28.
- 45.- Traipe-Castro, L., Salinas-Toro, D., López, D., Zanolli, M., Srur, M., Valenzuela, F., Cáceres, S., Toledo-Araya, H., and López-Solís, R. (2014). Dynamics of tear fluid desiccation on a glass surface: a contribution to tear quality assessment. *Biol Res.* 47: 25.
- 46.- Ding, J., Liu, Y., Sullivan, D.A. (2015). Effects of insulin and high glucose on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 56:7814-20.
- 47.- Al-Aqaba, M. A., Dhillon, V. K., Mohammed, I., Said, D. G., and Dua, H. S. (2019). Corneal nerves in health and disease. *Progress in Retinal and Eye Research*, 73, 100762.
- 48.- Manchikanti, V., Kasturi, N., Rajappa, M., and Gochhait, D. (2020). Ocular surface disorder among adult patients with type II diabetes mellitus and its correlation with tear film markers: A pilot study. *Taiwan journal of ophthalmology*, 11, 156–160.
- 49.- Liang, S., Niu, W., Wang, H., Yang, L. (2021). Alterations of Ocular Surface Parameters in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.*14:3787-3793.
- 50.- Müller, L. J., Marfurt, C. F., Kruse, F., and Tervo, T. M. T. (2003). Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental Eye Research*, 76, 521–542.
- 51.- Cruzat, A., Qazi, Y., Hamrah, P. (2017). In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease. *Ocul Surf.* Jan;15:15-47.
- 52.- So, W. Z., Qi Wong, N. S., Tan, H. C., Yu Lin, M. T., Yu Lee, I. X., Mehta, J. S., and Liu, Y. C. (2022). Diabetic corneal neuropathy as a surrogate marker for diabetic peripheral neuropathy. *Neural Regen Res.* Oct; 17:2172-2178.
- 53.- Abdel-Khalek, L. M., Williamson, J., and Lee, W. R. (1978). Morphological changes in the human conjunctival epithelium. I. In the normal elderly population. *The British journal of*

ophthalmology, 62, 792–799.

54.- Abdel-Khalek, L. M., Williamson, J., and Lee, W. R. (1978). Morphological changes in the human conjunctival epithelium. II. In keratoconjunctivitis sicca. The British journal of ophthalmology, 62, 800–806.

55.- Li J., Luo X., Liao Y., Liang L. (2021). Age differences in ocular demodicosis: Demodex profiles and clinical manifestations. Ann. Transl. Med. 9:791.

56.- Gökçe, C., Aycan-Kaya, Ö., Yula, E., Üstün, I., Yengil, E., Sefil, F., Rizaoglu, H., Gultepe, B., Bayram, F. (2013). The effect of blood glucose regulation on the presence of opportunistic Demodex folliculorum mites in patients with type 2 diabetes mellitus. Int. J. Med. Res. 41:1752–1758.

57.- Huang, C., Chen, S., Fu, S., Li, Y., Li, Z., Li, S., Liang, X., Wang, Z., Wang, Z., Chen, Y., et al. (2021). A Survey on How Ocular Surface Demodex Infestation Interactively Associates with Diabetes Mellitus and Dry Eye Disease. Acta Parasitol. 66:1039–1047.

58.- Weng, J., Trinh, S., Lee, R., Metwale, R., Sharma, A. (2022). Impact of High Glucose on Ocular Surface Glycocalyx Components: Implications for Diabetes-Associated Ocular Surface Damage. International Journal of Molecular Sciences, 23:14289.

13. ANEXOS

13.1

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL PROYECTO

“Caracterización de alteraciones de la superficie ocular subclínicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2”

Patrocinante: Unidad de Lágrima y Superficie Ocular

Nombre del Investigador principal: Daniela López Ponce

R.U.T.: 16.908.401-7

Institución: Clínica Las Condes

Teléfonos: 226108902, horario de atención 8:30 a 17:00 hrs

Estimado paciente, mediante el presente documento se le invita cordialmente a formar parte de una estudio de evaluación oftalmológica dirigida a pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, titulado **“Caracterización de alteraciones de la superficie ocular subclínicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2”**.

Objetivo: Esta investigación tiene por objetivo evaluar la presencia de alteraciones subclínicas en sus ojos mediante protocolo estandarizado para evaluación oftalmológica, destinado a detectar signos y síntomas asociadas a diabetes, y que pudieran derivar en el desarrollo de complicaciones que comprometan su calidad visual. El estudio incluirá a un número total de 40 pacientes derivados del centro de Diabetes de Clínica Las Condes, Sede Estoril, comuna de Las Condes, Santiago.

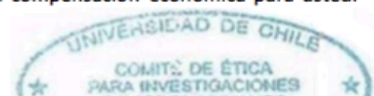
Procedimientos: Esta investigación incluirá la evaluación de la superficie ocular mediante test clínicos tales como BUT (Break up Time), tinciones de superficie ocular y test de Schirmer I y II, así como exámenes específicos de laboratorio de oftalmología, tales como evaluación de calidad lagrimal (Tear Ferning Test) y citología conjuntival, todos ellos realizados de rutina en el servicio de oftalmología, y que consisten en la evaluación integral de la lágrima y células de su ojo. Previo a la evaluación y durante ésta, se le entregaran las instrucciones para la correcta realización de los exámenes, que en total, no superaran los 45 minutos, durante los cuales se le aplicaran gotas, se examinará bajo lámpara de hendidura y se tomaran muestras tanto de su lágrima como de las células de sus ojos. Estos exámenes se realizaran en el servicio de oftalmología de Clínica Las Condes.

Riesgos: Los exámenes a realizar no presentan ningún riesgo o complicación para su visión, sin embargo y de forma excepcional, pudiera experimentar molestias leves posteriores a los procedimientos. La aparición de eventos adversos asociados al uso de gotas oftalmológicas es infrecuente y de corta duración, en caso de presentarse, será evaluado inmediatamente y de forma gratuita por un médico oftalmólogo de la clínica. En caso de existir molestias tales como irritación u ojo rojo persistente posteriora los exámenes, usted puede contactar al investigador responsable para solicitar una segunda evaluación.

Costos: Los exámenes incluidos en el estudio serán realizados en una sola visita en horario a convenir, previa coordinación con investigador responsable y no tendrán un costo para usted. Sin embargo, de existir resultados sugerentes de alteraciones oculares en sus exámenes, estos serán informados a usted y su médico tratante, y se le recomendará asistir a evaluación con médico oftalmólogo especialista, lo cual debe ser costeadado por su cuenta en cualquier servicio de salud que usted estime conveniente.

Beneficios: Los resultados del estudio no contemplan beneficios directos para usted, pero la información obtenida será de mucha utilidad para la caracterización del daño ocurrido en la superficie ocular de pacientes diabéticos y el desarrollo de protocolos preventivos enfocados en la promoción de conductas de cuidado, tratamiento y educación de la población en cuanto a los riesgos visuales más frecuentes asociados a esta enfermedad. De encontrarse alteraciones en sus resultados, usted será asesorado y derivado para ser tratado de forma pertinente.

Compensación: La participación en el estudio es totalmente voluntaria y no contará con compensación económica para usted.



Confidencialidad: Los resultados de sus exámenes así como el posterior análisis, será tratado con total confidencialidad mediante el uso de análisis de datos codificados y se velará en todo momento por tener el mayor respeto sobre todos los aspectos éticos necesarios. Tendrán acceso a sus datos solo su médico tratante y el investigador responsable del estudio. El potencial uso de los datos obtenidos para comunicaciones científicas, publicaciones o fines docentes, será completamente anónimo y no se usaran datos personales para estos fines. Usted podrá solicitar la entrega de sus resultados al investigador responsable y comunicarse si existen dudas derivadas del estudio que pudieran surgir posterior a éste.

Voluntariedad: Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria, usted puede elegir participar o no hacerlo, al igual que puede cambiar de idea durante el procedimiento y dejar de participar en el momento que desee aun si firmó este documento. El abandono del estudio no traerá ninguna consecuencia ni desmedro en su atención médica.

Derechos del participante: Usted recibirá una copia íntegra y escrita de este documento firmado y tendrá acceso a los resultados de su estudio. Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación en este estudio puede comunicarse con el investigador responsable.

En caso de duda sobre sus derechos debe comunicarse con el Presidente del "Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos", Dr. Manuel Oyarzún G., Teléfono: 2 - 978 95 36, Email: ceish.med@uchile.cl, cuya oficina se encuentra ubicada a un costado de la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile en Av. Independencia 1027, Comuna de Independencia.

Conclusión: Por medio del presente documento, doy veracidad que he leído o me han leído toda la información y explicado en su totalidad este estudio. Además, he tenido la oportunidad de preguntar todas las dudas relacionadas con esta investigación y he recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas. Consiento voluntariamente participar en el proyecto "Caracterización de alteraciones de la superficie ocular subclínicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2" y entiendo que tengo el derecho de retirarme en cualquier momento de esta investigación sin que mi persona se vea perjudicada de alguna manera si así lo deseo. De la misma forma, entiendo que toda la información obtenida aquí será usada de forma responsable y confidencial.

Nombre y Apellidos del paciente	Rut	Firma

Nombre y Rut Investigador responsable	Fecha	Firma

Nombre y Rut Director de Institución o Delegado Art. 11 Ley 2012	Fecha	Firma

07|JUN|2022



13.2 Cuestionario OSDI

Nombre:	Sexo: F M	Edad:
Fecha de Nacimiento: / /	Email:	
Teléfono de Contacto:		
Lugar de Residencia:		

1. ¿Ha experimentado cualquiera de los siguientes síntomas durante la última semana?

	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca
1.Sensibilidad ocular a la luz (le molestan los ojos con el sol)	4	3	2	1	0
2.Sensación de arena en los ojos (cuerpo extraño en los ojos)	4	3	2	1	0
3. Irritación o dolor ocular (puntadas o clavadas en los ojos)	4	3	2	1	0
4.Visión Borrosa (no ve nítido a pesar de sus lentes)	4	3	2	1	0
5.Mala Visión (no ve bien o ve poco personas u objetos)	4	3	2	1	0

2.- ¿Hace más o menos cuanto tiempo presenta estos síntomas?

3.¿Sus problemas oculares han limitado la realización de alguna de las siguientes actividades durante la última semana?

	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca
					No aplicable

1. Leer (o ver de cerca)	4	3	2	1	0
2. Conducir de noche (ver letreros o locomoción)	4	3	2	1	0
3. Trabajar en el computador	4	3	2	1	0
4. Ver televisión	4	3	2	1	0

Subtotal pregunta 3 ____

4. ¿Ha sentido molestias oculares en alguna de estas situaciones durante la últimasemana?

	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca No aplicable
1. Clima ventoso (andar en el auto con las ventanas abiertas, secador, ventilador)	4	3	2	1	0
2. Áreas secas con baja humedad (con estufa, en la cocina o lugares cerrados con humo, si viajan al norte o lugar seco)	4	3	2	1	0
3. Áreas con aire acondicionado (aire acondicionado del auto, en Mall)	4	3	2	1	0

Subtotal pregunta 4 ____

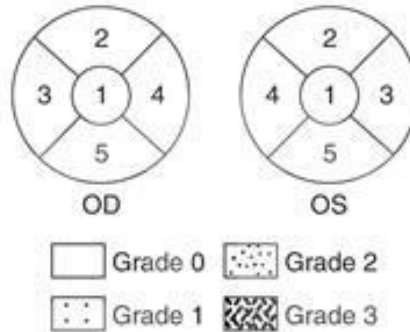
Suma subtotales	
Preguntas contestadas	
Puntaje OSDI (sumatoria *25 /n° preguntas)	
Clasificación OSDI	

Clasificación OSDI	
Normal	0-12 puntos
Leve	13-22 puntos
Moderado	23-32 puntos
Severo	33-100 puntos

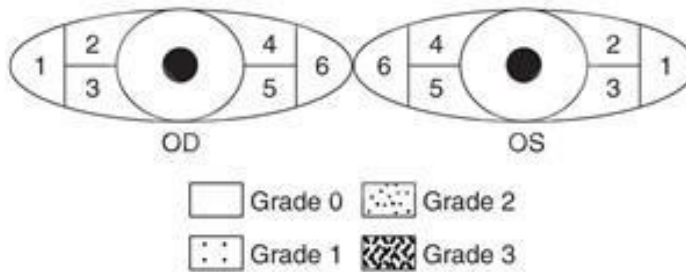
Cuestionario OSDI validado: Traipe, L. Gauro, F., Goya, M. C., Cartes, C., López, D., Salinas, D., Cabezas, M., Zapata, C., Flores, P., Matus, G., Segovia, C., León, A., and López, R. (2020). Adaptación cultural y validación del cuestionario Ocular Surface Disease Index en una población chilena. *Revista médica de Chile*, 148, 187-195.

13.3 Tinciones de superficie ocular: Esquema de graduación para tinciones de superficie ocular del National Eye Institute grading system (NEI).

Score each of 5 areas of the cornea and total score:



Score each of 6 areas of the conjunctiva and total score:



Add cornea and conjunctival scores for total score

Imagen obtenida de: <https://www.aao.org/education/image/neiindustry-grading-system>.

13.4.Escala Nelson para citología de impresión conjuntival

Escala de Nelson original:

Cellulose acetate impressions of the ocular surface” Dry Eye State, J. Daniel Nelson, MD;

Virginia R.Havener; J. Douglas Cameron, MD.

Grado	Células epiteliales	Relación N:C	Células caliciformes
-------	---------------------	--------------	----------------------

0	Pequeñas, redondas, de citoplasma eosinófilo y núcleo grande y basófilo	1:2	Abundantes, globosas, ovaladas, de citoplasma intensamente PAS positivo
1	Ligeramente más grandes, poligonales, de citoplasma eosinófilo y núcleos basófilos más pequeños	1:3	Disminuyen su número pero mantienen su morfología y afinidad tintorial
2	Grandes, poligonales, multinucleación ocasional, tinción citoplasmática variable, de núcleos pequeños	1:4, 1:5	Marcada disminución en la cantidad, tamaño y afinidad tintorial, de bordes poco definidos
3	Grandes, poligonales, de citoplasma basófilo y núcleos picnóticos	>1:6	Escasas o ausentes

Escala de Nelson adaptada:

F. Zuazo, D. López-Ponce, D. Salinas- Toro, F. Valenzuela, J. Sans-Puroja, M. Srur,R.O. López-Solís y L. Traipe-Castro, "Citología de impresión conjuntival en pacientes con valores OSDI normales y alterados". Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2014 Oct;89:391-6.

CRITERIOS	RANGOS DE REFERENCIA
Celularidad	0: Abundante 1: Moderada 2: Escasa
Contacto célula-célula	0: Células asociadas 1: Células asociadas y aisladas 2: Sólo células aisladas
Relación Núcleo/Citoplasma	0: 1:2 1: 1:3-1:4 2: > 1:5
Células Caliciformes	0: Abundante 1: Moderada 2: Escasa 3: Ausente
Metaplasia	0: Ausente 1: Incipiente 2: Moderada 3: Avanzada
Presencia de células inflamatorias	Si No
Presencia de Microorganismos	Si No

Grado en escala de Nelson	Puntaje
0	0-3
1	4-5
2	6-9
3	10-12

13.5 Criterios de Rolando para evaluación de microdesechos lagrimales.

TABLE 1

Rolando's classification³ for tear ferning patterns

Classification	Description
Type I	Uniform arborisation in the entire field of observation without spaces between the ferns. Single ferns are big and closely branched
Type II	Arborisation is abundant, but the single ferns are smaller and have a lower frequency of branching than in grade 1; empty spaces appear between the ferns
Type III	Single ferns are little and incompletely formed with rare or no branching
Type IV	No ferning is present; mucus may appear in clusters and threads

Rolando M: Tear mucus ferning test in normal and keratoconjunctivitis sicca eyes. Chibret Int J Ophthalmol 1984;2:32-41.

Clasificación de Rolando	
I y II	Normal
III y IV	Sugerente SOS

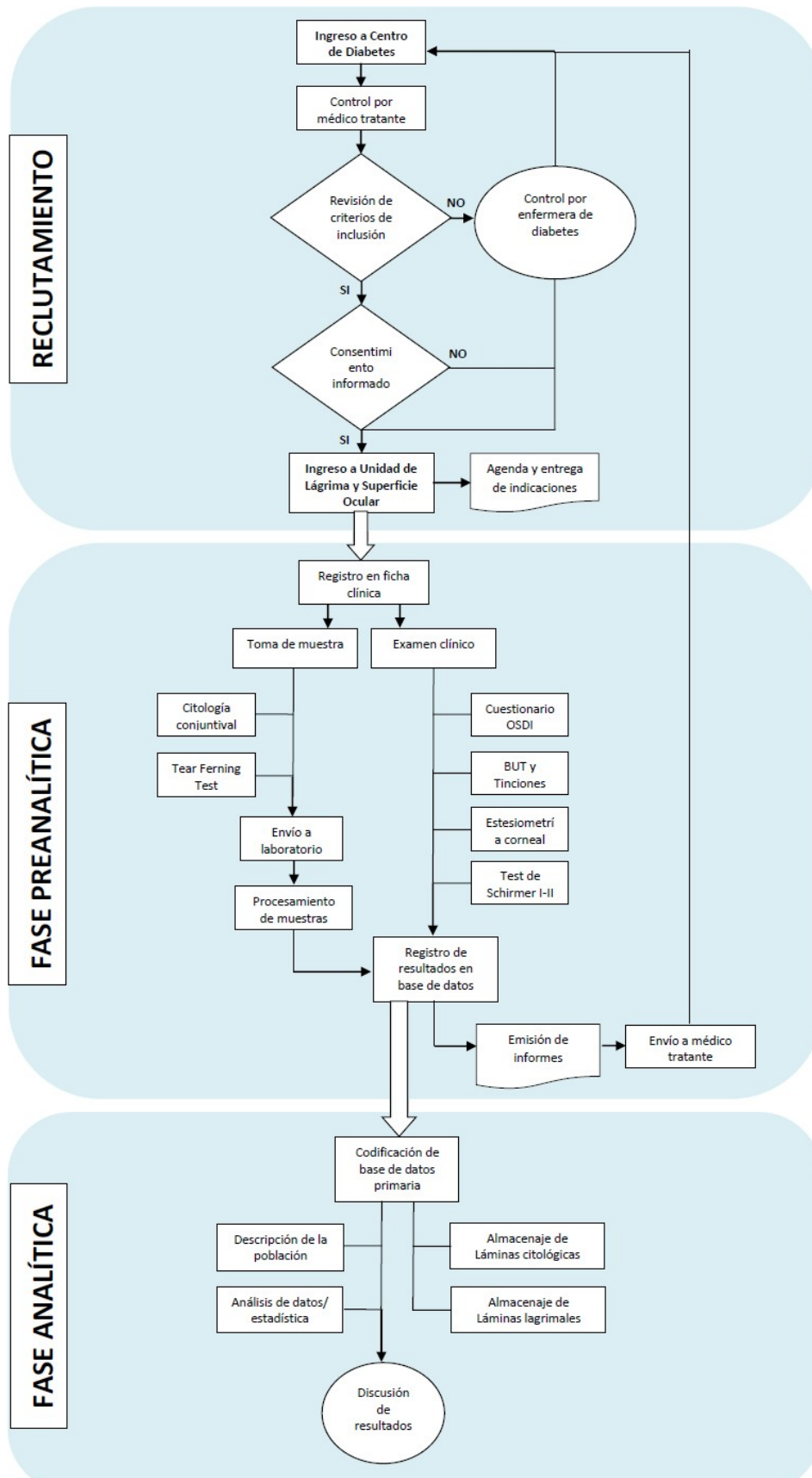
Ojo seco – Dry eye. Juan Murube del Castillo. Mesa Redonda 73 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología Granada, 1997.

13.6 Medición de sensibilidad corneal

VALORES DE REFERENCIA	
	Longitud del filamento
Normal	55-60 mm
Hipoestesia leve	50-54 mm
Hipoestesia moderada	40-49 mm
Hipoestesia severa	30-39 mm
Hipoestesia avanzada	< 30 mm

Karaçorlu, M.A., Cakiner, T., and Saylan, T. (1991). Corneal sensitivity and correlations between decreased sensitivity and anterior segment pathology in ocular leprosy. *The British Journal of Ophthalmology*, 75, 117-119.

13.7.- Flujograma de estudio



13.8.- Tabla resumen de resultado por ojos.

Nomenclatura A; T DM2 (tiempo de diagnóstico de DM2 en años), OSDI (Ocular Surface Disease Index), Cornea (tinción corneal escala NEI), Conjuntiva (tinción conjuntival escala NEI), BM (Biomicroscopía), BA (Blefaritis Anterior), BM (Blefaritis Mixta), DGM (Disfunción de Glándulas de Meibomio), S/EC (sin escamas cilíndricas), SCH 1 y 2 (Test de Schirmer 1 y 2 en mm).

N	Edad	T DM2	OSDI	BUT	Cornea	Conjuntiva	BM	SCH 1	SCH 2
1	57	20	16,66	4,5	0	0	BA	13	4
2	57	20	16,66	3	0	0	BA	30	6
3	56	>1	25	2	0	0	BA	35	8
4	56	>1	25	3,5	0	0	BA	13	7
5	59	12	18,75	3	0	0	BM, DGM	11	7
6	59	12	18,75	3	0	3	BM, DGM	5	4
7	52	>1	35,41	2	0	1	BA S/EC	3	0
8	52	>1	35,41	3	0	5	BA S/EC	2	0
9	49	10	6,25	4	4	0	BA	6	0
10	49	10	6,25	2	3	0	BA	6	0
11	55	8	8,33	3	2	1	BA	7	2
12	55	8	8,33	3,5	2	5	BA	2	2
13	59	1	0	3	0	0	BM, DGM	27	15
14	59	1	0	2	0	0	BM, DGM	23	10
15	54	5	4,16	2	0	0	BA	30	25
16	54	5	4,16	2	0	0	BA	28	23
17	35	2	8,33	1	0	6	no	12	0
18	35	2	8,33	1	0	6	no	22	0
19	56	5	0	2	2	0	BA	35	5
20	56	5	0	3	1	1	BA	35	7

Nomenclatura B; EST (Estesiometría corneal mm), TFT (Tear Ferning Test escala de Rolando), CIC (Citología de Impresión Conjuntival escala de Nelson), INF (inflamación), CH (Cuerpos Hialinos). En rojo valores alterados respecto al rango de normalidad

N	Edad	T DM2	OSDI	EST	TFT	Zona 1	CIC	INF	CH
1	57	20	16,66	60	3	gruesa	1	aguda	Si
2	57	20	16,66	55	3	gruesa	1	aguda	Si
3	56	>1	25	45	3	normal	1	inespecífica	Si
4	56	>1	25	45	3	normal	1	inespecífica	Si
5	59	12	18,75	60	3	delgada	1	aguda	Si
6	59	12	18,75	55	3	normal	1	aguda	Si
7	52	>1	35,41	55	3	normal	1	inespecífica	no
8	52	>1	35,41	50	3	normal	1	crónica activa	no
9	49	10	6,25	60	3	gruesa	0	crónica activa	no
10	49	10	6,25	60	3	gruesa	0	crónica activa	no
11	55	8	8,33	60	3	normal	0	inespecífica	no
12	55	8	8,33	60	3	normal	0	inespecífica	no
13	59	1	0	55	3	delgada	3	aguda	no
14	59	1	0	55	3	delgada	3	aguda	no
15	54	5	4,16	55	3	normal	1	inespecífica	si
16	54	5	4,16	60	3	normal	1	crónica activa	si
17	35	2	8,33	60	3	gruesa	0	no	no
18	35	2	8,33	60	3	normal	0	no	no
19	56	5	0	55	3	delgada	1	crónica activa	si
20	56	5	0	55	3	delgada	1	crónica activa	si