

Frecuencia de síntomas de ojo seco y su relación con características demográficas y clínicas en pacientes con diabetes mellitus que asisten a una jornada de tamizaje de retinopatía diabética en la ciudad de Medellín

Luis Fernando Julio Doria, MD¹

Juan Camilo Cardona Orozco, MD¹

Oscar Alonso Villada Ochoa, MD²

Miguel Cuevas Peláez, MD³

¹Residente de oftalmología, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

²Epidemiólogo, profesor asistente, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

³Oftalmólogo, profesor asistente, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Contribución de autores:

¹Diseño del estudio, recopilación de información, análisis y discusión de resultados, elaboración y edición del manuscrito.

²Diseño metodológico, análisis estadístico y edición del manuscrito

³Planteamiento y diseño del estudio, análisis y discusión de resultados, edición del manuscrito

Todos los autores han leído y aprobado el manuscrito final.

Autor de correspondencia:

Luis Fernando Julio Doria

Medellín 050020, Colombia

Correo electrónico: Luis.julio@udea.edu.co

Teléfono: 057 3205233569

RESUMEN:

Objetivo: determinar la frecuencia de síntomas de enfermedad por ojo seco (EOS) en una población con diabetes mellitus (DM), así como la asociación de la sintomatología con respecto a variables clínicas relacionadas con la DM.

Métodos: Estudio descriptivo, de corte transversal, que incluyó 164 pacientes diabéticos valorados en una jornada de tamizaje de retinopatía diabética (RD) en el Hospital Universitario San Vicente Fundación de la ciudad de Medellín, Colombia, en noviembre de 2019. Se obtuvo información clínico-demográfica asociada a DM a partir de la base de datos de la jornada de tamizaje de RD. La presencia de síntomas de EOS fue evaluada usando cuestionario OSDI.

Resultados: De los 164 pacientes, 130 (79%) tenían síntomas de EOS, de los cuales 73 (44.5%) tenían síntomas graves. Los pacientes con edad ≥ 60 años presentaban una gravedad significativamente mayor de los síntomas ($p < 0.001$). El género femenino mostró mayor frecuencia de síntomas de EOS (OR 2.56, IC: 1.1-5.5; $p = 0.015$). No se encontró asociación de los síntomas con el estado metabólico (OR 0.54; $p = 0.18$), duración de la DM (OR 0.9; $p = 0.80$), tipo de tratamiento para DM ($p = 0.86$) ni con la presencia de RD (OR 1.87, IC: 0.5-5.7; $p = 0.327$). Se halló asociación significativa entre síntomas y el antecedente de procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de RD ($p = 0.02$).

Conclusión: En este estudio la frecuencia y severidad de la sintomatología en pacientes con DM fue significativamente mayor a lo reportado. No se encontró asociación de síntomas de EOS con control metabólico, duración de DM, complicaciones por DM ni presencia de RD. El tratamiento con procedimientos quirúrgicos para RD puede aumentar la frecuencia y severidad de síntomas de EOS. La búsqueda y tratamiento de la EOS debe hacer parte de la evaluación oftalmológica de los pacientes diabéticos.

Palabras clave: Ojo seco, Diabetes mellitus, Cuestionario OSDI, Retinopatía diabética, Neuropatía diabética

ABSTRACT:

Objective: this study aimed to determine the frequency of symptoms of dry eye disease (DED) in a population of patients with diabetes mellitus (DM), as well as the association of such symptoms with clinical variables related to DM.

Methods: A descriptive, cross-sectional study that included 164 diabetic patients assessed in a diabetic retinopathy (DR) screening session at San Vicente Fundación University Hospital in Medellín, Colombia, in November 2019. Clinical and demographic information associated with DM was obtained from the database of the DR screening session. The presence of DED symptoms was evaluated using the OSDI questionnaire.

Results: Out of 164 patients, 130 (79%) had DED symptoms, of which 73 (44.5%) had severe symptoms. Patients aged ≥ 60 years had significantly greater severity of symptoms ($p < 0.001$). The female gender showed a higher frequency of DED symptoms (OR 2.56 CI: 1.1-5.5; $p = 0.015$). No association of symptoms was found with metabolic control (OR 0.54; $p = 0.178$), duration of DM (OR 0.9; $p = 0.80$), type of treatment for DM ($p = 0.86$) or with the presence of DR (OR 1.87 CI: 0.5-5.7, $p = 0.327$). A significant association was found between symptoms and the history of surgical procedures for the treatment of DR ($p = 0.2$).

Conclusion: In this study, the frequency and severity of symptoms in patients with DM was significantly higher than reported. There was no association of DED symptoms with metabolic status, duration of DM, complications due to DM, or presence of DR. Treatment with surgical procedures for DR can increase the frequency and severity of DED symptoms. The search for DED and its treatment should be part of the ophthalmological evaluation of diabetic patients.

Key words: Dry eye, Diabetes mellitus, OSDI questionnaire, Diabetic retinopathy, Diabetic neuropathy

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por ojo seco (EOS) es una patología multifactorial caracterizada por pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, inflamación y anormalidades neurosensoriales de la superficie ocular, las cuales llevan al desarrollo de un amplio espectro de síntomas y signos oculares.¹ La EOS es una de las principales patologías que afectan la superficie ocular, con una prevalencia variable, entre 5-34% en la población general, la cual aumenta con la edad.^{2,3} Por su parte, la diabetes mellitus (DM) es una de las patologías crónicas con mayor impacto en la salud y economía mundial. La prevalencia global de DM en 2019 fue de 9.3% y se estima que para 2030 supere el 10% de la población mundial, afectando aproximadamente 700 millones de personas.^{4,5} La DM es una entidad con complicaciones multisistémicas, y los ojos son órganos frecuentemente afectados, manifestándose con patologías como la retinopatía

diabética (RD), cataratas, erosiones epiteliales corneales, disfunción de glándulas de meibomio y EOS.⁶

Desde hace 2 décadas se ha establecido la relación entre la DM y las alteraciones fisiológicas de la producción lagrimal que pueden generar EOS a través de diferentes mecanismos, como la disminución significativa de la estabilidad de la lágrima, de la secreción y calidad de la capa lipídica, y el deterioro de los nervios corneales que participan en el reflejo de producción lagrimal.⁷⁻¹⁰ En el año 2017 la Sociedad de Superficie ocular y Película Lagrimal (TFOS) publicó el reporte Taller sobre Ojo Seco II (DEWS II), en el cual se propone a la DM como uno de los principales factores de riesgo para desarrollar ojo seco y su relación con la intensidad de los síntomas.¹¹

En Colombia no existen reportes de prevalencia de ojo seco en población diabética, ni de la posible relación que existe entre el estado metabólico de estos pacientes con la intensidad de síntomas y la presencia de signos en la superficie ocular. En otros países ya se han publicado reportes epidemiológicos de la prevalencia de ojo seco en pacientes con DM, encontrando resultados tan altos como del 54%.¹² A continuación, se describe la frecuencia de síntomas asociados a EOS en un grupo de pacientes diabéticos que asisten a una jornada de tamizaje de retinopatía diabética, y la posible relación entre la intensidad de la sintomatología con el estado metabólico y otras variables clínicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, de corte transversal, con alcance analítico y recolección retrospectiva de la información, que usó datos de fuentes secundarias para definir la frecuencia de síntomas de ojo seco en una población de pacientes diabéticos que asisten a una jornada de tamizaje de retinopatía diabética (RD) en el Hospital Universitario San Vicente Fundación de la ciudad de Medellín, Colombia, en noviembre de 2019.

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de DM de cualquier tipo, que asistieron a la jornada de tamizaje de RD, y que completaron por sus propios medios el cuestionario OSDI (del inglés Ocular Surface Disease index) que mide objetivamente la sintomatología de la EOS. Se excluyeron aquellos individuos que no respondieron el cuestionario, respondieron menos de 5 preguntas o aquellos en los que no se pudo realizar

trazabilidad de datos entre el resultado de cuestionario OSDI y las variables clínico-demográficas del formulario de la jornada de tamizaje de RD.

Se obtuvo información de la base de datos de la jornada de tamizaje de RD de las variables a estudiar: edad, sexo, tipo de DM, control glicémico evaluado con HbA1C de los últimos 3 meses y glicemia, tiempo de evolución de la diabetes en años, tipo de tratamiento (insulina, hipoglicemiantes o dieta), presencia de RD con su respectiva clasificación, presencia de edema macular diabético (EMD), tratamientos previos para la RD y el EMD, y complicaciones como neuropatía diabética periférica (NDP) y nefropatía diabética. Para los datos del cuestionario OSDI, se realizó el cálculo de puntajes según respuestas, y se clasificaron los síntomas de la EOS así: normal ≤ 12 puntos (ausencia de síntomas), síntomas leves 13 – 22 puntos, síntomas moderados 23 -32 puntos y síntomas severos ≥ 33 puntos.

El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS V21. Se describieron las frecuencias absolutas y relativas de variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se probó el supuesto de normalidad con la prueba de Shapiro Wilk. Para las variables que tenían una distribución normal, se reportó la media aritmética (promedio) con su respectiva desviación estándar. En caso contrario, se reportó la mediana y el rango intercuartil.

Se compararon los individuos con y sin síntomas de EOS frente a las diferentes variables clínicas mediante las pruebas Chi cuadrado Pearson o Test de Fisher para las variables cualitativas, y U de Mann Whitney para las variables cuantitativas; así mismo se buscaron diferencias según clasificación OSDI (leve, moderado y severo) para cada una de las variables de interés mediante las pruebas Chi cuadrado Pearson para las variables cualitativas y Kruskal Wallis para las variables numéricas. Se calcularon los valores de p y se consideró como significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital San Vicente Fundación: Acta No. 12-2021. Todos los pacientes firmaron formulario de Habeas Data para recolección y uso de datos personales.

RESULTADOS

Se analizaron en total 164 pacientes, con una edad promedio de 60.2 (DE \pm 13.8) años, de los cuales 102 (62.2%) eran mujeres y 62 (37.8%) eran hombres. El 92% de los pacientes eran diabéticos tipo 2, con una mediana de 10 años en la duración de la enfermedad (RIQ 5-17). El

17.6% de los individuos presentaba glicemias >200mg/dL y el 58% tenían una HbA1c \geq 7 %. El 96% de los pacientes tenían algún tratamiento farmacológico para la DM, de los cuales 49.4% estaban siendo tratados con insulina, mientras que el 46.3% eran tratados con hipoglicemiantes orales. Un tercio de los pacientes tenían algún tipo de complicación asociada a la DM, siendo la NDP la más común (14.6%), y respecto a las comorbilidades, el 56% presentaban hipertensión arterial, el 59% dislipidemia y el 8.5% eran fumadores activos. (Tabla 1).

Tabla 1. Características Demográficas y Clínicas Relacionadas con la diabetes mellitus

| VARIABLE | |
|-------------------------------------|--------------------|
| Edad, Media (DE) | 60.2 (\pm 13.8) |
| Género | n (%) |
| Femenino | 102 (62.2%) |
| Masculino | 62 (37.8%) |
| Hipertensión arterial | n (%) |
| Si | 92 (56.1%) |
| No | 72 (43.9%) |
| Dislipidemia | n (%) |
| Si | 97 (59.1) |
| No | 67 (40.9) |
| Tabaquismo activo | n (%) |
| Si | 14 (8.5%) |
| No | 150 (91.5%) |
| Tiempo de diabetes (años), Me (RIQ) | 10 (5-17) |
| Tiempo de diabetes (años) | n (%) |
| \leq 10 | 90 (54.9%) |
| > 10 | 74 (45.1%) |
| Tipo de diabetes | n (%) |
| Tipo 1 | 13 (8%) |
| Tipo 2 | 149 (92%) |
| Glicemia, n=158, Me (RIQ) | 129 (103-177) |
| Glicemia (mg/dL) | n (%) |
| \leq 100 | 30 (18.3) |
| 101-200 | 99 (60.4) |
| 201-250 | 15 (9.1) |
| >250 | 14 (8.5) |
| HbA1c, n=122, Me (RIQ) | 7,3 (6,4-8,4) |
| HbA1c (%) | n (%) |
| <7 | 51 (41.8) |
| \geq 7 | 71 (58.2) |
| Tratamiento para diabetes | n (%) |

| | |
|---|--------------|
| Dieta | 7 (4.3) |
| Hipoglicemiante oral | 76 (46.3) |
| Insulina | 81 (49.4) |
| Complicaciones por diabetes | n (%) |
| Ninguna | 110 (67.1) |
| Enfermedad renal crónica | 18 (11) |
| IAM | 5 (3) |
| ACV | 3 (1.8) |
| Neuropatía diabética periférica | 24 (14.6) |
| Pie diabético | 4 (2.4) |
| ACV: Accidente cerebrovascular; DE: Desviación estándar; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; IAM: Infarto agudo de miocardio; Me: Mediana , RIQ: Rango intercuartil | |

Se encontró que el 14% de los individuos cursaba con RD, de los cuales 3.6% tenían retinopatía diabética proliferativa (RDP) y 10.4% retinopatía diabética no proliferativa (RDNP). El 3% de los pacientes presentaba EMD. Del total de la población, 11.6% habían recibido algún tipo de tratamiento para RD y/o EMD. Entre los tratamientos, 47% correspondían a procedimientos láser, 42% a inyecciones intraoculares y 11% a vitrectomías (Tabla 2).

Tabla 2. Características asociadas a la retinopatía diabética

| VARIABLE | |
|--|----------------|
| Retinopatía diabética | n (%) |
| No | 141 (86) |
| Si | 23 (14) |
| RDP | 6 (26) |
| RDNP | 17 (74) |
| Leve | 9 (53) |
| Moderada | 7 (41.2) |
| Severa | 1 (5.8) |
| EMD | n (%) |
| No | 159 (97) |
| Si | 5 (3) |
| Tratamientos previos | n (%) |
| Ninguno | 145 (88.4) |
| Fotocoagulación láser | 9 (5.5) |
| Inyecciones intravítreas | 8 (4.9) |
| Vitrectomía | 2 (1.2) |
| EMD: Edema macular diabético; RDP: Retinopatía diabética proliferativa; RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa | |

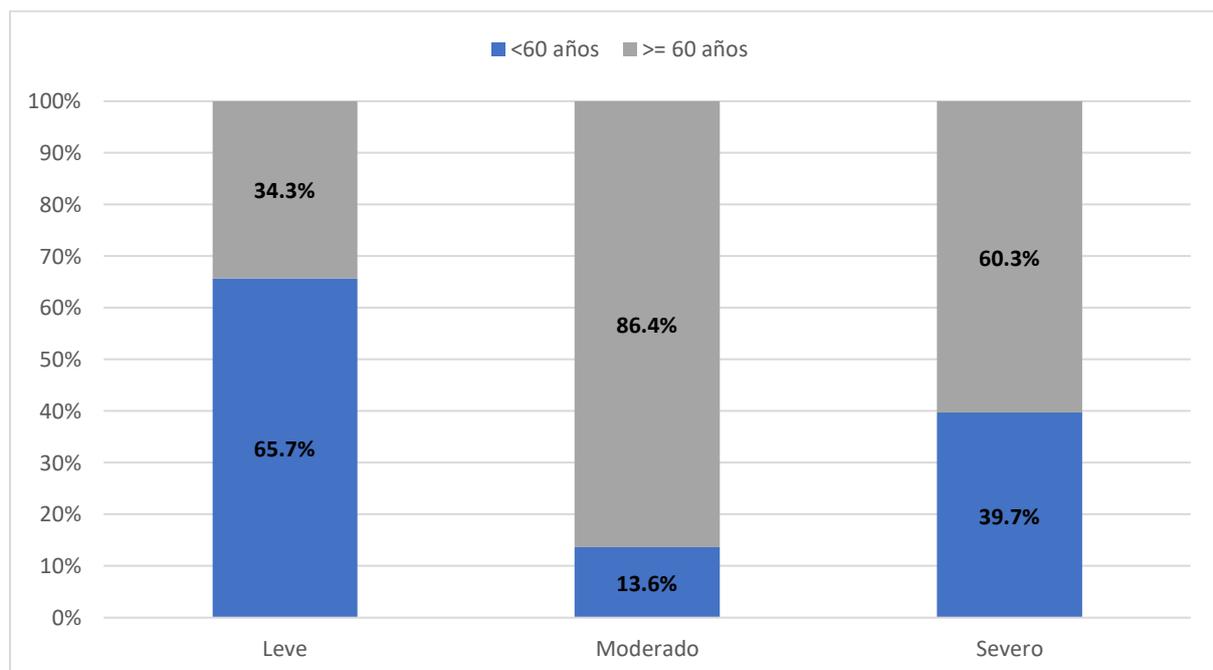
El 79.6% de los pacientes tenía síntomas de EOS con un puntaje promedio en el cuestionario OSDI de 33 puntos (DE ± 24) y el 44.5% presentaba sintomatología severa con valores por encima de 33 puntos (Tabla 3).

Tabla 3. Resultado de cuestionarios OSDI para síntomas por EOS

| OSDI, n=164 | |
|--------------------|-----------|
| Media (DE) | 33 (24) |
| Clasificación OSDI | n (%) |
| Normal | 34 (20.7) |
| Leve | 35 (21.3) |
| Moderado | 22 (13.4) |
| Severo | 73 (44.5) |

DE: Desviación estándar; EOS: Enfermedad por ojo seco

La mediana de edad de los pacientes con síntomas de EOS fue significativamente mayor en comparación a los asintomáticos (62.5 años (RIQ 55-69) vs 56.5 años (RIQ 45-67) ($p=0.036$)), y los individuos con edades mayores de 60 años presentaron mayor severidad de los síntomas que aquellos menores de 60 años ($p<0.001$) (Gráfica 1).



Gráfica 1. Severidad de síntomas de ojo seco en relación con la edad

La frecuencia de síntomas de EOS fue mayor en las mujeres (OR 2.56 IC 95%: 1.18-5.53; p=0.015) y no se encontró diferencia en la severidad de la sintomatología entre géneros (p= 0.241).

No hubo una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de evolución de la DM entre quienes presentaron síntomas de EOS y los sujetos normales (p= 0.59), y tampoco se encontró una relación entre la severidad de los síntomas y el tiempo de evolución de la enfermedad. (Tabla 4).

Tabla 4. Presencia de ojo seco en relación con variables clínicas asociadas a DM

| VARIABLE | SÍNTOMAS DE OJO SECO | | | | | | | Valor p |
|--------------------------------------|----------------------|---------------|---------------|--------------------------|--------------------|---------------|---------------|------------------------------|
| | No | Si | OR (IC 95%) | Valor p | Clasificación OSDI | | | |
| | | | | | Leve | Moderado | Severo | |
| Edad, Me (RIQ) | 56.5 (45-67) | 62.5 (55-69) | | 0.036^c | 57 (52-64) | 69 (66-73) | 62 (56-71) | 0,001^d |
| Edad, n (%) | n=34 | n=130 | | | n=35 | n=22 | n=73 | |
| <60 años | 19 (55,9) | 55 (42,3) | 0,57 | 0,154 ^a | 23 (65,7) | 3 (13,6) | 29 (39,7) | <0,001^a |
| >=60 años | 15 (44,1) | 75 (57,7) | (0,27-1,23) | | 12 (34,3) | 19 (86,4) | 44 (60,3) | |
| Género, n (%) | n=34 | n=130 | | | n=35 | n=22 | n=73 | |
| Femenino | 15 (44,1) | 87 (66,9) | 2,56 | 0,015^a | 22 (62,9) | 12 (54,5) | 53 (72,6) | 0,241 ^a |
| Masculino | 19 (55,9) | 43 (33,1) | (1,18-5,53) | | 13 (37,1) | 10 (45,5) | 20 (27,4) | |
| Tiempo de DM (años), Me (RIQ) | 10 (4-16) | 10 (7-17) | | 0,594 ^c | 12 (5-16) | 10 (6-19) | 10 (5-17) | 0,765 ^d |
| Tiempo de DM, n (%) | n=34 | n=130 | | | n=35 | n=22 | n=72 | |
| ≤ 10 años | 18(52,9) | 72(55,4) | 0,9 | 0,799 ^a | 17 (48,6) | 12 (54,5) | 43 (58,9) | 0,598 ^a |
| >10 años | 16 (47,1) | 58 (44,6) | (0,42-1,93) | | 18 (51,4) | 10 (45,5) | 30 (41,1) | |
| Glicemia, n (%) | n=32 | n=126 | | | n=35 | n=19 | n=72 | |
| ≤100 | 6 (18,8) | 24 (19) | 1 (Ref) | 0,916 ^b | 8 (22,9) | 3 (15,8) | 13 (18,1) | 0,261 ^a |
| 101 - 200 | 21 (65,69) | 78 (61,9) | 0,96(0,3-2,6) | | 22 (62,9) | 15 (78,9) | 41 (56,9) | |
| 201- 250 | 2 (6,3) | 13 (10,3) | 1,43(0,2-7,1) | | 1 (2,9) | 1 (53,3) | 11 (15,3) | |
| >250 | 3 (9,4) | 11 (8,7) | 0,91(0,2-4,3) | | 4 (11,4) | 0 | 7 (9,7) | |
| HbA1c, Me (RIQ) | 7,4 (6,6-8,4) | 7,2 (6,4-8,4) | | 0,441 ^c | 7 (6,2-7,9) | 7,1 (6,5-7,8) | 7,4 (6,6-8,7) | 0,450 ^d |
| HbA1c, n (%) | n=29 | n=93 | | | n=24 | n=18 | n=51 | |
| <7 | 9 (31) | 42 (45,2) | 0,54 | 0,178 ^a | 14 (58,3) | 9 (50) | 19 (37,3) | 0,208 ^a |
| >= 7 | 20 (69) | 51 (54,8) | (0,22-1,32) | | 10 (41,7) | 9 (50) | 32 (62,79) | |
| Tratamiento para DM, n (%) | n=34 | n=130 | | | n=35 | n=22 | 73 | |
| Dieta | 2 (5,9) | 5 (3,8) | 1 | 0,855 ^a | 2 (5,7) | 2 (9,1) | 1 (1,4) | 0,444 ^a |
| Hipoglicemiante | 16 (47,1) | 60 (46,2) | 1,5(0,2-8,4) | | 14 (40) | 10 (45,5) | 36 (49,3) | |
| Insulina | 16 (47,1) | 65 (50) | 1,6(0,28-9,1) | | 19 (54,3) | 10 (45,5) | 36 (49,3) | |
| Neuropatía diabética, n (%) | n=34 | n=130 | | | n=35 | n=22 | n=73 | |
| No | 30 (88,2) | 110 (84,6) | 1,36 | 0,787 ^b | 30 (85,7) | 17 (77,3) | 63 (86,3) | 0,575 ^a |
| Si | 4 (11,8) | 20 (15,4) | (0,43-4,29) | | 5 (14,3) | 5 (22,7) | 10 (13,7) | |
| Enfermedad renal crónica | n=34 | n=130 | | | | | | |
| No | 31 (91,2) | 115 (88,5) | 1,34 | 0,768 ^a | | | | |
| Si | 3 (8,8) | 15 (11,5) | (0,36-4,95) | | | | | |
| Retinopatía diabética, n(%) | n=34 | n=130 | | | n=35 | n=22 | n=73 | |
| No | 31 (91,2) | 110 (84,6) | 1,87 | 0,327 ^a | 29 (82,9) | 18 (81,8) | 63 (86,3) | 0,829 ^a |
| Si | 3 (8,8) | 20 (15,4) | (0,52-5,73) | | 6 (17,1) | 4 (18,2) | 10 (13,7) | |

| RDP, n (%) | n=34 | n=130 | | | n=35 | n=22 | n=73 | |
|----------------------------|-----------|------------|-------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|
| No | 34 (100) | 124 (95,4) | 1,27 | 0,346 ^b | 34 (97,1) | 20 (90,9) | 70 (95,9) | 0,525 ^a |
| Si | 0 | 6 (4,6) | (1,17-1,38) | | 1 (2,9) | 2 (9,1) | 3 (4,1) | |
| RDNP, n (%) | n=34 | n=130 | | | n=35 | n=22 | n=73 | |
| No | 31 (91,2) | 116 (89,2) | 1,24 | 0,740 ^b | 30 (85,7) | 20 (90,9) | 66 (90,4) | 0,733 ^a |
| Si | 3 (8,8) | 14 (10,8) | (0,33-4,71) | | 5 (14,3) | 2 (9,1) | 7 (9,6) | |
| Tratamientos para RD | n=34 | n=130 | | | | | | |
| No | 34 (100) | 111 (85,4) | 0,76 | 0,018 ^a | | | | |
| Si | 0 | 19 (14,6) | (0,7-0,83) | | | | | |
| Tipo de tratamiento, n (%) | n=0 | n=19 | | | | | | |
| Laser para retinopatía | 0 | 9 (47) | | | | | | |
| Inyección intraocular | 0 | 8 (42) | NA | NA | | | | |
| Cirugía (vitrectomía) | 0 | 2 (11) | | | | | | |

Chi cuadrado Pearson^a, Test de Fisher^b, U de Mann Whitney^c, Kruskal Wallis^d. Significancia <0,05
DM: Diabetes mellitus; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; Me: Mediana; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza; NA: No aplica; RIQ: Rango intercuartil; RD: Retinopatía diabética; RDP: Retinopatía diabética proliferativa; RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa

No se encontró una relación entre el control metabólico a largo plazo y la presencia de síntomas de EOS o la severidad de estos, encontrándose una mediana de HbA1c de 7,2 % (RIQ 6,4 – 8,4) entre quienes padecían síntomas de EOS, y de 7,4% (RIQ 6,6-8,4) en los asintomáticos (p= 0,441).

No se encontraron diferencias entre la frecuencia de síntomas de EOS (p=0.855), ni la intensidad de estos (p=0.444), entre los diferentes grupos de tratamiento para DM.

No se encontró una asociación entre la presencia de síntomas de EOS y las complicaciones de DM como NDP o enfermedad renal crónica (ERC). Sin embargo, llama la atención que el 50% de los pacientes con NDP y síntomas de EOS tenían sintomatología severa, y el 83% de los pacientes con ERC tenían algún grado de sintomatología de EOS.

No se halló una asociación entre la presencia de RD y la presencia de síntomas de EOS (p= 0.327). Sin embargo, de los individuos sintomáticos con RD, 50% tenía síntomas severos. Entre los pacientes que presentaron RD, y que habían recibido algún tipo de tratamiento quirúrgico/láser, todos presentaban síntomas de EOS, con una diferencia estadísticamente significativa (p=0.018) al compararlo con quienes no habían recibido este tipo de tratamientos.

DISCUSIÓN

Dentro de la literatura revisada este es el primer estudio reportado donde se describen los síntomas de EOS en pacientes diabéticos en una población colombiana, y el segundo en Latinoamérica, siendo el primero de ellos en una población Cubana.¹³ Nuestros resultados

muestran una alta prevalencia de síntomas de EOS en la población diabética estudiada, con una frecuencia del 79% para síntomas de EOS en el cuestionario OSDI, en comparación a lo reportado en la literatura, de 28 a 52%.^{14,15} Uno de los factores que puede explicar este mayor porcentaje de individuos sintomáticos es la edad promedio de nuestra población (60 años DE ± 13.8), mayor a la descrita en otras series previamente reportadas (55 años), variable que se ha asociado a mayor sintomatología.^{15,16}

La edad de los pacientes con síntomas de EOS fue significativamente mayor en comparación a los pacientes sin síntomas, relación descrita ampliamente en la literatura.³ Al categorizar los síntomas de EOS se halló que los pacientes ≥ 60 años tenían síntomas más severos, hallazgo previamente descrito por Nadeem y colaboradores.¹⁷

Al igual que en otros reportes, la mayoría de los pacientes con síntomas por ojo seco en nuestra serie fueron mujeres, con un riesgo 2.56 veces mayor en comparación a los hombres, respaldando la asociación entre ojo seco y género femenino.¹⁸ Las anteriores asociaciones sugieren que tanto la edad como el sexo femenino son factores de riesgo de EOS independiente de la presencia o no de DM.

La relación entre el tiempo de diagnóstico con DM y la presencia e intensidad de síntomas de EOS es muy variable en la literatura. En nuestro estudio no se encontraron diferencias en la frecuencia e intensidad de síntomas de EOS en relación al tiempo con diagnóstico de DM, similar a lo reportado por Olaniyan y colaboradores.¹⁹ En otros reportes se ha demostrado que a mayor duración de DM hay menor prevalencia y severidad de síntomas de EOS, asociación que podría ser explicada por una mayor pérdida de fibras sensitivas en los pacientes con largos períodos de tiempo con hiperglicemia, lo que llevaría a disminución en la sensibilidad corneal, y por lo tanto, menor sintomatología de EOS.^{8,14} Por el contrario, Sarkar y colaboradores describen que una duración >10 años con DM tiene directa relación con una mayor frecuencia de síntomas de EOS, hallazgo que podría explicarse por una disminución en la inervación de la glándula lagrimal, generando un estado hiposecretor.²⁰

Aunque el 63% de los pacientes con síntomas severos presentaron HbA1c ≥ 7 , no se logró demostrar una correlación significativa entre el estado metabólico, evaluado con el valor de HbA1c, y los síntomas de EOS, situación que ya había sido descrita en la literatura por Fuerst, planteando que los valores de HbA1c sólo reflejan el resultado del control metabólico de los

últimos 3 meses, y no del daño crónico en la superficie ocular secundario a la hiperglicemia, que es uno de los determinantes de la pérdida de la homeostasis de la superficie ocular y los síntomas de ojo seco.¹⁴ Lo anterior, contrasta con otros reportes en la literatura que han demostrado una relación significativa entre el control metabólico y la presencia y severidad de síntomas de EOS, como en la serie de Zou y colaboradores, quienes proponen que la hiperglicemia sostenida genera hiperosmolaridad en la película lagrimal, siendo esta un pilar fundamental de la cascada inflamatoria en la EOS.¹² En nuestro concepto, un valor aislado de HbA1c no debería considerarse un factor de riesgo de EOS, y debe evaluarse el comportamiento de este parámetro en el tiempo, cuyo valor elevado de forma persistente sí podría asociarse a mayor sintomatología de EOS.

Actualmente no hay descritas asociaciones entre una mayor o menor frecuencia de síntomas de EOS y las diferentes opciones farmacológicas para el tratamiento de DM; en nuestro grupo de pacientes ni la insulina ni los hipoglicemiantes orales mostraron ser factores de riesgo para síntomas de EOS. Kan y colaboradores, en una serie de diabéticos mal controlados, destacan que la reducción en los niveles de glicemia, independiente del tipo de tratamiento, es lo que impacta significativamente el puntaje OSDI y reduce la osmolaridad de la película lagrimal, parámetro determinante en la fisiopatología del ojo seco.^{11,15}

En nuestro estudio 11.7% de los pacientes presentaban ERC, de los cuales el 83% tenían síntomas de EOS, similar a lo reportado en otras series.²¹ Se ha descrito en diferentes estudios la asociación entre la terapia de reemplazo renal (TRR) y el empeoramiento de los parámetros de homeostasis de la superficie ocular y los síntomas de EOS, hallazgo que podría explicarse por una menor tasa de producción lagrimal secundaria a la pérdida de líquido corporal en la TRR.²² Zong y colaboradores evaluaron las características de las proteínas en la lágrima de los pacientes con ERC en TRR, documentándose cambios significativos en la composición de las proteínas, especialmente en aquellas que participan en el metabolismo de los lípidos y en las vías de señalización de las respuestas inflamatoria e inmune. Estos cambios se asociaron con un mayor puntaje OSDI.²³

Hasta el 70% de los pacientes con DM pueden tener algún compromiso corneal, conjunto de manifestaciones que se ha denominado queratopatía diabética, donde la neuropatía corneal juega un papel preponderante.²⁴ En este estudio, se evidenció una alta frecuencia de síntomas asociados a EOS y llamativamente, el 44% de los pacientes tenía sintomatología

severa. Según Zhao y colaboradores, la neuropatía en la córnea puede aparecer desde etapas tempranas de la DM, lo cual explicaría por qué no encontramos relación entre el tiempo que llevan los pacientes con DM y la intensidad de los síntomas de EOS.²⁵

Sobresalientemente, de los 24 pacientes que presentaban NDP, 83% tenían síntomas de EOS, y el 50% de estos tenían síntomas severos. Misra previamente había reportado la asociación entre la NDP en pacientes con DM tipo 1 y la pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, encontrando que a mayor grado de NDP había menor estabilidad de la película lagrimal y mayor puntaje en el cuestionario de síntomas de EOS.¹⁰

Los pacientes diabéticos presentan alteración y pérdida de fibras sensitivas de forma progresiva, llevando a trastornos como disminución en la sensibilidad corneal, cicatrización inadecuada de heridas, EOS, dolor neuropático, defectos epiteliales persistentes y úlceras neurotróficas.²⁶ Dado que en la mayoría de pacientes con DM hay pérdida de fibras nerviosas en la córnea, se esperaría una menor sensibilidad, y por lo tanto, menor sintomatología, sin embargo, el espectro de trastornos sensitivos en la córnea de los pacientes diabéticos no se explica sólo por la pérdida de fibras nerviosas y la hipoestesia, lo que sugiere que existen otros mecanismos que predisponen a ciertos pacientes a presentar mayor severidad en los síntomas e incluso dolor de tipo neuropático en córneas con algún grado de denervación.²⁷

Se ha descrito en la literatura una posible relación entre EOS y la RD. En nuestro estudio se encontró una frecuencia del 87% de síntomas de EOS en individuos con diagnóstico de RD, similar al 74% descrito en otros reportes, sin embargo, no se halló diferencia significativa con los paciente sin RD.¹⁷ Se identificó que el 50% de los pacientes con RD presentaban síntomas severos de EOS, similar a los hallazgos descritos por Pooja (55.7%).²⁸ La RD es un marcador de daño microvascular y puede asociarse a lesión de la microvasculatura de la glándula lagrimal y a neuropatía periférica corneal, generando alteraciones en la secreción acuosa y en la sensibilidad de la córnea.²⁹

Todos los pacientes que habían recibido algún tipo de tratamiento para RD presentaban síntomas de EOS. Esta asociación puede estar explicada por los efectos directos de los procedimientos láser y quirúrgicos sobre la superficie ocular, y de forma indirecta, por el hecho de que en los pacientes que requieren tratamiento para la RD es más factible que tengan un control metabólico inadecuado, y por ende mayor probabilidad de presentar más

sintomatología. Jamali y colaboradores describieron que la panfotocoagulación se asocia a empeoramiento de parámetros de homeostasis de la superficie ocular.³⁰ Polat, por su parte reportó mayores puntajes de OSDI en individuos tratados con múltiples inyecciones intraoculares de antiangiogénicos.³¹ Banaee y colaboradores reportaron que 17% de los pacientes sometidos a cirugía vitreorretinal presentaban aparición de signos y síntomas de EOS 3 meses luego del procedimiento.³²

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio debe mencionarse la falta de un grupo control de pacientes sin DM para comparar los resultados encontrados. Por otro lado, al tratarse de un estudio retrospectivo de fuentes secundarias no fue posible controlar los errores durante el proceso de obtención de la información.

Una de las principales limitantes del presente estudio es que no se valoraron los signos en la superficie ocular secundarios a EOS, evaluándose solo el espectro sintomático de la enfermedad. Aunque el cuestionario OSDI es un instrumento confiable y reproducible, con una sensibilidad del 80% y especificidad del 79%, y que se encuentra validado en nuestro medio desde 2015, es una herramienta completamente subjetiva y sus resultados no deberían interpretarse de forma aislada, dado que puede valorarse de forma errónea el diagnóstico de ojo seco, teniendo en cuenta que la EOS es una enfermedad dinámica en la que no siempre existe correlación entre la intensidad de los síntomas y la severidad de los signos.³³⁻³⁵

Se recomiendan futuros estudios prospectivos y de corte longitudinal que cuenten con un grupo control para establecer las diferencias clínicas entre los pacientes sanos y los diabéticos. Además, es necesario que se evalúen de forma simultánea los signos de homeostasis de la superficie ocular como el tiempo de ruptura de la película lagrimal, las tinciones de la superficie ocular, el test de schirmer y la osmolaridad de la lagrime, para realizar un abordaje diagnóstico de la EOS basados tanto en la sintomatología como en los signos clínicos, de acuerdo a lo sugerido en DEWS II.³⁶

CONCLUSIÓN:

La prevalencia de síntomas de EOS es mayor en los pacientes con DM en comparación a lo descrito en la población sana, y en nuestro estudio, la frecuencia e intensidad de la sintomatología en los diabéticos fue significativamente mayor a lo reportado en otras series.

La severidad de los síntomas de EOS no se asoció al estado metabólico, a la duración de DM, a la presencia de RD ni a la presencia de otras complicaciones asociadas a la DM. Sin embargo, los pacientes que son sometidos a procedimientos quirúrgicos para la RD podrían tener más frecuencia y severidad de síntomas de EOS. Es necesario realizar más estudios para dilucidar la asociación entre la EOS y la DM. Además del tamizaje de RD, la búsqueda y tratamiento de la EOS debe hacer parte de la evaluación oftalmológica de los pacientes diabéticos.

DECLARACIÓN DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar. Este trabajo no recibió ningún tipo de financiación.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos al Dr. Juan David Bravo, a los organizadores y partícipes de la jornada “En Antioquia no más ciegos por diabetes” del año 2019, y al Hospital Universitario San Vicente Fundación

BIBLIOGRAFÍA

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):276-283. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.008
2. Messmer EM. Pathophysiology, diagnosis and treatment of dry eye. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(5):71-82. doi:10.3238/arztebl.2015.0071
3. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):334-365. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.003
4. Wang CY, Neil DL, Home P. 2020 vision – An overview of prospects for diabetes management and prevention in the next decade. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;143:101-112. doi:10.1016/j.diabres.2018.06.007
5. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843

6. Garzón SJ, López A, Gené A. Correlation between type 2 diabetes, dry eye and Meibomian glands dysfunction. *J Optom.* 2019;12(4):256-262. doi:10.1016/j.optom.2019.02.003
7. Goebbels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *J Ophthalmol first.* 2000;84:19-21. doi:10.1136/bjo.84.1.19
8. Zhang X, Zhao L, Deng S, Sun X, Wang N. Dry Eye Syndrome in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence, Etiology, and Clinical Characteristics. *J Ophthalmol.* 2016;2016:1-7. doi:10.1155/2016/8201053
9. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(3):498-503. doi:10.1016/j.ajo.2004.10.022
10. Misra SL, Patel D V., McGhee CNJ, et al. Peripheral neuropathy and tear film dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/848659
11. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):438-510. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.011
12. Zou X, Lu L, Xu Y, et al. Prevalence and clinical characteristics of dry eye disease in community-based type 2 diabetic patients: The Beixinjing eye study. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):1-7. doi:10.1186/s12886-018-0781-7
13. Machín yey F, Machín yey F. Síndrome de ojo seco en pacientes diabéticos de un área de salud. *Rev Cuba Oftalmol.* 2017;30(2). <http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/518>. Accessed April 9, 2022.
14. Fuerst N, Langelier N, Massaro-Giordano M, et al. Tear osmolarity and dry eye symptoms in diabetics. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:507-515. doi:10.2147/OPHTH.S51514
15. Kan S, Acar U, Kizilgul M, et al. The effects of blood glucose regulation on tear function tests in diabetic patients. *J Fr Ophthalmol.* 2017;40(6):499-504. doi:10.1016/J.JFO.2016.10.019
16. DeMill DL, Hussain M, Pop-Busui R, Shtein RM. Ocular surface disease in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(7):924-928.

doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2015-307369

17. Nadeem H, Malik T, Mazhar A, Ali A. Association of Dry Eye Disease with Diabetic Retinopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020;30(5):493-497.
doi:10.29271/JCPSP.2020.05.493
18. Ahn JH, Choi YH, Paik HJ, Kim MK, Wee WR, Kim DH. Sex differences in the effect of aging on dry eye disease. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1331-1338.
doi:10.2147/CIA.S140912
19. Olaniyan SI, Fasina O, Bekibele CO, Ogundipe AO. Relationship between dry eye and glycosylated haemoglobin among diabetics in Ibadan, Nigeria. *Pan Afr Med J*. 2019;33:1-9. doi:10.11604/pamj.2019.33.14.14074
20. Sarkar KC, Bhattacharyya S, Sarkar P, Maitra A, Mandal R. An Observational Study on the Prevalence of Dry Eyes in Type 2 Diabetes Mellitus Patients and its Relation to the Duration and Severity of Disease. *J Med Sci Heal*. 2021;7(1).
doi:10.46347/JMSH.2021.V07I01.012
21. Türkcü FM, Türkcü G, Temiz G, Yüksel H, Taş M, Tunç N. Ocular Surface Findings in Chronic Renal Failure. *Electron J Gen Med*. 2014;11(3):148-152.
doi:10.15197/sabad.1.11.60
22. Chen H, Zhang X, Shen X. Ocular changes during hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):1-9. doi:10.1186/s12886-018-0885-0
23. Zong R rong, Zhu FF, Han W, et al. Tear dynamics testing and quantitative proteomics analysis in patients with chronic renal failure. *J Proteomics*. 2021;248(January):1-11.
doi:10.1016/j.jprot.2021.104351
24. Vieira-Potter VJ, Karamichos D, Lee DJ. Ocular Complications of Diabetes and Therapeutic Approaches. *Biomed Res Int*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/3801570
25. Zhao H, He Y, Ren YR, Chen BH. Corneal alteration and pathogenesis in diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(12):1939-1950. doi:10.18240/ijo.2019.12.17
26. Zhou T, Lee A, Lo ACY, Kwok JSWJ. Diabetic Corneal Neuropathy: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Front Pharmacol*. 2022;13(February):1-17.

doi:10.3389/fphar.2022.816062

27. Galor A, Moein HR, Lee C, et al. Neuropathic pain and dry eye. *Ocul Surf*. 2018;16(1):31-44. doi:10.1016/j.jtos.2017.10.001
28. Pooja H, Subrahmanya K, Venkate H. Correlation of dry eye status with the duration of diabetes and the severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients. *Indian J Clin Exp Ophthalmol*. 2019;5(1):12-15. doi:10.18231/2395-1451.2019.0002
29. Najafi L, Malek M, Valojerdi AE, et al. Dry eye and its correlation to diabetes microvascular complications in people with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013;27(5):459-462. doi:10.1016/j.jdiacomp.2013.04.006
30. Jamali H, Eslami J, Kalashipour F, Nowroozzadeh MH. Effect of Panretinal Photocoagulation on Corneal Sensation and Tear Function in Patients With Diabetic Retinopathy. *Retina*. 2021;41(2):338-344. doi:10.1097/IAE.0000000000002821
31. Polat OA, Şener H, Erkiliç K. Corneal Nerve Fiber and Sensitivity Loss After Repeated Intravitreal Anti-VEGF Injections: An In Vivo Confocal Microscopy Study. *Cornea*. 2022;41(3):317-321. doi:10.1097/ICO.0000000000002836
32. Banaee T, Gharaee H, KhajehDaluee M, Shokoohi-Rad S, Abrishami M. Alteration of tear film after vitrectomy and its influencing factors. *Iran J Ophthalmol*. 2008;20(1):32-36.
33. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(5):615-621. doi:10.1001/archopht.118.5.615
34. Bolivar S, González Rico J, Ulloa Hernández I, Iván Correa Jaramillo O, María Prieto L. Reliability and Validity of the Questionnaire OSDI (Ocular Surface Disease Index) in Patients Diagnosed with Dry Eye Syndrome in the Hospital Simon Bolivar, Colombia. *Rev Soc Colomb Oftalmol*. 2015;48(3):262-276.
35. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea*. 2004;23(8):762-770. doi:10.1097/01.ICO.0000133997.07144.9E

36. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):539-574. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.001