

# Cambios del grosor foveolar en pacientes diabéticos durante hemodiálisis

## *Changes of foveolar thickness in patients during heomodialysis*

RODRIGUEZ-MELIÁN LJ<sup>1</sup>, AUYANET-SAAVEDRA I<sup>2</sup>, CABRERA F<sup>1</sup>, ESPARZA N<sup>3</sup>, GARCÍA R<sup>1</sup>, LAGO MM<sup>2</sup>, TOLEDO A<sup>2</sup>, RAMÍREZ A<sup>2</sup>, ASTICA CJ<sup>1</sup>, CHECA MD<sup>2</sup>, CARDONA P<sup>4</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Estudiar los cambios del grosor foveolar mediante tomografía de coherencia óptica en pacientes con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética en programa de hemodiálisis.

**Método:** Analizamos prospectivamente las condiciones sistémicas y oftálmológicas de 14 pacientes (26 ojos) diabéticos tipo 2 que reciben tratamiento de hemodiálisis en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Canarias, realizando tomografía y analíticas antes y después de recibir el tratamiento.

**Resultados:** El grosor foveolar promedio fue de 245,48  $\mu$  antes de la hemodiálisis, tras la cual se produce una reducción pasando a 240,40  $\mu$  postdiálisis sin resultar estadísticamente significativo ( $P=0,428$ ). No se encontró significación estadísticas en la comparación por edad, sexo, control metabólico, cambios de osmolaridad plasmática, agudeza visual, tratamiento láser previo, retinopatía diabética activa.

**Conclusión:** La hemodiálisis no modifica el grosor foveolar en los pacientes con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía diabética en programa de hemodiálisis.

**Palabras clave:** Diabetes, edema macular, tomografía de coherencia óptica, diálisis, grosor foveolar, hemodiálisis.

---

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria. Provincia de Las Palmas, Comunidad Autónoma de Canarias. España.

<sup>1</sup> Licenciado en Medicina. Servicio de Oftalmología.

<sup>2</sup> Licenciado en Medicina. Servicio de Nefrología.

<sup>3</sup> Doctor en Medicina. Servicio de Nefrología.

<sup>4</sup> Doctor en Medicina. Servicio de Oftalmología.

Correspondencia:

Dr. Luis J. Rodríguez Melián

Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

Servicio de Oftalmología

Avenida Marítima del Sur, s/n

35016 Las Palmas de Gran Canaria

E-mail: Luisjrm1981@hotmail.com

## SUMMARY

**Aim:** To study the changes in foveolar thickness by optical coherence tomography in patients with end-stage diabetic nephropathy during haemodialysis.

**Methods:** We analyzed prospectively the systemic and ophthalmological conditions on 14 diabetic-kind-II patients (26 eyes) who received haemodialysis in Complejo Hospitalario Insular Materno Infantil de Canarias. We performed tomography and blood tests before and after receiving the treatment.

**Results:** Foveolar thickness average was 245.48  $\mu$  before hemodialysis, after that it is reduced to 240.40  $\mu$  without statistical significance ( $P=0.428$ ). No statistical significance was found in terms of sex, metabolic control, change in osmolarity, visual acuity, previous laser treatment or active diabetic retinopathy.

**Conclusions:** Hemodialysis does not change foveolar thickness in diabetic patients who receive hemodialysis because of renal disease.

**Keywords:** Diabetes, macular edema, optical coherence tomography, dialysis, foveolar thickness, hemodialysis.

## INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética es una complicación microvascular de la diabetes mellitus. Se estima que en España entre un 4,8% y un 18,7% de la población padece Diabetes Tipo 2, mientras que la Diabetes Tipo 1 entre un 0,08% y un 0,2%. El aumento progresivo de la prevalencia de la enfermedad asociado a una mayor longevidad de los pacientes afectados hace que la diabetes se haya convertido en la nueva pandemia del siglo XXI. De estos pacientes se estima que un 40% desarrollará retinopatía diabética en alguna de sus fases de la enfermedad, llegando a amenazar a la visión en el 8% de los casos, siendo la causa más frecuente de ceguera legal en adultos jóvenes en países desarrollados. Cabe destacar la notable importancia de la fotocoagulación con laser como la única arma terapéutica capaz de prevenir la pérdida irreversible de visión (1-3).

La diabetes mellitus es la causa más frecuente de enfermedad renal terminal. En estos pacientes la retención de fluidos, hipertensión, anemia y otros cambios en los factores hemodinámicos pueden agravar la fluídica retiniana facilitando el desarrollo de edemas maculares. Podría esperarse que la mejora de dichos factores durante la hemodiálisis reduciría edemas maculares preexistentes o evitaría su aparición, sin la necesidad de otros tratamientos tales como la fotocoagulación o la vitrectomía. Pocos estudios se han hecho al respecto solo existiendo pequeñas series de casos que muestran resultados contradictorios (3-5).

Es bien conocida la relación existente entre nefropatía y retinopatía, ya que los pacientes diabéticos afectados de nefropatía diabética siempre presentarán un cierto grado de retinopatía, la cual se comporta de manera independiente una vez desencadenada. Lo que no es tan bien conocido es qué sucede con los pacientes que son sometidos a hemodiálisis. En estos pacientes se han descrito cambios refractivos, ojo seco, depósitos cálcicos subconjuntivales, queratopatía en banda, cataratas, cambios en la presión intraocular, entre otras. Además de estas que se relacionan directamente con la diálisis, existen otras

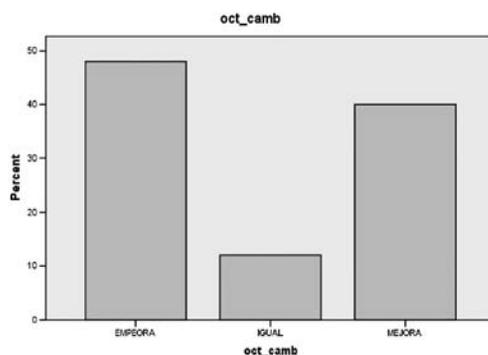


Fig. 1: Cambios OCT tras una sesión de hemodiálisis.

como la retinopatía y neuropatía que son secundarias a la diabetes, la hipertensión, la anemia y la uremia de estos pacientes (6-12).

## SUJETOS Y MÉTODO

Realizamos un estudio descriptivo en pacientes diagnosticados de fallo renal crónico que reciben tratamiento de mantenimiento con hemodiálisis en la Unidad de Diálisis del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Canarias.

Los criterios de inclusión fueron diabéticos tipo 2 con buen estado general que posibilite la movilización para la realización de pruebas complementarias oftalmológicas con un régimen estándar de hemodiálisis, consistente en tres sesiones semanales de 3,5-4 horas.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de patología corneal o catarata que afectase la claridad óptica, neuropatía óptica y amaurosis.

Se reclutaron 14 pacientes que fueron sometidos a exploración oftalmológica completa, a una tomografía de coherencia óptica y extracción de analítica previa a su sesión de diálisis, y posteriormente tras recibir su tratamiento, fueron realizadas tomografía de coherencia óptica y analítica. En función de los hallazgos oftalmológicos se registraron distintas variables como la agudeza visual, laser argón previo, grado de retinopatía diabética, faquia y otras patologías; en función de la técnica hemodiálisis se registraron variables como duración tratamiento, tipo de membrana, tipo de acceso y tratamientos sustitutivos. La tomografía de coherencia óptica fue realizada tras midriasis farmacológica mediante patrón radial macular en tomografía de tercera generación 3D. Las analíticas incluían múltiples parámetros entre ellos hemoglobina glicosilada, osmolaridad plasmática, hemoglobina, hematocrito, urea, creatinina, sodio, potasio, bicarbonato, calcio y proteínas totales así como parámetros relacionados con la calidad de la diálisis. Durante la hemodiálisis ningún paciente presentó síntomas o signos de afectación sistémica u ocular.

Tras la recogida de datos se realizó análisis estadístico con el paquete estadístico

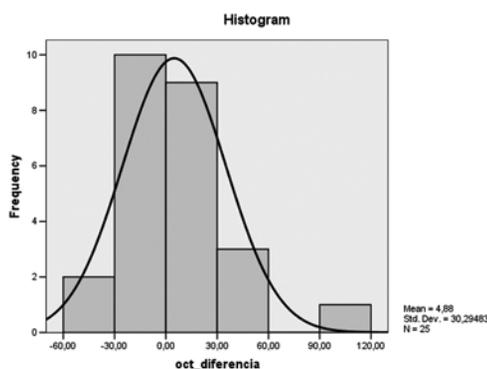


Fig. 2: Cambios OCT (diferencia pre-post en micras).

SPSS, donde se realizó t de Students para la comparación de medias apareadas, ANOVA de una vía para comparación de más de dos medias, Coeficiente de correlación de Pearson para estudio de correlaciones en variables cuantitativas y Chi-cuadrado y test exacto de Fisher para la comparación de proporciones con un nivel de significación estadística de  $p < 0,05$ .

La búsqueda bibliográfica fue dirigida para obtener las principales revisiones sobre edema macular diabético y hemodiálisis. Pubmed® fue utilizado como buscador usando las palabras dialysis, diabetic macular edema, diabetic retinopathy, tomography coherence optical and hemodialysis. Estudios relacionados fueron obtenidos de las referencias bibliográficas de dichos artículos.

## RESULTADOS

Los resultados de nuestro estudio van a venir determinados por la variación anatómica del grosor foveolar medio medido mediante tomografía de coherencia óptica y su relación con el resto de las variables, realizando análisis de la relación de éstas con la variación de nuestra variable principal (variación grosor foveolar).

Se reclutaron 25 ojos de 14 pacientes, 9 hombres y 5 mujeres con una edad media de 70,64 años con un rango que va desde 51 a 81 años (tabla I).

En lo referente a la diabetes, llevaban un promedio de 22,86 años desde que fueron diagnosticados con un intervalo que va desde

Tabla I. Características basales de los pacientes

		N	%	Mínimo	Máximo	Media	DT
Sexo	Mujer	5	35,71				
	Hombre	9	64,29				
	Total	14	100,00				
Edad (años)		14		51,00	81,00	70,64	7,01
Tiempo de evolución de diabetes (años)		14		9,00	40,00	22,86	8,98
Tratamiento de diabetes	Dieta	2	14,29				
	ADOS	0	0,00				
	Insulina	10	71,43				
	ADOS más insulina	2	14,29				
	Total	14	100				
Control metabólico	Buen control	11	78,57				
	Mal control	3	21,43				
Horas hemodiálisis		14		3,30	4,00	3,75	0,34
Dializador	Arylane M9	8	57,14				
	Nephral 400	6	42,86				
Dosis EPO /sesión		14		1000	10000	5642,86	3045,51
PTH intacta (pg/ml)		14		46	886	374,14	278,33
Producto calcio/fósforo		14		16,30	61,30	33,1	15,19
Agudeza Visual	<0.05	6	28,6				
	0.05-0.50	7	33,3				
	>0.50	8	38,1				
	Total	21	100				
	Grosor foveolar (micras)		25		172,00	413,00	245,28
Retinopatía Diabética	No Activa	20	76,9				
	Activa	6	23,1				
Laser Argón	Sí	9	34,6				
	NO	17	65,4				
Otros	MER	4	50				
	DMAE	4	50				

los 9 a los 40 años. De ellos 10 pacientes (71,4%) estaban siendo tratados con insulina, 2 pacientes (14,3%) estaban siendo tratados con insulina y antidiabéticos orales y los 2 restantes (14,3%) no precisaban tratamiento farmacológico para el control de su diabetes. De esta forma, 11 de ellos (78,6%) presentaban un buen control metabólico, definido este como una hemoglobina glicosilada menor de 7% (mg/dl) (tabla I).

En lo concerniente a la diálisis, predominan las sesiones de larga duración, definidas estas con sesiones de hemodiálisis de 4 horas de duración siendo el tratamiento dispensado a 9 pacientes (64,3%) frente a 5 pacientes (35,7%) que recibían tratamiento de menor duración. El acceso vascular más usado fue el catéter frente a la fistula arteriovenosa con una proporción de 8 (57,1%) frente a 6 (42,9%); la misma proporción que aparece en el uso de los dializadores, usándose el Arylane M9<sup>®</sup> en dos casos más que el Nephral 400<sup>®</sup>. Otros datos de interés obtenidos de nuestra muestra son el producto (coeficiente) Ca/P cuyo promedio es de 33,3, con un intervalo que va desde 16,3 a 61,3; la PTH cuya

cantidad plasmática media es de 374 pg/ml, con un rango que oscila desde 46 a 886 pg/ml, la cantidad de EPO utilizada en estos pacientes, siendo la dosis media de 5.642 unidades/sesión con intervalo que va desde 1.000 a 10.000 unidades, la hemoglobina media era de 11 mg/dl con un rango comprendido entre 8,70 y 12,90 mg/dl y, por último, un hematocrito medio de 33, con valores comprendidos entre 25,10 y 39,50 (tabla I).

Oftalmológicamente, 6 de los ojos (28,6%) analizados presentaban una agudeza visual menor que 0,05, 7 de los ojos (33,3%) presentaban una agudeza visual menor que 0,5 pero mayor que 0,05 y 8 de los ojos (38,1%) estudiados presentaban una agudeza mayor que 0,5. El grosor foveolar promedio era de 245,28  $\mu$ , con un intervalo que iba desde 172-413  $\mu$ . De los 25 ojos estudiados 6 (23,1%) presentaban cierto grado de retinopatía diabética y 9 (34,6%) habían recibido tratamiento con laser argón en algún momento de su evolución. Otros hallazgos de interés fue la presencia de Degeneración Macular Asociada a la Edad No Exudativa- No Atrofica en 4

ojos, y Membrana Epiretiniana en otros 4, sin criterios de tratamiento quirúrgico (tabla I).

Los resultados analíticos obtenidos pre y post diálisis son mostrados en las tablas anexas. Se analizaron las diferentes medias, obteniéndose significación estadísticas ( $p < 0,05$ ) para cada uno de los pares salvo para la concentración de proteínas totales. De esta forma se produce un descenso significativo de las cifras de glucemias, urea, creatinina, potasio, osmolaridad plasmáticas; y un aumento significativo de sodio, bicarbonato y calcio. Siendo todos estos hallazgos compatibles con una hemodiálisis correctamente realizada (tabla II).

Analizando el grosor foveolar promedio observamos cómo se produce una reducción de su valor pasando de 245,28  $\mu$  pre diálisis a 240,40  $\mu$  postdiálisis sin resultar estadísticamente significativo ( $p = 0,428$ ), con una diferencia media de 4,880 con valores comprendidos entre -60 y 105. Individualmente observamos que 12 de nuestros ojos presentan un aumento de su grosor, 3 mantienen intacto su grosor foveolar y 10 de ellos muestran una disminución.

Los cambios en la tomografía de coherencia óptica tras la hemodiálisis no estaban correlacionados con la agudeza visual individualmente ( $R = -0,0195$   $P = 0,414$ ). Analizamos subdividiendo en grupos de agudeza visual, de tal forma que no encontramos dife-

rencias estadísticamente significativas en cada uno de los subgrupos ( $p = 0,663$ ). También se analizó si existía correlación entre los cambios tomográficos y la osmolaridad plasmática no encontrándose correlación ( $R = -0,375$   $p = 0,072$ ).

Realizamos análisis de subgrupos valorando si el sexo, el control metabólico, el haber sido sometido a tratamiento previo con laser argón, la existencia de retinopatía diabética activa, los cambios en la osmolaridad o la duración de la diálisis implicaba diferencia en el comportamiento del grosor macular no encontrándose significación estadística ( $p = 0,240$ ,  $p = 0,226$ ,  $p = 0,707$ ,  $p = 0,454$ ,  $p = 0,120$  y  $p = 0,470$  respectivamente).

Nos centramos en los sujetos que empeoraban y analizamos si eran los que presentaban retinopatía activa, un peor control metabólico, un mayor cambio osmolar en la diálisis o si estaban sometidos a hemodiálisis más cortas que los sujetos que se mantenían igual o mejoraban no encontrándose significación estadística en ninguno de ellos ( $p = 1$ ,  $p = 1$ ,  $p = 0,695$  y  $p = 0,411$ , respectivamente).

## DISCUSIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que afecta el metabolismo de los carbohidratos lo cual va a generar daño a nivel

**Tabla II. Comparación de medias entre las análisis pre y post diálisis**

	Media	N	DT	p-valor*
Glucemia pre	167,92	24	78,60	
Glucemia post	110,08	24	26,28	0,389
Urea pre	127,07	28	26,70	
Urea post	43,21	28	14,54	<0,001
Creatinina pre	6,30	28	2,10	
Creatinina post	2,71	28	1,09	<0,001
Sodio pre	136,71	28	2,32	
Sodio post	139,00	28	1,72	0,052
Potasio pre	5,07	28	0,65	
Potasio post	3,46	28	0,38	0,004
Osmolaridad pre	309,93	28	7,44	
Osmolaridad post	290,79	28	5,83	0,079
Bicarbonato pre	25,63	26	1,77	
Bicarbonato post	30,68	26	1,41	0,120
Calcio pre	9,39	28	0,79	
Calcio post	10,15	28	0,51	0,049
Proteínas totales pre	6,74	28	0,64	
Proteínas totales post	6,99	28	0,92	<0,001

\* p-valor obtenido mediante la prueba de la t-Student para datos apareados.

de órganos tales como riñones, árbol vascular, sistema nervioso, ojos, etc. (2).

El mecanismo que subyace a la retinopatía diabética no es del todo bien conocido. La mayoría de los modelos sugieren que se produce daño vascular secundario a cifras glucémicas elevadas durante largos periodos de tiempo que producen una hipoxia mantenida, lo que a su vez estimula la producción de factores tales como el factor de crecimiento endotelial vascular, eritropoyetina y múltiples citoquinas que contribuirán a la progresión de la enfermedad a expensas inicialmente de un aumento de la permeabilidad vascular (1,2).

La baja concentración de proteínas plasmáticas, y la consecuente disminución de la presión oncótica, asociado a la hipertensión y otros factores cardiovasculares de los nefrópatas diabéticos en estadio terminal incrementan la presión hidrostática de los capilares retinianos, y como consecuencia, aumentan las fugas vasculares retinianas, agravando aún más la mal función del endotelio y los problemas de auto regulación sanguínea de los pacientes diabéticos de larga evolución. Es por eso que se postula que la hemodiálisis administrada a pacientes en fase renal final para tratar su edema y uremia puede disminuir esa tendencia exudativa. Durante una hemodiálisis rutinaria, las concentraciones plasmáticas de determinadas moléculas y elementos cambian marcadamente de tal forma que sustancias osmóticamente activas son eliminadas por difusión dando como resultado pérdida de fluidos corporales y disminución de la osmolaridad plasmática, se producen así fenómenos contrapuestos, por un lado una tendencia a la extravasación por disminución de osmolaridad y por otro lado una tendencia a mantener el contenido dentro de los capilares sanguíneos debido a la deshidratación, de tal forma que controlando este frágil equilibrio se podría disminuir las fugas vasculares (4,6).

En el presente estudio hemos podido demostrar que dichas alteraciones osmóticas y fluídicas no alteran el grosor foveolar medio, no produciéndose fugas vasculares con significación clínica ni estadística lo que indica que la hemodiálisis tiene poco efecto a

nivel de los capilares retinianos, lo que contrasta con otros resultados obtenidos en la literatura, donde se logra disminuir el edema macular. Lo que si se ha objetivado es como se produce una disminución de la actividad de la retinopatía diabética observando fondos relativamente normales en pacientes que en algún momento de su evolución necesitaron fotocoagulación con laser argón. Esto pone en contradicho el clásico principio de independencia entre retinopatía-nefropatía, en el cual una vez instaurada la retinopatía diabética muestra una evolución independiente con respecto al grado de nefropatía, con lo que debería añadirse que dicho principio no se cumple en pacientes que reciben tratamiento sustitutivo renal (3,5,13,14).

Existen varias teorías acerca de porqué sucede esto, algunos autores defienden la posibilidad de cierta capacidad de autorregulación vascular residual lo suficientemente capaz de mantener intacto el equilibrio existente aún cuando existan grandes alteraciones sistémicas como es el caso de fallo renal crónico; otros autores sugieren que las alteraciones volumétricas son a expensas de expansión del liquido intersticial y no del volumen plasmático ya que el volumen intersticial funciona como tamponador de cambios volumétricos bruscos ayudado por las concentraciones de proteínas plasmáticas, de tal forma que no existen cambios significativos a nivel vascular en lo concerniente a la presión hidrostática capilar. Se sugiere pues que es necesario la presencia de otras alteraciones, como por ejemplo hipoproteinemia, para poder manifestar puntos de fugas maculares (4,9,15).

En conclusión, los resultados obtenidos indican que la hemodiálisis no modifica la regulación capilar retiniana de tal forma que lo pacientes diabéticos con fallo renal crónico terminal deben recibir un adecuado tratamiento oftalmológico siguiendo las guías terapéuticas actuales sin esperar por los posibles efectos beneficios del la hemodiálisis aun cuando un mejor control nefrológico conlleva un mejor control de la retinopatía diabética. Se hacen necesarios nuevos estudios con tamaños muestrales mayores para corroborar nuestras conclusiones.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean mostrar su agradecimiento al profesor D. Jose Manuel Limiñana por la ayuda recibida en la realización de los estudios estadísticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abrhary S, Burdon K, Casson R, et al. Association between Erythropoietin polymorphisms and diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2010; 128(1): 102-6.
2. Asensio-Sanchez VM, Gomez-Ramirez V, Morales-Gomez I, et al. Edema Macular Clínicamente Significativo: Factores sistémicos de riesgo. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008; 83: 173-6.
3. Friedman E, Léxperance F, Brown C, et al. Treating azotemia-induced anemia with erythropoietin improves diabetic eye disease. *Kidney Internacional* 2003; 64(87): 57-63.
4. Tokuyama T, Ikeda K, Sato K. Effects of haemodialys on diabetic macular leakage. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1397-1400.
5. Matsuo T. Disappearance of diabetic macular hard exudates after hemodialysis introduction. *Acta Med. Okayama* 2006; 60(3): 201-5.
6. Umut AD, Sangül O, Zeynep A et al. Changes in intraocular pressure, and corneal and retinal nerve fiber layer thickness during hemodialys. *Int Ophthalmol*. Enero 2010.
7. Taban M, Taban M, Lee M et al. Prevalence of optic nerve edema in patients on peripheral hemodialysis. *Ophthalmology* 2007; 194: 1580-3.
8. Leys AM. Eyes fundus of the diabetic patients with nephropathy and hypertensive retinopathy. Macroangiopathic complications. Abstract. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1995; 256: 49-59.
9. Samsudim A, Mimiwati Z, Soong T. Et al. Effects of hemodialysis on intraocular pressure. *Eye* 2010; 24: 70-3.
10. Kian-Erzi F, Taheri S, Reza M. Ocular disorders in renal transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2008; 19(5): 751-5.
11. Wells M, Foroozan D. Transient visual loss may anticipate occipital infarction from hemodialysis. *American Journal Kidney Disease* 2004; 43(5): 29-33.
12. Diaz-Couchoud P, Duch F, Fontenla JR et al. Corneal disease in patients with chronic renal insufficiency undergoing hemodialysis. *Cornea* 2001; 20(7): 695-702.
13. Pahor D, Gracner B, Gracner T. et al. Optical Coherence findings in hemodialysis patients. Abstract. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008; 225(8): 713-7.
14. Yoshimoto M, Matsumoto S. Changes in diabetic retinopathy and visual acuity in patients with end-stage diabetic nephropathy after the introduction of hemodialysis. Abstract. *J Jpn Ophthalmol* 2006; 110(4): 271-5.
15. Ryan E, Han D, Ramsay R, et al. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina* 2006; 26: 562-570.