

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

ESCUELA DE POSTGRADO



**EFFECTOS DE LA PANFOTOCOAGULACIÓN EN LA
MORFOMETRÍA DEL ENDOTELIO CORNEAL DE PACIENTES
CON RETINOPATÍA DIABÉTICA**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO
EN CIENCIAS EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

AUTOR: Namoc Leturia Alicia Lisseth

ASESOR: Caballero Alvarado José Antonio

COASESOR: Adrianzén de Casusol Rosa Elena

Trujillo – Perú
2021

RESUMEN

Objetivo: demostrar si la panfotocoagulación (PFC) con láser diodo (532nm) genera alteraciones en la morfometría del endotelio corneal de pacientes con retinopatía diabética proliferativa.

Métodos: estudio cuasiexperimental con diseño en línea, en 40 ojos de 31 pacientes sometidos a PFC en el Instituto Regional de Oftalmología “JSU”, periodo noviembre 2018 a febrero 2020, a quienes se realizó microscopía especular corneal automatizada antes, una hora después y a los 30 días del procedimiento; analizando la densidad endotelial, grosor corneal central (GCC), porcentaje de hexagonalidad y coeficiente de variación (CV); así como hallazgos clínicos en segmento anterior.

Resultados: el índice CV mostró un incremento significativo en el control inmediato ($p = 0.001$) al igual que el GCC ($p = 0.000$), los cuales revirtieron a los 30 días ($p = 0.693$ y $p = 0.077$). No hubo diferencias en los índices densidad celular ni % hexagonalidad. El hallazgo clínico encontrando con más frecuencia fue la presencia de depósitos pigmentarios endoteliales.

Conclusiones: la PFC generó alteraciones inmediatas pero transitorias en algunos índices morfométricos endoteliales, posiblemente como respuesta fisiológica inducida por la diabetes al estrés generado. Los hallazgos clínicos en el segmento anterior tras la PFC fueron mínimos.

Palabras clave: panfotocoagulación retinal, endotelio corneal, láser diodo.

ABSTRACT

Objective: to determine if pan-photocoagulation (PPC) with diode laser (532nm) generates alterations in corneal endothelium morphometry of patients with proliferative diabetic retinopathy.

Methods: quasi-experimental study with online design, in 40 eyes of 31 consecutive patients undergoing PPC at the "JSU" Regional Institute of Ophthalmology, period November 2018 to February 2020, who underwent automated specular microscopy before, one hour after and 30 days past the procedure; analyzing the endothelial density, central corneal thickness (GCC), hexagonal percentages and coefficient of variation (CV); as well as clinical findings in the anterior segment.

Results: the CV index showed a significant increase in the immediate control ($p = 0.001$) as well as the CCG ($p = 0.000$), which reverted after 30 days ($p = 0.693$ and $p = 0.077$). There was no difference in cell density or hexagonal index. The most frequent clinical finding was the presence of endothelial pigmentary deposits.

Conclusions: PPC generated immediate but transitory alterations in some of the endothelial morphometric parameters, possibly as a physiological response induced by diabetes to the generated stress. Clinical findings in the anterior segment after PPC were minimal.

Key words: retinal pan photocoagulation, corneal endothelium, diode laser.

I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una patología sistémica frecuente en nuestra población, de presentación crónica, cuya velocidad de progresión es variable y dependiente del control glicémico alcanzado. La Organización Mundial de la Salud reporta una prevalencia actual de 422 millones de diabéticos en el mundo, y de acuerdo al último informe emitido por la Federación Internacional de Diabetes sobre la estimación global de esta enfermedad, se proyecta para el 2045 una prevalencia de 700 millones de casos (10.9%) (1). En nuestro país, el estudio PERUDIAB reportó una prevalencia de DM de 7% en la población mayor de 25 años, con una incidencia acumulada de 19.5 nuevos casos por 1000 personas al año (2); datos que hacen relevante el estudiar aspectos relacionados a esta enfermedad, como lo son sus complicaciones que no solo reducen el pronóstico de vida sino la calidad de la misma, siendo las de tipo ocular evidencia de un mal control glicémico y progresión de la enfermedad, con pérdida gradual de la función visual pudiendo culminar en ceguera (3).

Estudios previos han demostrado que la diabetes mellitus ocasiona diversos cambios en la córnea, como alteraciones ultraestructurales del epitelio caracterizadas por una menor mitosis, engrosamiento de la membrana basal y pobre adhesión celular, lo que conlleva a un retardo

en la curación de los defectos epiteliales y a mayor predisposición a infecciones y lesiones tróficas (4); pero también se describen cambios a nivel endotelial, como pleomorfismo y polimegatismo, pero con densidades celulares similares a las reportadas en poblaciones sanas de la misma edad (5).

La retinopatía diabética (RD) es una complicación presente hasta en 40% de diabéticos mayores de 40 años, cuya prevalencia incrementa a mayor tiempo de enfermedad o valores más altos de glicemia; y es considerada un marcador del estado general del paciente, pues su severidad está relacionada a mayor riesgo cardiovascular y muerte (6). Se caracteriza por un incremento de la permeabilidad de los capilares retinales que conduce a edema de la mácula; o al cierre de los mismos con la consiguiente isquemia y formación de capilares anormales denominada neovascularización retinal, caracterizada por la formación de tejido fibroso contráctil que puede sangrar hacia el vítreo o traccionar la retina y generar desprendimiento de la misma (7).

La panfotocoagulación (PFC) es el tratamiento de elección de la retinopatía diabética proliferativa, y consiste en la destrucción térmica focal de los fotorreceptores externos y el epitelio pigmentario de la retina periférica, cuyo objetivo es disminuir el requerimiento de oxígeno en la zona tratada, mejorando su aporte en la retina interna que presenta

pobre perfusión arteriolar, reduciendo las células hipóxicas y la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), logrando la regresión de los neovasos formados (8-10). Es un procedimiento ambulatorio realizado bajo dilatación pupilar en una lámpara de hendidura con un sistema incorporado de liberación de energía láser, que contempla la aplicación de 800 a 1600 disparos o spots en 360° de la retina medio periférica, con una potencia variable entre 250 a 400 mW dependiendo del individuo a tratar (claridad de los medios o pigmentación del fondo del ojo), con un tamaño de spot de 200 a 220 nm de diámetro, un espacio entre disparos similar a 1 diámetro de spot y un tiempo de exposición de 0.07 a 0.1 segundos (11). La energía láser atraviesa la región central de la córnea, cámara anterior, pupila, cristalino y vítreo hasta alcanzar las capas retinales externas donde produce su efecto, por fuera del área de las arcadas vasculares hacia el ecuador retinal (12). Como cualquier procedimiento invasivo, puede estar relacionada a algunas complicaciones como edema macular exudativo, efusión coroidal y pérdida de campo visual periférico, así mismo, se han descrito efectos adversos secundarios a la absorción no intencionada del láser en el segmento anterior, como daño corneal, pupilar o cristalino (13).

En base al Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) y al Diabetic Retinopathy Study (DRS), la PFC con láser argón es

considerada el gold estándar para el tratamiento de la RD, caracterizada por emplear un sistema de disparo único de láser de 514nm de longitud de onda a través de un medio gaseoso, por lo cual requiere de mayor tiempo para tratar áreas extensas de la retina, pudiendo generar incomodidad en el paciente (14); sin embargo, se han descrito otros tipos de láser a emplear en la PFC con el objetivo de reducir las complicaciones intraoculares relacionadas a quemaduras y cicatrización inducida (15), como son el láser kriptón de longitud de onda amarillo (577 nm), o el láser diodo en estado sólido liberado en forma continua que puede alcanzar longitudes de onda de 532nm, el cual genera menor emisión de calor al atravesar los medios oculares hasta alcanzar el epitelio pigmentario de la retina donde tiene una gran absorción por su pigmento, la hemoglobina y la oxihemoglobina (16-18), debiendo diferenciarlo del láser diodo infrarrojo de 810nm de longitud de onda, empleado para terapia micropulsada en el edema macular diabético (19).

El endotelio corneal es una monocapa de células con patrón hexagonal procedentes de la cresta neural, ubicada en la parte más interna de la córnea, cuyo funcionamiento como barrera biológica y bomba metabólica asegura la transparencia y grosor corneal adecuados, ya que se comporta como una membrana parcialmente permeable al movimiento del humor acuoso desde la cámara anterior hacia el

estroma y viceversa (20). Su morfología cambia con la edad, desde un patrón celular compacto, hexagonal y regular en la niñez, a uno con aumento del área celular (polimegatismo), variación en forma (pleomorfismo) e incremento de su permeabilidad, cambios relacionados a reducción en sus funciones de barrera (21).

La densidad endotelial disminuye progresivamente desde el nacimiento (3500 a 4000 cel./mm²), con una pérdida anual promedio de 0.6% luego de los 20 años, presentando entre 2200 a 2700 células/mm² en la edad adulta, siendo considerado un recuento endotelial de 500 células/mm² como la densidad celular límite para asegurar la transparencia corneal (20 a 25% de la densidad promedio), sin embargo, es un parámetro variable en cada persona ya que pueden aparecer signos de descompensación corneal con recuentos mayores a estos valores, pero con polimegatismo y pleomorfismo presentes (22). De esto se infiere que, si un endotelio corneal muestra gran variabilidad en sus índices morfológicos, incluso sin una necesaria disminución en su densidad celular, pudiera presentar una menor reserva funcional ante cualquier procedimiento intraocular.

El endotelio corneal está conformado por un número finito e irremplazable de células, debido a que no ocurre mitosis o ésta se da a una velocidad insuficiente para reemplazar la pérdida relacionada a la

edad, presentando tras una lesión mecanismos compensatorios de migración celular para cubrir el defecto, con disminución de la densidad, incremento del área celular y pérdida del patrón hexagonal (23), tras lo cual se puede producir una recuperación morfológica más no siempre funcional, habiendo otros casos donde la alteración endotelial será irreversible, cursando con edema corneal persistente y compromiso visual (24).

Son escasos los estudios que han valorado los efectos de los diferentes tipos de láser en el segmento anterior cuando su aplicación es retinal, siendo más frecuente encontrar reportes de efectos adversos tras procedimientos para glaucoma, donde los mecanismos de daño endotelial propuestos son injuria focal directa, daño térmico, dispersión pigmentaria, incremento transitorio de la presión intraocular, inflamación, entre otros; siendo factores de riesgo inherentes al paciente, el presentar patología endotelial previa o diabetes mellitus; y relacionados al procedimiento, el tipo de láser, potencia y duración empleada (25). Autores como Lee y col. reportaron que tras la trabeculoplastía láser selectiva (SLT), el endotelio corneal mostraba una reducción transitoria de su densidad celular (5%), con recuperación a valores basales al mes del procedimiento, observando en las microscopías zonas oscuras donde el endotelio no era valorable, posiblemente debido a la presencia de células inflamatorias o edema

por separación del endotelio de la membrana de Descemet (26), lo que coincide con lo reportado por Kanagaratnam y col, quienes estudiaron el efecto del SLT con láser diodo de longitud de onda verde (532nm), reportando además incremento del grosor corneal central en los controles inmediatos, que se normalizó a los 30 días del procedimiento (18); mientras que Müller y col. no encontraron diferencias en el recuento endotelial antes ni después de la realización de iridoplastías periféricas al emplear láser diodo (27).

Existen antecedentes de complicaciones corneales debidas a fotocoagulación en la retina con otros tipos de láser como el de argón o kriptón (0.1% a 0.15%), siendo mayor el daño a mayor potencia de láser aplicado (28), reportándose disminución de la sensibilidad corneal, explicada por daño térmico directo de las fibras nerviosas ciliares que transcurren entre coroides y esclera (29). Con el uso del láser argón de 514 nm se han descrito neovasos, erosiones epiteliales y edema corneal, planteándose como mecanismo de este último un posible daño térmico de las células endoteliales con disfunción temporal o destrucción de las mismas, pudiendo evolucionar a una queratopatía bullosa en los casos más severos (30, 31); sin embargo, son pocos los estudios respecto al compromiso corneal con láser diodo de 532nm, reportándose únicamente polimegatismo endotelial (32).

Justificación:

Siendo la RDP una patología de prevalencia creciente en nuestra población, y la PFC con láser diodo de 532 nm el tratamiento de elección en nuestro medio, consideramos relevante la realización de este estudio ya que son escasos los reportes actuales donde se determine sus posibles efectos en la morfometría del endotelio corneal, considerando que la población con RDP, por la naturaleza de su enfermedad, está predispuesta a presentar algún grado de afectación de esta estructura ocular, y a requerir de una reserva funcional endotelial normal que le permita soportar futuras intervenciones intraoculares.

Enunciado del problema:

¿Genera la panfotocoagulación con láser diodo alteraciones en la morfometría del endotelio corneal de pacientes con retinopatía diabética proliferativa, atendidos en el Instituto Regional de Oftalmología “JSU” en el periodo noviembre 2018 a febrero 2020?

Hipótesis

Hi: La panfotocoagulación con láser diodo genera alteraciones en la morfometría del endotelio corneal de pacientes con retinopatía diabética proliferativa.

Ho: La panfotocoagulación con láser diodo no genera alteraciones en la morfometría del endotelio corneal de pacientes con retinopatía diabética proliferativa.

Objetivos:

General:

Demostrar si la panfotocoagulación con láser diodo genera alteraciones en la morfometría del endotelio corneal de pacientes con retinopatía diabética proliferativa.

Específicos:

- Calcular el coeficiente de variación, porcentaje de hexagonalidad y densidad de las células endoteliales por mm^2 antes, una hora después y a los 30 días de la panfotocoagulación.
- Medir el grosor corneal central antes, una hora después y a los 30 días de la panfotocoagulación.
- Comparar los resultados de coeficiente de variación, porcentaje de hexagonalidad, densidad de células endoteliales por mm^2 y grosor corneal central antes, una hora después y a los 30 días de la panfotocoagulación.
- Reportar los hallazgos clínicos en el segmento anterior antes, una hora después y a los 30 días de la panfotocoagulación.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Tipo de estudio: estudio cuasiexperimental

2.2. Diseño de Investigación: diseño en línea.

2.3. Población, muestra y muestreo:

Población:

En el periodo noviembre 2018 a febrero 2020, en el Instituto Regional de Oftalmología "JSU", 562 pacientes con diagnóstico de RDP fueron sometidos a PFC con láser diodo en uno o ambos ojos, conformando la población de estudio.

Muestra y muestreo:

Unidad de Análisis: estuvo constituida por los ojos de pacientes con retinopatía diabética proliferativa sometidos a panfotocoagulación con láser diodo en el Instituto Regional de Oftalmología "JSU", en el periodo noviembre 2018 a febrero 2020, que cumplieron los criterios de selección.

Unidad de Muestreo: fichas de recolección de datos de pacientes con retinopatía diabética proliferativa sometidos a panfotocoagulación

con láser diodo en el Instituto Regional de Oftalmología "JSU", en el periodo noviembre 2018 a febrero 2020, que cumplieron los criterios de selección.

Muestra: se empleó la fórmula para estimar una proporción poblacional, considerando un valor $p = 0.026$ (proporción de casos que presentaron disminución de la densidad endotelial tras la aplicación de PFC), según estudio previo de Menchini y col (33), valor $1-p = 0.974$, $Z_{\alpha/2}$ de 1.96, con una probabilidad de error de 0,05, obteniendo una muestra de 40 ojos.

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 p(1-p)}{E^2}$$

Donde:

$$n = \frac{1.96^2 (0.026) (0.974)}{(0.05)^2}$$

$$n = 40 \text{ ojos.}$$

2.4. Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de retinopatía diabética proliferativa por hallazgo clínico o imagenológico en al menos un ojo, con indicación de panfotocoagulación con láser diodo.

- Ambos sexos
- Edad entre 40 y 70 años
- Glicemia en ayunas menor a 200 mg/dl antes de la PFC
- Cristalino transparente o con opacidad incipiente que permita la aplicación efectiva del láser diodo durante la panfotocoagulación.
- Aceptación de participar en el estudio y firma del consentimiento informado.

Criterios de Exclusión:

- Cirugía refractiva o intraocular previa
- Antecedente de fotocoagulación retinal
- Diagnóstico de glaucoma de cualquier tipo.
- Procedimientos láser en segmento anterior dentro de los 30 días previos al procedimiento de panfotocoagulación.
- Patología corneal que involucre el endotelio (Distrofia endotelial de Fuchs, endotelitis infecciosa, etc)
- Traumatismo ocular mecánico, térmico o químico.
- Imposibilidad de realización de exámenes de microscopía especular por mala fijación.

Criterios de Eliminación:

- Decisión de no continuar participando en el estudio.
- Controles incompletos durante el periodo de seguimiento.
- Diagnóstico de queratitis infecciosa en el periodo de seguimiento.
- Indicación de cirugía intraocular en el periodo de seguimiento.
- Fotocoagulación retinal incompleta (menos de 1200 disparos efectivos).
- Necesidad de nueva panfotocoagulación retinal antes del 2º control.

2.5. Definiciones operacionales:

Alteraciones generadas por la PFC con láser diodo en el endotelio corneal:

La PFC en lámpara de hendidura es un procedimiento ambulatorio donde se aplican 1200 a 1600 disparos láser en el tejido retinal periférico, en 360° de extensión. Para el presente estudio se empleó el fotocoagulador de láser verde GYC 1000 de NIDEK de la Unidad de Procedimientos Especiales del Instituto Regional de Oftalmología "JSU", de longitud de onda de 532 nm y que emplea diodo sólido.

Se siguieron los parámetros establecidos en el Protocolo de Fotocoagulación LASER para patología retiniana del Servicio de Retina, del Instituto Regional de Oftalmología “JSU” (34):

- Tamaño de spot de 200 μm , empleando el lente Mainster Ocular PRP 165° con magnificación 1.96x.
- Distancia entre disparos de 0.5 a 1 diámetro de spot de separación.
- Poder de 250 a 270 mW para núcleos transparentes (NO1 según clasificación LOCS III) hasta 400 mW para núcleos con opacidad incipiente (NO2 - NO3 según LOCS III).
- Tiempo de exposición de 0.1 segundos.

Se consideró alteración en los índices morfométricos endoteliales, ante los siguientes hallazgos en los controles post procedimiento:

- Disminución de la densidad celular.
- Disminución del porcentaje de hexagonalidad o pleomorfismo.
- Aumento del coeficiente de variación o polimegatismo.
- Aumento del grosor corneal central.

Morfometría Endotelial Corneal:

Medición del número, forma y tamaño de las células endoteliales mediante microscopía especular automatizada de la córnea, empleando el equipo CEM-530, marca NIDEK, de la Unidad de Procedimientos Especiales del Instituto Regional de Oftalmología "JSU". Fue un examen no invasivo realizado en forma ambulatoria, donde se consideró únicamente la toma imagenológica central de la córnea mediante fijación del paciente, realizado por un mismo operador antes, una hora después y a los 30 días de la PFC.

Fueron consideradas solo las microscopías con un análisis igual o superior a 75 células en la toma de imagen central del endotelio, para asegurar la fiabilidad del examen (21). Se consideraron los siguientes índices morfométricos corneales determinados automáticamente por el software del microscopio especular en la evaluación:

- Densidad endotelial: número de células endoteliales por mm^2 , determinado mediante la ecuación: $10^6 / \text{promedio del área celular}$. Se consideraron como de alto riesgo a los recuentos menores a 1500 células por mm^2 (21, 35).

- Hexagonalidad: porcentaje de células endoteliales analizadas que presentaron forma hexagonal (pleomorfismo). Se consideraron valores anormales aquellos menores a 60% (20).
- Coeficiente de variación (CV): porcentaje de células endoteliales corneales con incremento en su área celular (polimegatismo). Se calcula al dividir el promedio del área celular entre la desviación estándar. Se consideraron valores anormales aquellos mayores a 40% (36).
- Grosor córnea central: espesor corneal medido en μm desde el epitelio al endotelio, en la zona central. Fue determinado por el paquímetro óptico incorporado al microscopio especular. Valores superiores a 620 μm se consideran anormales y una evidencia de edema corneal subclínico (21).

VARIABLES	TIPO	ESCALA	CRITERIO	UNIDAD DE MEDICIÓN
Alteraciones generadas en el endotelio corneal por la PFC láser diodo	Cualitativa	Nominal	- Disminución de la densidad celular	Presente/ ausente
			- Disminución % hexagonalidad	
			- Aumento % Coeficiente Variación	
			- Aumento del grosor corneal central	
Morfometría corneal	Cuantitativa	De razón	Hexagonalidad	%
			Coeficiente de variación	%
			Densidad endotelial	cél/mm ²
			Grosor corneal central	µm
Covariables				
Edad	Cuantitativa	De razón	Años cumplidos	Años
Género	Cualitativa	Nominal	Fenotipo sexual	Femenino Masculino

Hallazgos clínicos del segmento anterior	Cualitativa	Nominal	Transparencia corneal Edema epitelial Edema estromal Pliegues en membrana de Descemet Depósitos endoteliales pigmentarios Precipitados retroqueráticos Celularidad en cámara anterior Proteínas en cámara anterior Reactividad pupilar	Presente/ Ausente
---	-------------	---------	---	----------------------

2.6. Procedimientos y Técnicas

Los pacientes con RDP atendidos en el Servicio de Retina, que tenían indicación de PFC con láser diodo en al menos un ojo, y que cumplían los criterios de selección, fueron entrevistados por el investigador quien, tras brindar información detallada sobre el propósito de la investigación, su metodología, y haber resuelto

dudas e inquietudes, solicitó la firma voluntaria del consentimiento informado para su participación.

Los participantes fueron ingresados al estudio en forma consecutiva, siguiendo el protocolo regular del servicio de Retina para la programación de las panfotocoagulaciones, las cuales fueron ejecutadas por un mismo oftalmólogo.

El día de la PFC, los participantes fueron evaluados previamente por el investigador, quien realizó una biomicroscopía en lámpara de hendidura del segmento anterior del ojo a tratar; posterior a ello se efectuó el examen de microscopía especular corneal en la Unidad de Procedimientos Especiales del Instituto. Todas las microscopías fueron realizadas por un mismo personal técnico debidamente capacitado en dicho procedimiento. Fueron considerados únicamente resultados que lograban un análisis de 75 células del endotelio central como mínimo. Posterior a ello se procedió a la dilatación pupilar con tropicamida al 1%, previa anestesia tópica con proparacaína al 0,5%, tras lo cual se llevó a cabo la PFC completa según los parámetros descritos. Al finalizar la PFC, los pacientes recibieron la indicación de tratamiento anti-inflamatorio estandarizado según protocolo del servicio de Retina (diclofenaco 0,1% tópico, 4 veces al día por 10 días).

El paciente fue controlado aproximadamente una hora después de la PFC por el investigador principal, a lo que se denominó control

inmediato, siendo repetida la evaluación biomicroscópica del segmento anterior, y la microscopía especular por el mismo operador. El paciente fue citado a 30 días del procedimiento para su control según protocolo en el servicio de Retina, día en el cual se ejecutó el segundo control de la investigación, donde se repitió la evaluación biomicroscópica y de microscopía especular por los mismos evaluadores. Los resultados fueron registrados en una ficha elaborada por los autores, anónima y codificada para fines de registro.

2.7. Plan de análisis de datos

La información se ingresó en una base de datos en forma automatizada en el programa Excel v. 2016 para la estructuración de tablas estadísticas. El análisis de los datos se realizó mediante el software estadístico SPSS versión 25 para Windows (IBM, Chicago, US).

Análisis Univariado. Distribución de frecuencias: se determinó el porcentaje de pacientes estudiados según género y ojo tratado. Se determinó el porcentaje de pacientes que mostraron cambios en las características clínicas del segmento anterior ocular en los controles postoperatorios. Se determinaron medidas de tendencia central

(media) y de dispersión (desviación estándar) para las covariables edad y valor de glicemia al ingreso del estudio, así como para los indicadores de morfometría endotelial.

Análisis Bivariado. Tras aplicar la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk ($p > 0.05$), y determinar lo datos cuantitativos que se ajustaban a una distribución normal, se llevó a cabo el análisis inferencial mediante la aplicación de la prueba t para muestras relacionadas, donde se midió el cambio entre los indicadores de morfometría endotelial (densidad celular y grosor corneal central), tomados antes y después de la panfotocoagulación (control inmediato y a los 30 días). Los indicadores que no se ajustaron a una distribución normal fueron analizados mediante la prueba no paramétrica de rango con signo de Wilcoxon (porcentaje de hexagonalidad y coeficiente de variación).

La comparación de las características clínicas del segmento anterior del ojo valoradas antes y después de la PFC fueron analizadas mediante el estadístico de prueba de McNemar. Se consideró un cambio estadísticamente significativo ante un valor $p < 0.05$.

2.8. Consideraciones Éticas

El presente estudio se basó en los principios éticos determinados en la Declaración de Helsinki II (Párrafo 10, 11, 14, 19 y 27) y el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú (Capítulo 6: Del trabajo de investigación. Artículos del 42 al 48); así mismo, contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Instituto Regional de Oftalmología, así como del Comité de Investigación de la Unidad de Postgrado de la Universidad Privada Antenor Orrego. Todos los participantes fueron sometidos al proceso de consentimiento informado, obteniendo su participación en forma voluntaria. Las evaluaciones clínicas y exámenes auxiliares realizados a los pacientes no representaron un costo económico para los mismos, pues la investigación contó con la exoneración de dichos pagos, aprobada por la Dirección del Instituto luego de evaluar su pertinencia. La información recopilada fue procesada únicamente por los investigadores, guardando la confidencialidad de los datos.

III. RESULTADOS

Del total de casos ingresados al estudio, dos fueron excluidos por presentar controles incompletos durante el seguimiento. La muestra final analizada estuvo constituida por 40 ojos de 31 participantes ingresados en forma consecutiva, la que estuvo pareada respecto al género y lateralidad ocular.

Tabla 1. Características de los pacientes con RDP sometidos a PFC con láser diodo. Instituto Regional de Oftalmología “JSU” Trujillo noviembre 2018- febrero 2020

Características Generales	Rango	Media - %
Edad (años)	44 – 70	58.45
Género (M/T)	16/31	51.6%
Glicemia (mg/dl)	90 - 180	127,08
Lateralidad (OD/T)	20/40	50%

M = masculino, T = total, OD = ojo derecho

Fuente: Ficha de recolección de datos

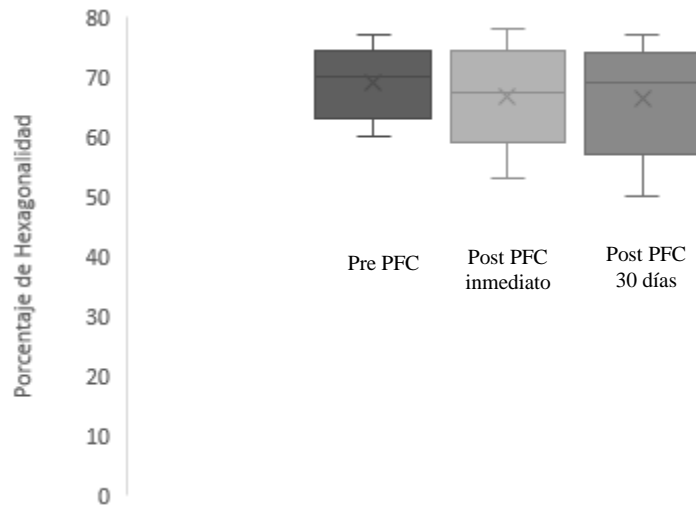
Tabla 2. Índices morfométricos corneales en pacientes con RDP antes y después de la PFC con láser diodo. Instituto Regional de Oftalmología “JSU”, Trujillo noviembre 2018 – febrero 2020

Índices Morfométricos	Pre PFC	Post PFC inmediato	30 días post PFC
Densidad Celular (cél/ mm ²)	1864 - 2857	1925 - 2958	1930 - 2835
Media + DS	2390,23 ± 249,70	2422,88 ± 255,58	2414,55 ± 260,05
Hexagonalidad (%)	60 – 77	53 - 78	50 - 77
Media + DS	68,88 ± 4,20	67,65 ± 4,78	67,60 ± 5,65
Coeficiente Variación (%)	25 - 39	25 - 43	24 - 39
Media + DS	31,22 ± 3,73	33,32 ± 3,91	30,97 ± 3,51
Grosor Corneal Central (µm)	470 - 607	480-617	482-602
Media + DS	535,57 ± 32,38	549,27 ± 35,27	539,35 ± 32,19

Fuente: Ficha de recolección de datos

Todos los participantes mostraron valores normales en los índices morfométricos corneales al momento de la evaluación pre PFC. No hubo ningún caso con densidad celular menor a 1500 células /mm² o grosor corneal central mayor a 620µm en los controles posteriores a la PFC.

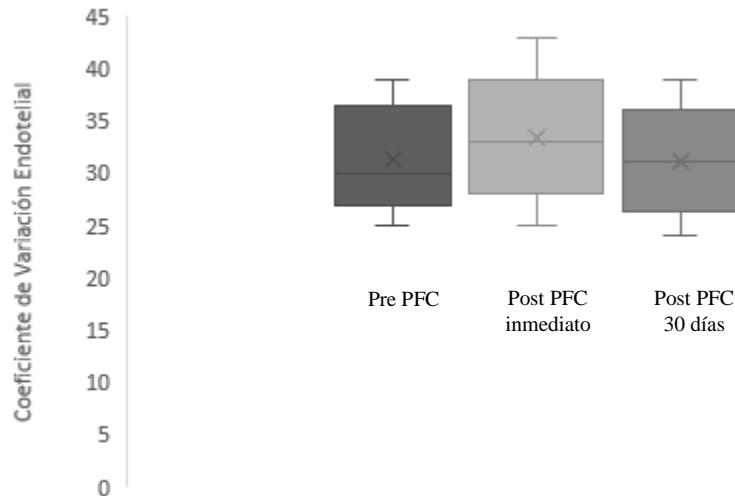
Gráfico 1. Distribución del porcentaje de Hexagonalidad endotelial en pacientes con RDP, antes y después de la PFC con láser diodo. Instituto Regional de Oftalmología “JSU”, Trujillo noviembre 2018 – febrero 2020



La mediana del porcentaje de hexagonalidad fue ligeramente menor en el control inmediato comparada con los valores antes y a los 30 días de la PFC, sin embargo, los valores observados en el control post PFC al mes, mostraron una distribución asimétrica más numerosa hacia el valor inferior.

. En los controles posteriores al láser, solo se observó un paciente con porcentaje de hexagonalidad fuera de lo normal (53%) en el control inmediato, el cual persistió menor a 60% en el control a los 30 días (50%).

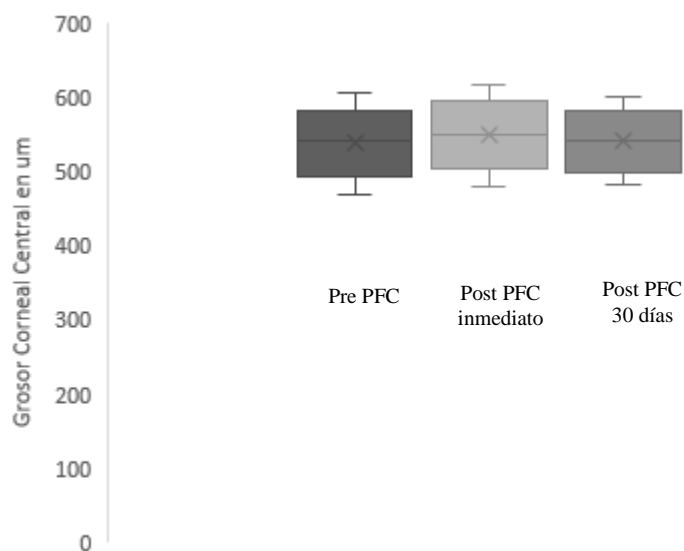
Gráfico 2. Distribución del Coeficiente de Variación endotelial en pacientes con RDP, antes y después de la PFC con láser diodo. Instituto Regional de Oftalmología “JSU”, Trujillo noviembre 2018 – febrero 2020



La mediana del coeficiente de variación en el control inmediato fue ligeramente superior a los valores observados antes de la PFC y en el control a los 30 días. Se observó un solo caso con coeficiente de variación superior a 40% en el control inmediato, el que retornó a valores de normalidad al mes de la PFC.

Los resultados fuera de los rangos de normalidad para los índices porcentaje de hexagonalidad y coeficiente de variación no coincidieron en los mismos participantes observados.

Gráfico 3. Distribución del Grosor Corneal Central en pacientes con RDP, antes y después de la PFC con láser diodo. Instituto Regional de Oftalmología “JSU”, Trujillo noviembre 2018 – febrero 2020



Los valores de grosor corneal central mostraron una distribución simétrica en los tres controles realizados. Se observó un incremento en el control inmediato tras la aplicación del láser (con un valor máximo de 617 μm), mostrando una reducción a valores similares a los observados antes de la PFC en el control a los 30 días.

Tabla 3. Características clínicas del segmento anterior de pacientes con RDP sometidos a PFC con láser diodo. Instituto Regional de Oftalmología “JSU”, Trujillo noviembre 2018 – febrero 2020

Características Clínicas	Pre PFC	Post PFC inmediato	Post PFC 30 días	p
Transparencia Corneal (P/T)	40/40	39/40	40/40	-
Edema epitelial (P/T)	0/40	1/40	0/40	-
Edema estromal (P/T)	0/40	1/40	0/40	-
Pliegues M. Descemet (P/T)	0/40	1/40	0/40	-
Depósitos pigmentarios endoteliales (P/T)	0/40	10/40	16/40	0.031
Precipitados retroqueráticos (P/T)	0/40	0/40	0/40	-
Celularidad Cámara anterior (P/T)	0/40	3/40	0/40	-
Proteínas en Cámara anterior (P/T)	0/40	0/40	0/40	-
Reactividad Pupilar (P/T)	40/40	40/40	40/40	-

P = presente, T = Total. (*) Prueba estadística de McNemar.
Fuente: Ficha de recolección de datos

Al analizar las características clínicas de las córneas valoradas antes y después de la PFC, únicamente la variable depósitos pigmentarios endoteliales mostró resultados diferentes a cero o a la unidad en ambos controles, pudiendo así ser analizados, encontrando una diferencia estadísticamente significativa al compararse los resultados post PFC inmediatos con los encontrados a los 30 días ($p = 0.031$).

Tabla 4. Comparación de índices morfométricos corneales en RDP antes y después de la PFC con láser diodo. Instituto Regional de Oftalmología “JSU”, Trujillo noviembre 2018 – febrero 2020

Índices Morfométricos		Prueba Normalidad*	Prueba estadística	Sig.
		t		
Densidad Celular	Pre PFC	0.424		
	Post inmediato	0.119	-1.628	0.112
		t		
	Pre PFC	0.424		
	Post 30d	0.545	-1.184	0.244
Hexagonalidad		Wilcoxon		
	Pre PFC	0.009		
	Post inmediato	0.334	-1.446	0.148
	Pre PFC	0.009		
	Post 30d	0.122	-1.306	0.192
Coefficiente Variación		Wilcoxon		
	Pre PFC	0.081		
	Post inmediato	0.000	-3.234	0.001
	Pre PFC	0.081		
	Post 30d	0.002	-0.395	0.693
Grosor corneal central		t		
	Pre PFC	0.439		
	Post inmediato	0.498	-5.608	0.000
	Pre PFC	0.439		
	Post 30d	0.432	-1.818	0.077

(*) Prueba de Normalidad de Shapiro-Wilk

Los índices morfométricos coeficiente de variación ($p = 0.001$) y grosor corneal central ($p = 0.000$) mostraron un incremento estadísticamente significativo en el control inmediato comparado con los hallazgos antes de la PFC, el cual revirtió a los 30 días en ambos parámetros respectivamente ($p = 0.693$ y $p = 0.077$). No hubo diferencias en los índices densidad celular ni porcentaje de hexagonalidad antes y después de la PFC.

IV. DISCUSIÓN

Las complicaciones relacionadas al uso del láser diodo en la fotocoagulación retinal con sistema de liberación transpupilar son poco frecuentes, reportándose disminución de la visión relacionada a hemorragia vítrea o hemorragias subretinales y disminución de la sensibilidad al contraste (37, 38), habiendo sido muy poco estudiados los efectos de la PFC en el segmento anterior, donde se describen algunos casos con menor reactividad pupilar, midriasis persistente y parálisis de la acomodación relacionadas a daño térmico de las fibras nerviosas que discurren a través de la coroides (39, 40); planteando la posibilidad de un efecto en el endotelio corneal en base a hallazgos como queratopatía estriada, erosiones epiteliales, neovascularización y edema corneal tras fotocoagulación con láser argón (514nm), de longitud de onda cercana al láser diodo verde (532nm) (41, 42).

El presente estudio realizado en 40 ojos, con una distribución uniforme respecto al género (51.6% masculino) y una edad promedio de 58.45 años, es comparable con la población reportada por Kanagaratnam y col. (32), cuyo diseño es el que más se asemeja al nuestro, pues analizó 132 ojos con RD tratados con láser diodo verde (532 nm) buscando cambios en el endotelio corneal, inmediatos y al mes de la PFC. Su población fue muy semejante a la nuestra en cuanto al género (48.6%

masculino), con una edad promedio ligeramente mayor (64.7 ± 14.2 años).

En cuanto a la densidad celular endotelial no encontramos disminución en sus valores en los controles inmediato ($2422,88 \pm 255,58$ cel./mm²) ni a los 30 días de aplicado el láser ($2414,55 \pm 260,05$), presentando en ambos casos recuentos celulares mínimos que superaban las 1800 células por mm². Esto concuerda con lo reportado por Kanagaratnam, quien no halló diferencia significativa en ninguno de los controles posteriores al láser (2549 ± 287 cel./mm² y 2549 ± 307 cel./mm² respectivamente), respecto de la densidad endotelial basal (32). Ambos estudios reportan una densidad celular media semejante, ya que fueron comparables en cuanto al rango de edad estudiado, debiendo remarcar que la densidad celular del endotelio es un criterio morfométrico dependiente de la edad. Por su parte, Menchini y col. quienes estudiaron un total de 88 ojos con retinopatía diabética sometidos a PFC con láser argón y laser kriptón, donde se analizó la densidad endotelial antes y después del láser (90 días), reportaron una pequeña disminución de la densidad endotelial con ambos tipos de láser, 2.6% con argón y 8.2% con kriptón, pero que no resultó estadísticamente significativa (33); al igual que lo reportado por Pardos y col, quienes no encontraron hallazgos clínicos de complicaciones corneales ni diferencia significativa en la densidad celular endotelial en el control inmediato, pero si un pequeño cambio en el control a las 6 semanas,

cuando fue contrastada la densidad celular con la energía administrada del láser argón (31).

Respecto de los parámetros morfológicos, nuestros resultados muestran que el porcentaje de hexagonalidad no presentó una disminución estadísticamente significativa en el control inmediato ($p = 0.148$), ni a los 30 días ($p = 0.192$). Al analizar el índice coeficiente de variación, observamos un aumento estadísticamente significativo únicamente en el control inmediato ($p = 0.001$), con un valor máximo de 43%, sin embargo, fue un aumento transitorio en el mayor número de casos. El índice grosor corneal central también mostró un aumento significativo ($p = 0.000$) solo en el control inmediato, alcanzando un valor promedio de $549,27 \pm 35,27 \mu\text{m}$. Los casos que reportaron valores fuera de rangos de normalidad en los controles post PFC fueron mínimos y solo observados en los índices porcentaje de hexagonalidad y coeficiente de variación. Estos hallazgos son comparables con los resultados de Kanagaratnam (32), quién reporta un cambio significativo únicamente en el índice coeficiente de variación en el control inmediato ($p = 0.001$), con valores promedio de $40.2\% \pm 6.8\%$. El porcentaje de hexagonalidad promedio reportado en su población antes de la aplicación del láser fue de $50.6 \pm 8.0\%$, siendo considerablemente menor al determinado en nuestra muestra, debido a que consideramos ingresar al estudio únicamente participantes con valores de

hexagonalidad mayores a 60% para poder observar un cambio hacia valores patológicos tras la PFC. Ambos estudios también coinciden en haber encontrado valores promedio aproximados de grosor corneal central en el control al mes de la PFC, sin reportan diferencias estadísticamente significativas.

Lee (43) y Gobbels (44), probaron que córneas de diabéticos con retinopatía proliferativa presentan incremento de la permeabilidad pasiva y menor función de bomba Na-K-ATPasa en su endotelio, provocando mayor hidratación estromal tras ser sometidas a procedimientos quirúrgicos a pesar de haber sido previamente normales, retornando a su estado basal tras un periodo de tiempo.

Kudva y col, en su estudio comparativo sobre cambios en parámetros morfométricos corneales de diabéticos y no diabéticos tras cirugía de catarata, reportaron como significativo el incremento del coeficiente de variación (polimegatismo) y grosor corneal central en diabéticos, sin cambios significativos en la densidad endotelial, la que mostró una reducción similar en ambos grupos; planteando que dichas alteraciones morfológicas estarían relacionadas a una menor reserva funcional, encontrando un retorno a valores basales a los 3 meses del procedimiento, siendo persistentes si el endotelio ya presentaba un coeficiente de variación anormal antes de la intervención (45). Tang y

col, en una revisión sistemática respecto a cambios corneales tras facoemulsificación en diabéticos y no diabéticos, plantean que los cambios morfológicos endoteliales estarían ocasionados por la reducida actividad Na-K-ATPasa inducida por la diabetes (46).

Nuestros resultados mostraron que los índices morfométricos coeficiente de variación y grosor corneal central, alterados inmediatamente tras la PFC, retornaron a valores previos en el control a los 30 días, menor tiempo que lo reportado por Dandaliya y col. posiblemente debido a que la PFC es un procedimiento donde la energía láser atraviesa la córnea, pero es enfocada en la retina, a diferencia de la cirugía de catarata, que es un procedimiento ejecutado en el segmento anterior muy cerca al endotelio, generando mayor alteración de sus células, y un retorno a valores morfométricos basales más tardío (3 meses) (47). La investigación de Ravalico y col (5), en busca de cambios funcionales en el endotelio corneal de pacientes diabéticos sin RD, y con RD (no proliferativa y proliferativa, ambos tratados con PFC), medidos mediante fluorofotometría, demostró únicamente aumento de la permeabilidad endotelial en el grupo con retinopatía diabética proliferativa, por lo cual estableció que la PFC no tuvo influencia en el funcionamiento endotelial, siendo la severidad de la retinopatía lo que tendría mayor influencia.

Al analizar los hallazgos clínicos del segmento anterior, solo encontramos un caso con pérdida leve de la transparencia corneal en el control inmediato, el que estuvo relacionado a presencia de edema epitelial, estromal y pliegues en Membrana de Descemet, sin embargo, fueron hallazgos transitorios no observados en el control a los 30 días; el signo celularidad en cámara anterior estuvo presente en 7.5% de la muestra, con una intensidad de 1+ / 4+ en todos los casos únicamente en el control inmediato, posiblemente debido al efecto de la terapia antiinflamatoria tópica establecida tras el procedimiento. El hallazgo clínico más frecuente tras la PFC fue la presencia de depósitos endoteliales pigmentarios, observado en 25% de los casos en el control inmediato, mostrando un incremento a 40% a los 30 días de la PFC.

Aunque no fue un objetivo de la investigación, al observar las microscopías de los controles, no se evidenciaron “manchas oscuras” en las imágenes endoteliales, las que han sido relacionadas a depósitos subendoteliales de células inflamatorias en algunos pacientes tras la SLT (48); asimismo, no se reportaron complicaciones en el segmento posterior tras la PFC en ninguno de los casos.

En el estudio no se midió la energía láser empleada para la PFC en forma individual, sin embargo, al haber sido empleados parámetros de poder entre 200 a 400mW, un spot de 200 μ m y la exposición a un pulso

láser continuo de 0,2 segundos, se puede considerar administrada una energía total entre 15 a 30mJ de acuerdo a lo reportado por Ong (49), cuya principal diferencia respecto de la energía utilizada para otros procedimientos como la SLT radica en la modalidad de administración, pues en la PFC el pulso láser se brinda durante 0.1 a 0.2 segundos en forma continua, a diferencia de la SLT donde se disparan picos de energía mayores, lo que explica más cambios endoteliales en los procedimientos láser para glaucoma, como una reducción reversible de la densidad endotelial (5%) (25), comparados con la PFC donde solo apreciamos cambios transitorios en el coeficiente de variación y grosor corneal, comparable con lo reportado por Kanagaratnam (32), sugiriendo su presencia debido a un posible estrés en las células endoteliales.

En base a estos resultados podemos establecer que la PFC con láser diodo verde, a diferencia del efecto descrito en el endotelio por el láser argón, no mostró asociación a cambios inmediatos ni al mes del procedimiento en la densidad ni hexagonalidad endotelial, sin embargo, si se relacionó a polimegatismo e incremento del grosor corneal central en el control inmediato, reflejando una alteración en la funcionalidad del endotelio secundaria a cambios inducidos por la diabetes más que por una noxa directa, pero que se hizo evidente posiblemente tras el estrés generado en las células por el paso del láser.

Limitaciones del Estudio:

- Falta de cegamiento del observador en el análisis de las microscopías especulares, respecto de si eran pre o post PFC, así como en la evaluación clínica mediante biomicroscopía pre y post.
- Solo fueron ingresados participantes con control glicémico menor a 200mg/ dl al momento de la microscopía pre PFC, sin embargo, no se contó con control glicémico previo a la microscopía especular de control a los 30 días.
- Todas las microscopías especulares observadas en el estudio fueron en base a un número mínimo de 75 células analizadas de la córnea central, valor mínimo considerado para un análisis catalogado como bueno, sin embargo, nos basamos en los resultados de una microscopía, siendo recomendable tener 3 resultados y tomar un promedio de los valores.

V. CONCLUSIONES

En base a nuestros resultados podemos concluir que:

- La PFC retinal con láser diodo en paciente con retinopatía diabética proliferativa generó únicamente alteraciones transitorias en los índices morfométricos coeficiente de variación y grosor corneal central del endotelio corneal, mostrando un aumento estadísticamente significativo en ambos parámetros en el control inmediato, con retorno a valores de normalidad al mes del procedimiento.
- La PFC generó cambios clínicos mínimos transitorios en la córnea.

VI. RECOMENDACIONES

Al ser evidente que la PFC es un procedimiento relacionado a cambios transitorios en algunos de los índices morfométricos del endotelio corneal, más relacionados a la enfermedad de fondo que al impacto del láser en la córnea, sería importante realizar investigaciones respecto de la funcionabilidad del endotelio corneal de acuerdo al grado de severidad de la retinopatía diabética, tiempo de enfermedad o control glicémico de los pacientes previo a intervenciones invasivas oculares.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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
2. Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A. Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. *Rev. perú. med. exp. salud publica* [Internet]. 2019 Ene [citado 2020 Nov 26]; 36(1): 26-36. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342019000100005&lng=es. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2019.361.4027>.
3. Man RE, Fenwick EK, Sabanayagam C, et al. Differential Impact of Unilateral and Bilateral Classifications of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema on Vision-Related Quality of Life. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(11):4655-4660. doi:10.1167/iovs.16-20165
4. Ravalico G, Tognetto D, Palomba M, Calderini S, Vattovani O. Corneal endothelial function in diabetes: a fluorophotometric study. *Ophthalmologica.*1994;208(4):179-184. doi:10.1159/000310482
5. El-Agamy A, Alsubaie S. Corneal endothelium and central corneal thickness changes in type 2 diabetes mellitus. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:481-486. Published 2017 Mar 2. doi:10.2147/OPHTH.S126217
6. Yin L, Zhang D, Ren Q, Su X, Sun Z. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: A community based cross-

- sectional study. *Medicine* (Baltimore). 2020;99(9):e19236. doi:10.1097/MD.00000000000019236
7. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020;127(1):P66-P145. doi:10.1016/j.ophtha.2019.09.025
 8. Amanat SA, Khan AA, Tayyab H, Sarwar S. Effect of panretinal photocoagulation on optic nerve head blood flow with OCT angiography in patients with diabetic retinopathy. *Pak J Med Sci*. 2020;36(5):1075-1078. doi:10.12669/pjms.36.5.2190
 9. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(8):902-916. doi:10.1001/jama.298.8.902
 10. Neubauer AS, Ulbig MW. Laser treatment in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*. 2007;221(2):95-102. doi:10.1159/000098254
 11. Moutray T, Evans JR, Lois N, Armstrong DJ, Peto T, Azuara-Blanco A. Different lasers and techniques for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD012314. Published 2018 Mar 15. doi:10.1002/14651858.CD012314.pub2
 12. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. *Int Ophthalmol Clin*. 1987;27(4):239-253. doi:10.1097/00004397-198702740-00004
 13. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007; 298: 902–916.
 14. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1987;94(7):761-774. doi:10.1016/s0161-6420(87)33527-4

15. Corcóstegui B, Durán S, González-Albarrán MO, et al. Update on Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy: A Consensus Guideline of the Working Group of Ocular Health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society). *J Ophthalmol.* 2017;2017:8234186. doi:10.1155/2017/8234186
16. Royle P, Mistry H, Auguste P, et al. Pan-retinal photocoagulation and other forms of laser treatment and drug therapies for non-proliferative diabetic retinopathy: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015;19(51):v-247. doi:10.3310/hta19510
17. Castillejos-Rios D, Devenyi R, Moffat K, Yu E. Dye yellow vs. argon green laser in panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: a comparison of minimum power requirements. *Can J Ophthalmol.* 1992;27(5):243-244.
18. Royle P, Mistry H, Auguste P, et al. Pan-retinal photocoagulation and other forms of laser treatment and drug therapies for non-proliferative diabetic retinopathy: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015;19(51):v-247. doi:10.3310/hta19510
19. Sivaprasad S, Elagouz M, McHugh D, Shona O, Dorin G. Micropulsed diode laser therapy: evolution and clinical applications. *Surv Ophthalmol.* 2010;55(6):516-530. doi:10.1016/j.survophthal.2010.02.005
20. Buckley SA, Parmar DN, Jackson H, McHugh JD, Hunter PA. Anterior segment complications of indirect diode laser in diabetic patients. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82:1447–1448.
21. McCarey BE, Edelhauser HF, Lynn MJ. Review of corneal endothelial specular microscopy for FDA clinical trials of refractive procedures, surgical devices, and new intraocular drugs and solutions. *Cornea.* 2008;27(1):1-16. doi:10.1097/ICO.0b013e31815892da

22. Patel DV, Tavakoli M, Craig JP, Efron N, McGhee CN. Corneal sensitivity and slit scanning in vivo confocal microscopy of the subbasal nerve plexus of the normal central and peripheral human cornea. *Cornea*. 2009;28: 735–740
23. Auran JD, Koester CJ, Kleiman NJ, et al. Scanning slit confocal microscopic observation of cell morphology and movement within the normal human anterior cornea. *Ophthalmology*. 1995; 102: 33–41.
24. Kohlhaas M. Corneal sensation after cataract and refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 1998; 24:1399–1409.
25. Wang PX, Koh VT, Loon SC. Laser iridotomy and the corneal endothelium: a systemic review. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(7):604-616. doi:10.1111/aos.12367
26. Lee JW, Chan JC, Chang RT, et al. Corneal changes after a single session of selective laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma. *Eye (Lond)*. 2014;28(1):47-52. doi:10.1038/eye.2013.231
27. Müller L, Reeves GM, Leong JC, Wells AP. How safe is diode laser peripheral iridoplasty for the corneal endothelium?. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(8):735-737. doi:10.1111/ceo.12761
28. Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina*. 2007; 27: 816-24.
29. Blankenship GW. A clinical comparison of central and peripheral argon laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1988; 95:170-7.
30. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107: 75–83.
31. Pardos GJ, Krachmer JH. Photocoagulation. Its effect on the corneal endothelial cell density of diabetics. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(1):84-86. doi:10.1001/archopht.1981.03930010086008

32. Kanagaratnam A, Ong K. Quantitative and Morphological Corneal Endothelial Changes After Selective Laser Trabeculoplasty and Retinal Photocoagulation. *Asia Pac J Ophthalmol* (Phila). 2020;9(1):20-24. doi:10.1097/01.APO.0000617912.85068.3b
33. Menchini U, Scialdone A, Pietroni C, Carones F, Brancato R. Argon versus krypton panretinal photocoagulation side effects on the anterior segment. *Ophthalmologica*. 1990; 201: 66–70.
34. Servicio de Retina y Vítreo. *Protocolo: Tratamiento de Fotocoagulación (LASER) en Patologías Retinianas*. Instituto Regional de Oftalmología “JSU”, Trujillo; 2019.
35. Lass JH, Sugar A, Benetz BA, et al. Endothelial Cell Density to Predict Endothelial Graft Failure After Penetrating Keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(1):63–69. doi:10.1001/archophthalmol.2010.128.63
36. Márquez Villalón Susana, Villalón Fernández María Josefa, Escalona Leyva Elizabeth, Pérez Parra Zaadia, Alberto Perea Carlos, Padilla González Carmen. Modificaciones del endotelio corneal en el paciente adulto mayor. *Rev Cubana Oftalmol* [Internet]. 2014 Dic [citado 2020 Ago 20] ; 27(4): 610-618. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762014000400011&lng=es
37. Balles MW, Puliafito CA, D'Amico DJ, Jacobson JJ, Birngruber R. Semiconductor diode laser photocoagulation in retinal vascular disease. *Ophthalmology*. 1990;97(11):1553-1561. doi:10.1016/s0161-6420(90)32377-1
38. Tewari HK, Ravindranath HM, Kumar A, Verma L. Diode laser scatter photocoagulation in diabetic retinopathy. *Ann Ophthalmol* 2000;32:110–12. doi.org/10.1007/s12009-000-0027-0

39. Lobes LA Jr, Bourgon P. Pupillary abnormalities induced by argon laser photocoagulation. *Ophthalmology*.1985;92(2):234-236. doi:10.1016/s0161-6420(85)34047-2
40. Schiødtte SN. Effects on choroidal nerves after panretinal xenon arc and argon laser photocoagulation. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1984;62(2):244-255. doi:10.1111/j.1755-3768.1984.tb08401.x
41. Little HL. Complications of argon laser retinal photocoagulation: a five-year study. *Int Ophthalmol Clin*. 1976;16(4):145-159.
42. Kanski JJ. Anterior segment complications of retinal photocoagulation. *Am J Ophthalmol*. 1975;79(3):424-427. doi:10.1016/0002-9394(75)90616-9
43. Lee JS, Oum BS, Choi HY, Lee JE, Cho BM. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. *Eye (Lond)*. 2006;20(3):315-318. doi:10.1038/sj.eye.6701868
44. Goebbels M, Spitznas M. Endothelial barrier function after phacoemulsification: a comparison between diabetic and non-diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991;229(3):254-257. doi:10.1007/BF00167879
45. Kudva AA, Lasrado AS, Hegde S, Kadri R, Devika P, Shetty A. Corneal endothelial cell changes in diabetics versus age group matched nondiabetics after manual small incision cataract surgery. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(1):72-76. doi:10.4103/ijo.IJO_406_19
- Ong K, Ong L. Selective laser trabeculoplasty may compromise corneas with pigment on endothelium. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(1):109-112. doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02841.x
46. Tang Y, Chen X, Zhang X, Tang Q, Liu S, Yao K. Clinical evaluation of corneal changes after phacoemulsification in diabetic and non-diabetic cataract patients, a systematic review and meta-analysis. *Sci*

Rep. 2017;7(1):14128. Published 2017 Oct 26. doi:10.1038/s41598-017-14656-7

47. Dandaliya I, Bendi D K, Nainiwal S K. Evaluation of corneal endothelial cell changes in diabetic patients before and after phacoemulsification surgery: A comparative study. *Indian J Clin Exp Ophthalmol* 2018;4(4):458-64. doi: 10.18231/2395-1451.2018.0103
48. Ong K, Ong L. Selective laser trabeculoplasty may compromise corneas with pigment on endothelium. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(1):109-112. doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02841.x
49. Ong K, Ong L, Ong L. Corneal endothelial changes after selective laser trabeculoplasty. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(6):537-540. doi:10.1111/ceo.12068

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Efectos de la panfotocoagulación en la morfometría del endotelio corneal de pacientes con retinopatía diabética proliferativa”

1	Código			
2	Edad			
3	Sexo			
4	Ojo			
5	Glicemia			
CRITERIO A EVALUAR		Pre - PFC	Control inmediato	Control 30d
Evaluación en Lámpara de Hendidura	Transparencia corneal central	Si () No ()	Si () No ()	Si () No ()
	Edema estromal	Si () No ()	Si () No ()	Si () No ()
	Edema epitelial	Si () No ()	Si () No ()	Si () No ()
	Pliegues en M. Descemet	Si () No ()	Si () No ()	Si () No ()
	Depósitos endoteliales pigmentarios	Si () No ()	Si () No ()	Si () No ()
	Precipitados retroqueráticos	Si () No ()	Si () No ()	Si () No ()
	Celularidad CA	Si () No () Grado	Si () No () Grado	Si () No () Grado
	Proteínas en CA	Si () No () Grado	Si () No () Grado	Si () No () Grado
	Reactividad pupilar a luz	Normo () Hipo ()	Normo () Hipo ()	Normo () Hipo ()
Microscopía Especular	Densidad endotelial central			
	% Hexagonalidad			
	% C. Variación			
	Grosor corneal central			

ANEXO 2

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“EFECTOS DE LA PANFOTOCOAGULACIÓN EN LA MORFOMETRÍA DEL ENDOTELIO CORNEAL DE PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA”

La presente investigación es un estudio cuasiexperimental que tiene como objetivo demostrar el efecto de la panfotocoagulación retinal con láser diodo en la capa más interna de la córnea, denominada endotelio. La córnea es una estructura transparente, localizada en la región anterior del ojo, que durante la fotocoagulación es atravesada por el láser diodo para alcanzar la retina.

El normal funcionamiento de todas sus capas permite mantener su transparencia y que podamos ver. Usted ha sido seleccionado para participar en este estudio por presentar el diagnóstico de retinopatía diabética proliferativa con indicación de panfotocoagulación retinal con láser diodo en su ojo como parte de su tratamiento.

Si acepta participar en esta investigación, sus ojos serán evaluados en lámpara de hendidura y se realizarán microscopías especulares a sus córneas antes, después y a los 30 días de la panfotocoagulación. Los procedimientos a realizar como parte de este estudio no son invasivos y no tendrán costo alguno para usted.

La información recolectada será estrictamente confidencial y solo tendrá acceso a ella el personal investigador. La realización de la panfotocoagulación retinal o sus controles rutinarios de fondo de ojo no dependerán de su

participación en este estudio, pudiendo retirar su consentimiento a participar en esta investigación en cualquier momento.

Cualquier duda sobre el estudio será resuelta por la MO. Alicia Namoc Leturia (051-949883164), investigadora principal. Esta investigación cuenta con la aprobación del Comité de Ética en investigación del Instituto Regional de Oftalmología y la Unidad de Postgrado de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Yo,, identificado (a) con DNI, afirmo haber sido informado ampliamente sobre la presente investigación, y acepto participar **VOLUNTARIAMENTE** en la misma, autorizando el uso de mis datos clínicos para los fines mencionados.

Trujillo, de del 201...

Participante

Testigo

Investigador