

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL



**“PRUEBAS DIAGNÓSTICAS NO
INVASIVAS
EN EL
EDEMA MACULAR DIABÉTICO”**

JUAN IBÁÑEZ ALPERTE

2008

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL



**“PRUEBAS DIAGNÓSTICAS NO
INVASIVAS
EN EL
EDEMA MACULAR DIABÉTICO”**

JUAN IBÁÑEZ ALPERTE

2008

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

TESIS DOCTORAL

**“PRUEBAS DIAGNÓSTICAS NO INVASIVAS
EN EL
EDEMA MACULAR DIABÉTICO”.**

Doctorando:	D. Juan Ibáñez Alperte
Dirigida por los doctores:	D. José Ángel Cristóbal Bescós. D. Eduardo Faure Nogueras

Zaragoza, 2008.

ÍNDICE

I. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	6
II. INTRODUCCIÓN	10
II.1. DIABETES MÉLLITUS Y RETINOPATÍA	10
II.2. PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA	11
II.2.1. FACTORES HEMODINÁMICOS	11
II.2.2. CAMBIOS ENDOCRINOLÓGICOS: FACTORES DE CRECIMIENTO	13
- Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).	
- Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF).	
- Factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGFb).	
- Factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF).	
- Hormona de crecimiento y hormonas del embarazo.	
- Renina - angiotensina.	
II.2.3. LAS HIPÓTESIS BIOQUÍMICAS	19
- La vía de los polioles.	
- Vía de la hexosamina.	
- Productos finales de la glicación avanzada (AGE).	
- Activación de la proteína cinasa C-B.	
- El aumento del estrés oxidativo.	
II.3. LESIONES BÁSICAS	38
II.4. EDEMA MACULAR DIABÉTICO	72
II.5. CLASIFICACIONES	90
II.5.1. CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA	90
II.5.2. CLASIFICACIÓN DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO	101
II.6. EPIDEMIOLOGÍA DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA	105
II.6.1. Epidemiología en el mundo	105
II.6.2. Epidemiología en España	112
II.6.3. Epidemiología en Zaragoza (Aragón)	117
II.7. EPIDEMIOLOGÍA DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO	119
II.7.1. Estudios de incidencia y prevalencia del edema macular diabético	123

II.7.2. Factores de riesgo epidemiológico	124
II.8. IMPORTANCIA Y COSTE SOCIO-SANITARIO DE LA RETINOPATIA DIABÉTICA	148
II.9. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS	153
II.9.1. Agudeza visual	153
II.9.2. Pruebas psicofísicas	159
- Visión al color.	
- Sensibilidad al contraste.	
- Campo visual.	
II.9.3. Pruebas funcionales	162
- Electroretinografía.	
- Potenciales evocados visuales.	
II.9.4. Retinógrafos no midriáticos	166
II.9.5. Biomicroscopía con lámpara de hendidura	170
II.9.6. Oftalmoscopia directa	172
II.9.7. Oftalmoscopia indirecta	172
II.9.8. Fotografías retinianas	173
II.9.9. O.C.T	178
II.9.10. AGF	199
II.10. CONTROLES OFTALMOLÓGICOS Y DE ACTITUD TERAPÉUTICA	202
II.10.1. Recomendaciones actuales para el seguimiento funduscópico	206
II.11. ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS	211
II.12. ESTUDIOS COMPARATIVOS DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	220
 III. HIPÓTESIS DE TRABAJO	223
III.1. HIPÓTESIS CONCEPTUAL	223
III.2. HIPÓTESIS OPERATIVA	223
 IV. MATERIAL Y MÉTODOS	225
IV.1. Población	225
IV.2. Muestra	226
IV.3. Exploración	228
IV.4. Estudio estadístico	230

IV.5. Interpretación de la agudeza visual	232
IV.6. Interpretación de las pruebas de sensibilidad al contraste	234
IV.7. Interpretación de campo visual	236
IV.8. Interpretación de la biomicroscopía	237
IV.9. Interpretación de las retinografías	238
IV.10. Interpretación de la OCT	240
V. RESULTADOS	243
VI. DISCUSIÓN	282
VI.1. PRUEBAS NO INVASIVAS	283
VI.1.1. Agudeza visual	283
VI.1.2. Sensibilidad al contraste	289
VI.1.3. Campo visual	293
VI.1.4. Oftalmoscopia indirecta y examen con lámpara de hendidura	295
VI.1.5. Fotografías retinianas	300
VI.1.6. Combinación de agudeza visual y retinografías	304
VI.1.7. Variación circadiana	307
VI.2. CREACIÓN DE UN ALGORÍTMO DIAGNÓSTICO DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO	309
VII. CONCLUSIONES	313
VIII. BIBLIOGRAFÍA	317

I. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

I. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.

El edema macular diabético es la principal causa de disminución de la agudeza visual en la diabetes. Afecta a la visión central desde estadios tempranos de la retinopatía y es sumamente frecuente, sobre todo en personas de edad avanzada con diabetes de tipo 2.

Con la introducción de la insulina para tratar la diabetes méllitus sistémica, ha mejorado la esperanza de vida de los diabéticos, pero han aumentado algunas complicaciones de la diabetes, especialmente las que necesitan muchos años para desarrollarse, como la retinopatía y el edema macular.

En el momento actual existen unos 150 millones de diabéticos en el mundo y se estima que habrá unos 200 millones en el año 2010 y unos 300 millones en el año 2025.

Los casos de retinopatía diabética y de edema macular han aumentado de forma vertiginosa hasta convertirse en la causa principal de déficit visual y ceguera en adultos de 20 a 74 años de edad en los países industrializados. Cada año se quedan ciegas unas 10.000 personas diabéticas en Europa.

El edema macular diabético, también denominado a menudo maculopatía diabética, deforma las imágenes percibidas y puede reducir considerablemente la agudeza visual, incluso en ausencia de retinopatía grave. Aunque el edema macular es una complicación frecuente y característica de la retinopatía diabética y esta claramente asociado a las alteraciones metabólicas sistémicas de la diabetes, no siempre encaja en el curso habitual de aquella, ya que puede aparecer en cualquiera de sus estadios: no

proliferativa, moderada, grave, o incluso avanzada. Es frecuente que la retinopatía diabética evolucione durante muchos años sin pérdida de visión, lo que dificulta mucho que se estudien y acepten indicadores clínicos de la progresión de la retinopatía y de la necesidad de tratamiento que no incluyan dicha pérdida.

Las complicaciones de la retinopatía diabética son en gran parte prevenibles, pero desgraciadamente muchos diabéticos no son evaluados y tratados de forma apropiada. La detección precoz es fundamental, pues la retinopatía diabética puede alcanzar estadios graves sin presentar síntomas. Las dos causas principales de pérdida visual en diabéticos, el edema macular y la retinopatía proliferativa, son asintomáticas al principio. Existen pacientes con grave riesgo de pérdida visual con una visión excelente y sin otros síntomas. Según dos de los principales estudios multicéntricos (DRS y ETDRS), con un diagnóstico precoz de la retinopatía diabética y del edema macular y con los tratamientos actuales aplicados de forma adecuada, se podría reducir hasta un 90% la pérdida visual grave (agudeza visual menor 5/200) y disminuir los casos de ceguera del 50% al 5% con un tratamiento apropiado de la retinopatía. El tratamiento adecuado, supone un importante ahorro económico si se compara con el coste que genera la incapacidad de la pérdida visual. Por ello, es fundamental tratar la retinopatía y el edema macular antes de que se produzca la pérdida visual.

Tradicionalmente, se ha utilizado la biomicroscopía en la práctica clínica para diagnosticar el edema macular diabético. En los estudios de investigación se han utilizado las estereo fotografías de los 30° centrados sobre el polo posterior. Sin embargo estos métodos proveen únicamente información cualitativa subjetiva sobre el engrosamiento retiniano y son relativamente insensitivos para detectar cambios en el

grosor retiniano, pues se ha estimado que se requieren de un 150% a 160% del grosor normal para que se pueda detectar por estos métodos.

Gracias a los avances tecnológicos, se han desarrollado nuevas etiologías que han llegado a revolucionar el manejo del edema macular diabético, ya que el engrosamiento retiniano se puede determinar de una manera cuantitativa fácil y precisa.

Se logra además evaluar la respuesta terapéutica al realizar mediciones comparativas del espesor retiniano y la distribución topográfica del edema macular.

Pero, ¿hasta qué punto son fiables estas técnicas en el diagnóstico del edema macular?. ¿Qué grado de concordancia existe para distintas exploraciones realizadas por distintos observadores?. ¿Qué grado de utilidad tienen para el seguimiento?.

Estas y otras preguntas pretenden ser aclaradas con la siguiente tesis, por ello pareció pertinente su realización y cuestionarse una metodología de trabajo para el diagnóstico y seguimiento del edema macular diabético.

II. INTRODUCCIÓN

II. INTRODUCCIÓN.

II.1. DIABETES MÉLLITUS Y RETINOPATÍA.

La retinopatía diabética (RD) es una complicación crónica de la diabetes méllitus. La retinopatía es la expresión de la microangiopatía diabética en la retina. Casi todos los pacientes diabéticos desarrollaran algún grado de retinopatía a lo largo de su vida.

Existen dos formas de diabetes mellitus (DM), los tipos 1 y 2. La DM de tipo 1 es una enfermedad autoinmune con afectación de órganos específicos. Al faltar la producción de insulina, las células del organismo no pueden metabolizar adecuadamente la glucosa y se produce hiperglucemia. Se ha demostrado una relación entre DM de tipo 1 y el complejo de histocompatibilidad mayor en el cromosoma 6. La DM de tipo 2 ocurre en personas genéticamente susceptibles, con trastorno de la secreción de insulina, resistencia a la insulina y mala regulación de la producción de glucosa por el hígado.

La DM causa complicaciones macro y microvasculares. Las macrovasculares se deben al aumento de dos a cinco veces en la frecuencia de aterosclerosis causando ésta principalmente, enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y vascular periférica (dentro de la cual se incluyen embolias retinianas e isquemia ocular). Aumentan las posibilidades de sufrir estas complicaciones la hipertensión arterial, el tabaquismo y el metabolismo anormal lipídico. Las complicaciones microvasculares pueden incluir retinopatía diabética, insuficiencia renal y neuropatías.

II.2. PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA.

II.2.1. FACTORES HEMODINÁMICOS.

Estudios recientes indican que la hiperglucemia desencadena un aumento de los factores contráctiles derivados del endotelio vascular (endotelina-1 y productos de la ciclooxigenasa) y una disminución de los factores relajantes derivados del endotelio vascular (óxido nítrico, prostaciclina y factor polarizante derivado del endotelio)¹. De hecho, los pacientes diabéticos sin retinopatía tienen un flujo sanguíneo retiniano disminuido respecto a sujetos no diabéticos. Lo que puede contribuir a la oclusión vascular^{2,3}. Este fenómeno está casualmente relacionado con niveles de DAG altos y activación del PKC- β incrementada⁴. Sin embargo, a medida que se instaura la retinopatía y avanza hacia la neovascularización, el flujo sanguíneo retiniano se encuentra por encima de lo normal de forma proporcional al grado de retinopatía (predomina la vasodilatación). La causa principal de este fenómeno parece ser la hipoxia, ya que tras la panfotocoagulación se reduce el flujo sanguíneo retiniano³.

Un estudio reciente ha concluido que el riesgo de padecer edema macular está asociado a la rigidez arteriolar⁵. También entran en juego otras alteraciones del metabolismo retiniano y la hipertensión arterial. La fuerza hidrostática incrementada es transmitida a todo el lecho capilar y a las vénula poscapilares. Esta fuerza incrementa la trasudación de agua, iones y macromoléculas (lipídicas) a través de las paredes capilares, especialmente si las uniones estrechas están alteradas, dando lugar a la formación de edema macular. La presión hidrostática aumentada también contribuye a la dilatación y tortuosidad de las arteriolas y vénulas.

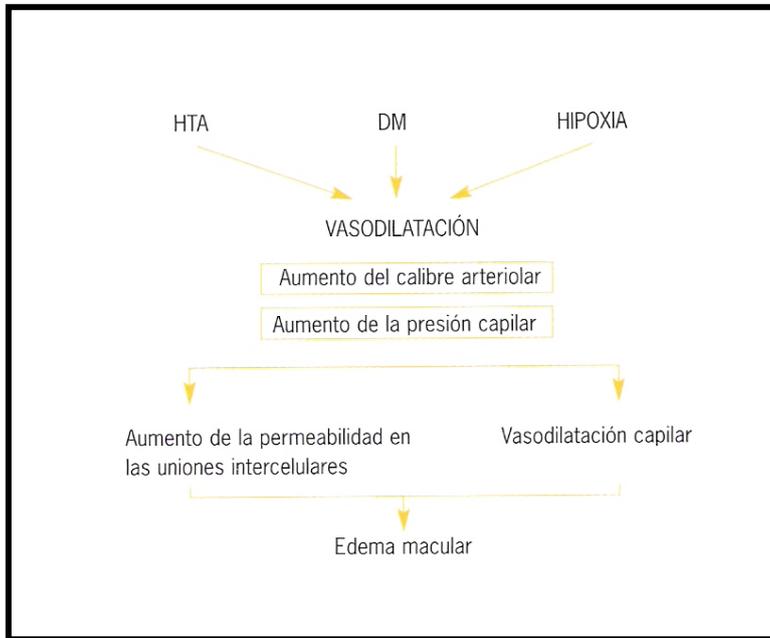


Figura 1

Por tanto, los factores que contribuyen a la formación del edema macular diabético son los que aumentan la presión hidrostática (hipertensión arterial, sobrecarga de fluidos) y disminuyen la presión oncótica (hypoalbuminemia, por ejemplo en la insuficiencia renal) según la ley de Starling⁶.

Diversos estudios también han mostrado anomalías en el flujo sanguíneo de la coriocapilar (recordemos que la retina externa recibe su nutrición de ella), de la arteria central de la retina y de la arteria oftálmica⁷.

II.2.2. CAMBIOS ENDOCRINOLÓGICOS: FACTORES DE CRECIMIENTO.

La diabetes induce cambios vasculares retinianos que conllevan la aparición de áreas de no perfusión capilar e isquemia retiniana. Estos cambios van a estimular en las células retinianas (células ganglionares, glía de Müller y astrocitos) la producción y secreción de factores de crecimiento, los cuales van a difundir por la retina y por el resto de estructuras oculares, uniéndose a receptores de alta afinidad de las células endoteliales e induciendo una serie de reacciones bioquímicas intracelulares que son transmitidas para el aumento de la permeabilidad y la replicación celular. El resultado es la aparición de neovasos en la retina. La regulación de la proliferación celular, una vez que la señal intracelular ha sido transmitida, implica a un gran número de moléculas distintas a los factores de crecimiento, tales como integrinas, angiostatinas, endostatinas y metaloproteinasas, que podrían constituir la base de nuevas opciones terapéuticas⁵.

Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

Se trata de una familia de proteínas, que incluye el factor de crecimiento placentario (PIGF), con una gran actividad vasopermeable y angiogénica, de las cuales la más estudiada es la VEGF-A. Además, existen tres tipos de receptores (VEGFR) con distinta afinidad.

En cuanto a la VEGF-A, existen cuatro formas diferentes en el humano: dos isoformas pequeñas (VEGF₁₂₁ y VEGF₁₆₅), que son difusibles, y dos isoformas más grandes (VEGF₁₈₉ y VEGF₂₀₆) unidas a matriz extracelular de la superficie de células tales como el epitelio pigmentario, pericitos, células endoteliales, células gliales, células

de Müller, células ganglionares y las membranas basales. El número hace referencia al número de aminoácidos que contiene la cadena y, por tanto, a la longitud de la misma.

El VEGF-A ejerce su función en las células endoteliales vía interacción con los receptores celulares Flt-1 (VEGFR-1) y Flt-1/KDR (VEGFR-2), ambos tirosina-cinasas. La interacción entre el VEGF y sus receptores inicia una señal de transducción que induce fosforilación de proteínas y desencadena sus efectos en las células endoteliales.

El VEGF es necesario y suficiente para inducir neovascularización en la retina y en el iris, así como para producir un gran aumento de la permeabilidad vascular retiniana⁸.

Este último efecto parece ser producido por la alteración a nivel de las proteínas de las zonas de unión, tales como la ocludina y la cadherina^{9,10}.

Aparecen concentraciones elevadas de VEGF en el vítreo y la retina de pacientes con retinopatía diabética, sobre todo en estadio proliferativo. Estos niveles aumentados parecen deberse sobre todo a la hipoxia¹³, pero también a altos niveles de glucosa, factores de crecimiento, estrés oxidativo y AGE¹⁴⁻¹⁶.

Actualmente, se ha observado que el VEGF puede ser también un factor importante en desarrollo de la RD no proliferativa, ya que se ha visto que existe un aumento de la respuesta al VEGF que induce las alteraciones vasculares características de este estadio¹⁷.

Asimismo, la proliferación e hipertrofia de las células endoteliales pueden ser inducida por VEGF-A¹⁸. Además, el VEGF puede intervenir en las alteraciones del flujo sanguíneo¹⁹ y en la leucostasis mediante inducción de expresión de ICAM-1²⁰.

Factor de crecimiento similar a la insulina (Insulina-like Growth Factor [IGF])

Dicho factor aumenta la capacidad proliferativa del endotelio vascular, disminuye la supervivencia de los pericitos e induce un aumento de la permeabilidad vascular²¹. Los niveles plasmáticos de IGF1 (es la cadena A de la insulina y es idéntico a la somatomedina) son mayores en pacientes con diabetes juvenil que en diabéticos adultos o en sujetos no diabéticos²². Estos niveles también se relacionan con la progresión de la retinopatía, siendo muy altos en retinopatías altamente progresivas²³.

Las concentraciones de IGF1 están elevadas en el vítreo de algunos pacientes diabéticos y en un 85% de los diabéticos con retinopatías avanzadas²⁴, frente a las concentraciones bajas o no detectables en sujetos no diabéticos. Todos estos datos sugieren que los niveles elevados de IGF favorecen la fase acelerada de deterioro de la RD y son responsables de los cambios proliferativos de dicha enfermedad.

Factor de crecimiento fibroblástico básico (Basic Fibroblast Growth Factor [bFGFb])

Por si sólo no es suficiente para inducir neovascularización retiniana. Sin embargo, estudios en ratones transgénicos han demostrado que tiene una acción

sinérgica potente con el VEGF²⁵. Tanto la diabetes como la hipoxia provocan daño celular que ocasiona la liberación de bFGF desde la matriz extracelular. Éste se une a su receptor de superficie, provocando la activación de la PKC y de la proteína cinasa activadora de la mitogénesis, que ocasionará un aumento de los receptores para el VEGF y para la mitogénesis.

Así, en situaciones donde existen escasos receptores para el VEGF, éste tendrá escasa actividad mitógena, aunque, por el contrario, el bFGF estimulará bajo estas condiciones un aumento de los receptores para VEGF que conllevará un aumento de la actividad de éste. Del mismo modo, el VEGF aumentará la trombina y el activador del plasminógeno, lo que provocará una liberación de bFGF desde la matriz extracelular, potenciándose la respuesta.

Aparecen niveles altos en vítreo en algunos de los pacientes con enfermedad proliferativa activa frente a los vítreos de pacientes con RD regresiva o no diabéticos²⁶, así como en aquellos con hemorragias persistentes de vítreo, comparados con los que presentaban un desprendimiento de retina traccional.

Factor transformador del crecimiento (Transforming Growth Factor [TGF])

El TGFb *in vivo* estimula la proliferación de células endoteliales de los capilares y favorece la neovascularización. También interviene en la fibrosis de las vítreo-retinopatías proliferativas, siendo las concentraciones de dicho factor unas tres veces

mayores en ojos con PVR moderada e intensa que en ojos con desprendimiento de retina no complicados²⁷.

Factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF)

Se trata de una glicoproteína que inicialmente se identificó en las células del EPR, y que ha sido posteriormente encontrado en la mayoría de tipos celulares retinianos. Es un factor inhibidor de la angiogénesis mediante la estimulación de la apoptosis de las células endoteliales. También se ha observado que puede inhibir el VEGF, el bFGF y otros factores angiogénicos *in vitro*, así como proteger las células nerviosas retinianas y reducir los efectos del estrés oxidativo²⁸.

Hormona de crecimiento y hormonas del embarazo

La asociación inicial entre la hormona del crecimiento (GH) y la retinopatía diabética viene de estudios en los que la ablación de la glándula pituitaria se asoció a la remisión de la retinopatía diabética. También se ha demostrado que la retinopatía diabética es tres veces menos prevalente en pacientes diabéticos tipo 1 que tienen deficiencia de GH. Además, en pacientes no diabéticos con déficit de GH tras terapia sustitutiva con GH, se ha descrito la aparición de una retinopatía similar a la retinopatía diabética²¹.

El uso de octeótrido (análogo de la somatostatina e inhibidor de la hormona de crecimiento) para el tratamiento de la retinopatía diabética parece disminuir la

necesidad de láser y la progresión de la retinopatía diabética tratada de modo convencional²⁹.

Por otra parte, el cambio hormonal del embarazo puede acelerar el curso de la RD. El empeoramiento es mayor si la retinopatía es más grave. Especialmente si es proliferativa. Después del parto la retinopatía puede mejorar, sobre todo si empeoró durante el embarazo.

Renina-angiotensina

Los fármacos inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), retardan la progresión de la retinopatía diabética no proliferativa y la neovascularización. Se ha demostrado que la ECA es producida localmente en el endotelio vascular y el epitelio pigmentario. Además, se ha comprobado que la expresión de ECA produce efectos adversos en el flujo retiniano y en la estructura vascular independientes de la presión sanguínea. Por otro lado, la angiotensina II estimula la formación de neovasos retinianos y el aumento de la permeabilidad vascular, vía potenciación de la acción de VEGF³⁰.

Existen otras moléculas como las metaloproteinasas de matriz, las interleucinas, la trombospondina, la endostatina, etc. que participan en los mecanismos etiopatogénicos de la retinopatía diabética³¹ y que están siendo investigadas.

II.2.3.LAS HIPÓTESIS BIOQUÍMICAS.

La vía de los polioles

En condiciones fisiológicas normales, la glucosa se metaboliza a glucosa-6-fosfato por la hexocinasa, y después es dirigida hacia la vía de la glicólisis o de las pentosas. En la diabetes, cuando la tasa de glucosa aumenta, la hexocinasa se satura y la glucosa en exceso es metabolizada por la vía de los polioles. Esta vía hace intervenir dos enzimas sucesivamente: la aldosa reductasa y el sorbitol deshidrogenasa. La aldosa reductasa, que sólo está activa con altas concentraciones de glucosa por su débil afinidad por ésta, reduce la glucosa a sorbitol. El donante del hidrógeno es la nicotinamina adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) que se oxida a NADP+.

Esta enzima ha sido bien estudiada, pues es regulada por la hiperosmolaridad³² y parece que su expresión esté aumentada en la diabetes^{33,34}. La segunda enzima de la vía de los polioles, la sorbitol deshidrogenada, oxida una pequeña parte del sorbitol en fructosa utilizando el NAD+ como cofactor.

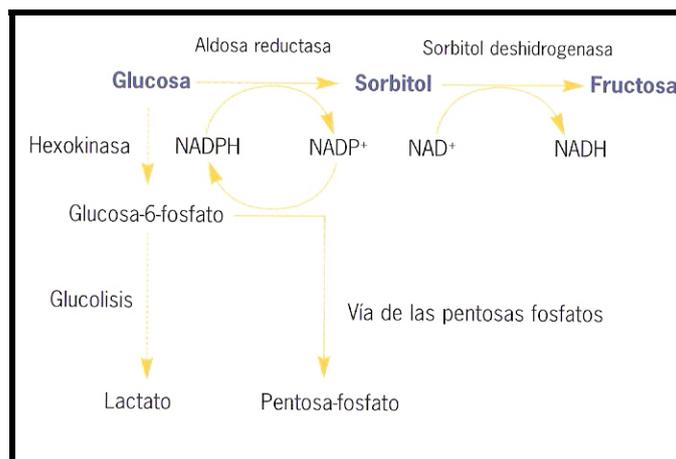


Figura 2

La metabolización de la glucosa en exceso por la vía de los polioles tiene dos consecuencias principales:

- Un estrés osmótico intracelular.
- Una alteración del potencial redox de las células.

Como el sorbitol formado atraviesa con dificultad las membranas, éste se acumula en la célula. La hiperosmolaridad celular resultante podría ser responsable de la depleción de otros osmolitos orgánicos como el mioinositol o la taurina. La depleción intracelular de mioinositol conlleva una disminución de la síntesis de fosfoinosídeos, teniendo consecuencias negativas, un aumento del calcio intracelular (que es inductor de la apoptosis), la activación de la PKC y la actividad alterada de la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+ + \text{ATPasa}$ ³⁵.

Pero la principal consecuencia de la activación de la vía de los polioles parece ser la modificación del potencial redox de las células. Así, la vía de los polioles

consume NADPH y del NAD⁺, en detrimento de otras reacciones que requieren igualmente estos cofactores. En particular, la glutatión reductasa, enzima fundamental para la regeneración del glutatión reducido, utiliza niveles elevados de NADPH. La disminución de reservas del NADPH para el ciclo redox del glutatión pueden aumentar el estrés oxidativo, y así se favorece la apoptosis celular contribuyendo en la patogénesis de la retinopatía. La vía de los polioles compite con otras reacciones que necesitan NADPH, como la síntesis de NO (Óxido Nítrico) por la NO sintetasa. Como ha sido demostrado, la producción de NO es deficiente en los pacientes diabéticos y este déficit se previene por la inhibición de la aldosa reductasa en las ratas diabéticas³⁶.

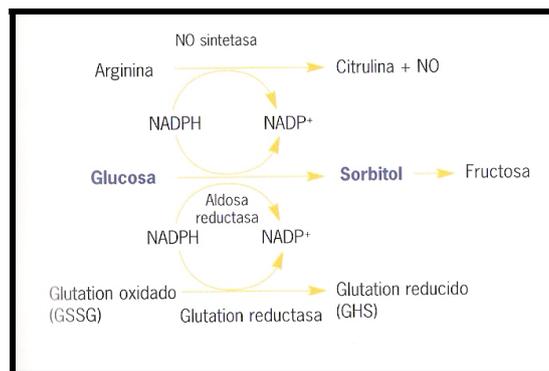


Figura 3

Numerosos trabajos han demostrado la presencia de la aldosa reductasa en cultivos de pericitos retinianos de diversas especies, incluido el hombre^{37,38}.

In vivo, el desarrollo y la gravedad de la retinopatía han sido correlacionados con el nivel de aldosa reductasa presente en el epitelio pigmentario retiniano³⁹, en los eritrocitos⁴⁰ y en las células mononucleares⁴¹.

Se han desarrollado numerosos inhibidores de la aldosa reductasa con la esperanza de reducir la aparición de las complicaciones en la diabetes. Los diferentes estudios realizados tanto en animales como en el hombre han dado resultados muy variables. En el hombre, tratamientos de tres años con epalrestat⁴² ó de seis meses con tolrestat⁴³ han demostrado ciertas mejorías en la clínica de la retinopatía diabética. Por el contrario, pacientes tratados durante tres años y medio con sorbinil no han obtenido mejoría de su retinopatía⁴⁴. Recientemente, se ha visto que el fidarestat puede reducir la permeabilidad vascular⁴⁵ y prevenir el estrés oxidativo y la sobreproducción de VEGF en retinas de ratas diabéticas⁴⁶. También se ha descrito hace pocos meses que el efecto de un inhibidor altamente selectivo de la aldosa reductasa (ARI-809) inhibe e incluso revierte los daños en la retina de ratas diabéticas⁴⁷.

Vía de la hexosamina.

Implica la vía de la metabolización de la glucosa en UDP-N-acetilglucosamina. La fructosa-6-fosfato formada a partir de la glucosa puede ser convertida en glucosamina-6-fosfato por la aminotransferasa, antes de ser transformada en UDP-N-acetilglucosamina. Se ha demostrado que esta enzima está presente en numerosos tejidos y células, y que la hiperglucemia conduce al aumento de UDP-N-acetilglucosamina en diferentes células, como las vasculares^{48,49}.

Este aumento parece tener dos consecuencias principales:

- La modificación de la glicosilación de glucoconjugados.
- La expresión de diferentes genes vía activación de factores de transcripción.

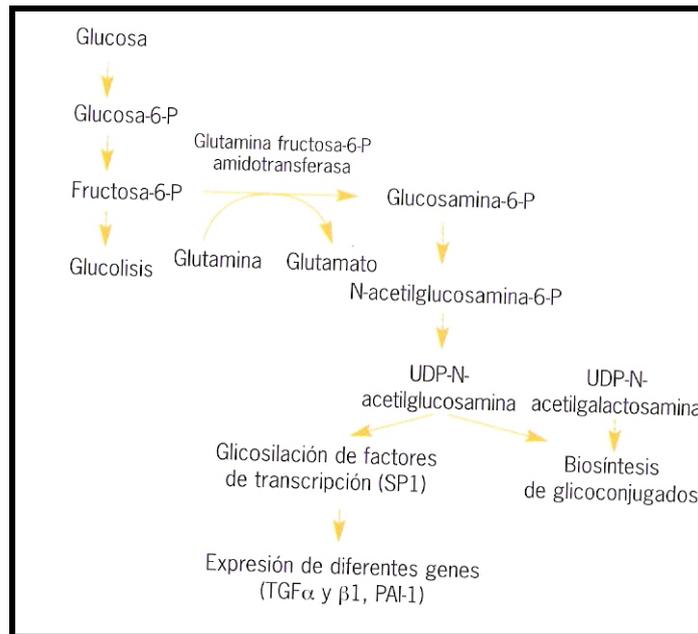


Figura 4

Así, la UDP-N-acetilglucosamina interviene en la biosíntesis de las glucoproteínas, y se ha demostrado que su aumento provoca un aumento de la cantidad de N-acetilglucosamina de esta glucoproteínas⁵⁰. Por otra parte, la UDP-N-acetilglucosamina puede transformarse fácilmente en UDP-N-acetilgalactosamina, que interviene en la síntesis de numerosos glicosfingolípidos. Se sabe que los glicoconjugados de superficie, que desempeñan un papel importante en las interacciones celulares, están muy alterados en la retinopatía diabética⁵¹. Además, se ha demostrado que el aumento de UDP-N-acetilgalactosamina provoca la glicosilación del factor de transcripción SP1, lo que permite la activación de genes como los del *Transforming Growth Factor (TGF)α* y *β1 Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1)*^{50,52,53}.

El TFG parece desempeñar un papel en la retinopatía diabética, controlando entre otras la síntesis de la matriz extracelular y la proliferación de las células

endoteliales. Además, su aumento parece asociado a la retinopatía en los pacientes diabéticos⁵⁴.

Por otro lado, la modificación de SP1 por la N-acetilglucosamina puede potencialmente regular otros genes y otros factores de transcripción.

La vía de la hexosamina abre por tanto amplias posibilidades en cuanto al descubrimiento de nuevos mecanismos en la patogénesis de la retinopatía diabética.

Productos finales de la glicación avanzada (Advanced Glycation Endproducts [AGE])

Formación de AGE.

Los AGE son el resultado de un conjunto de reacciones agrupadas bajo el término de glicosilación no enzimática. Un glúcido reductor como la glucosa puede reaccionar con los grupos aminos de las proteínas y formarse una base de Schiff, estabilizándose a continuación en producto de Amadori. Esta primera etapa es reversible y depende de la concentración de glucosa y proteínas.

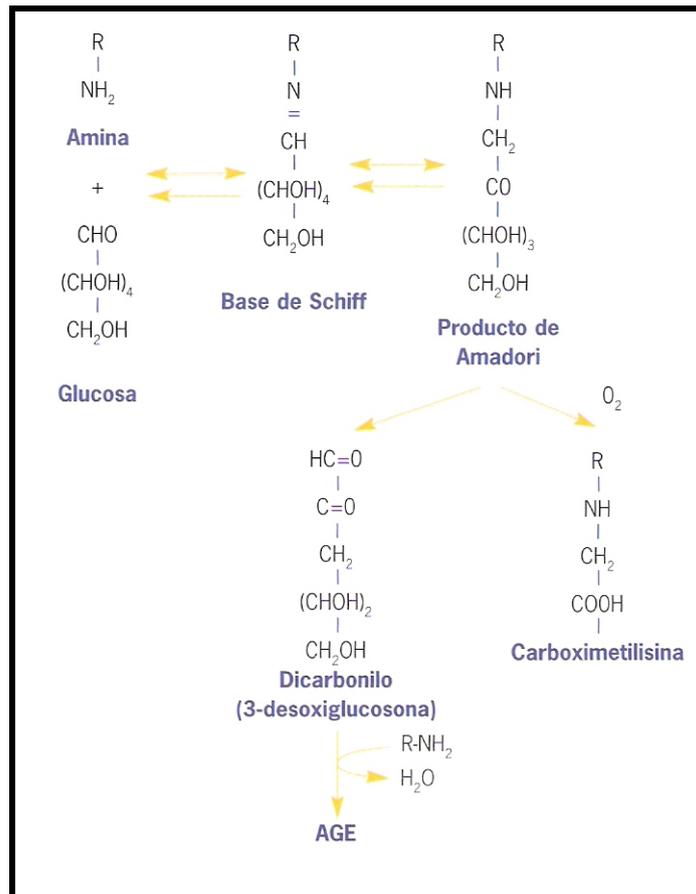


Figura 5

Un producto de Amadori muy conocido es la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), utilizada en los diabéticos como índice del control de la glucemia durante las seis semanas previas. Los productos de Amadori pueden:

- Experimentar una fragmentación oxidativa y formar productos llamados de glicoxidación como la carboximetilisina (CML).
- Reagregarse dando lugar a la formación de compuestos dicarbonilos como la 3-desoxiglucosona.

Los dicarbonilos, altamente reactivos, reaccionan con los grupos aminos de las proteínas de vida media larga para dar lugar al nacimiento de los AGE⁵⁵.

Los AGE también pueden generarse a partir de:

- La unión de dos productos de Amadori.
- La reacción de un dicarbonilo con un producto de Amadori.

La formación de los AGE es irreversible y se asocia a la producción de radicales libres. La glicosilación no enzimática tiene efectos en la estructura y función de las moléculas modificadas, principalmente de las proteínas, pero también de lípidos y ácidos nucleicos (entrecruzamiento). En la diabetes las moléculas más afectadas son las directamente expuestas a la glucosa sanguínea o de larga vida media como proteínas y células circulantes y las proteínas de la matriz extracelular. Por otro lado, los AGE pueden formarse en el interior de las células bien por unión de dicarbonilos e intermediarios de la vía glicolítica, o bien por un aumento del anión superóxido (radical libre) mitocondrial. También los AGE son capaces de unirse a receptores de membrana e inducir diferentes respuestas celulares.

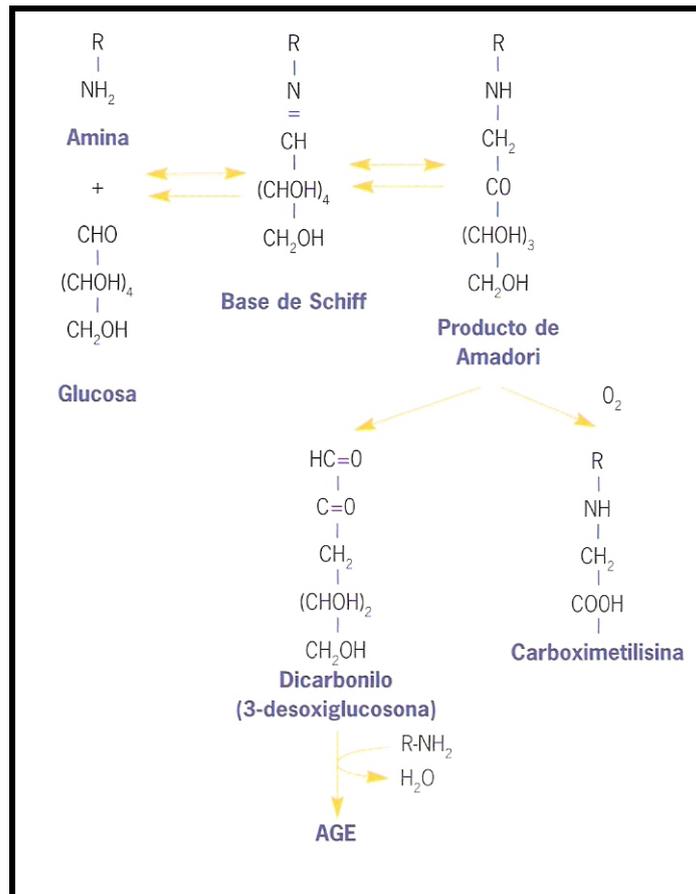


Figura 6

AGE y la retinopatía diabética

Numerosos trabajos sugieren la implicación de los AGE en la patogénesis de la retinopatía diabética. *In Vitro*, los AGE modifican la proliferación de dos tipos celulares presentes en los microvasos retinianos: inhiben en particular el crecimiento de los pericitos⁵⁶ e inducen la apoptosis de éstos⁵⁷. Por otra parte, los pericitos retinianos proliferan menos en la matriz glicada, mientras que las células endoteliales proliferan más⁵⁸.

Los AGE también son capaces de alterar la glicosilación enzimática de las proteínas⁵⁹ y la producción de prostaciclina⁶⁰ en las células endoteliales retinianas. Se

ha demostrado igualmente glicación de las proteínas intracelulares en los pericitos y las células endoteliales retinianas activadas en presencia de una concentración elevada de glucosa⁶¹.

In vivo, se ha puesto en evidencia un acúmulo de AGE a nivel de la membrana basal, de los pericitos y de las células endoteliales de las ratas diabéticas⁶². Más concretamente, estructuras como la carboximetilisina y los derivados imidazólicos se han encontrado aumentados en las retinas de las ratas diabéticas⁶³. Además, la inyección de AGE en ratas normales induce disfunciones de su barrera hematorretiniana, así como un aumento en la expresión de VEGF⁶⁴.

En el hombre, la tasa de AGE presentes en el suero, la córnea y el interior de los linfocitos T ha sido correlacionada positivamente con la gravedad de la retinopatía diabética⁶⁵⁻⁶⁷.

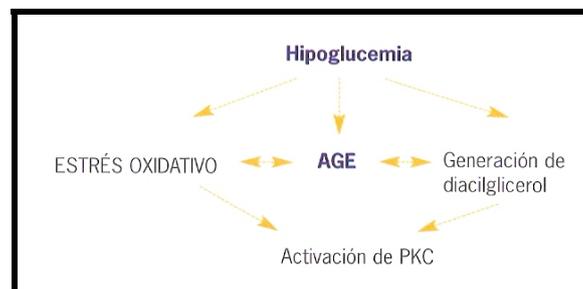
También se ha encontrado que los AGE tienen un efecto proangiogénico^{68,69}.

Los inhibidores de la glicación han sido recientemente desarrollados, siendo el más conocido la aminoguanidina. La aminoguanidina administrada a ratas diabéticas previene la desaparición de los pericitos y de la proliferación de las células endoteliales retinianas, y disminuye el número de capilares acelulares, de microaneurismas y de oclusiones vasculares⁷⁰. En un ensayo clínico multicéntrico, la administración de aminoguanidina en pacientes diabéticos enlenteció la progresión de la neuropatía y la retinopatía⁷¹.

Otro inhibidor es la piridoxamina, derivada de la vitamina B6, que impide la conversión de los productos de Amadori en AGE⁷². En ratas diabéticas es altamente efectivo en la reducción retiniana de la acumulación de AGE y también previene la alteración de la membrana basal y la pérdida de capilares⁷³.

Activación de la proteína cinasa C-β

Las proteínas cinasas son una familia de enzimas de membrana que funcionan como señales para una gran variedad de hormonas, neurotransmisores y citocinas. Entre las diferentes isoformas, la PKC β, II es la forma activa predominante en los tejidos durante la hiperglucemia⁷⁴, lo cual se debe al aumento de producción de DAG, de AGE y al exceso de estrés oxidativo⁷⁵.



Las consecuencias de la activación de la PKC son múltiples:

Activación de PKC

Aumenta:

- Síntesis de proteínas en membrana basal
- Activación de leucocitos
- Activación y proliferación de células endoteliales
- Permeabilidad vascular
- Contracción de células musculares lisas vasculares
- Activación de citocinas, TGF- β y VEG
- Estrés oxidativo

Se ha descrito una activación de la fosfolipasa A2 citosólica, lo que conlleva la liberación de ácido araquidónico, la formación de prostaglandina E2 y la inhibición de bombas Na⁺/K⁺ ATPasas⁷⁶. Además, la activación de la PKC por la glucosa es capaz de aumentar la proliferación celular, la producción de citocinas y de proteínas de la matriz extracelular⁷⁴, así como la contractilidad y la permeabilidad de los vasos^{77,78}. El estrés oxidativo no sólo es causa de activación de la PKC, sino también consecuencia: se han observado unos mecanismos de producción de radicales libres mediante la activación PKC dependiente de la NADPH oxidasa⁷⁹.

La implicación de la PKC en los mecanismos patogénicos de la retinopatía diabética se ha confirmado por trabajos que utilizan inhibidores de esta enzima. Así, la

administración oral de un inhibidor permite mejorar las anomalías hemodinámicas que existen en la retina de ratas diabéticas⁸⁰ y corregir el aumento de permeabilidad vascular inducida por inyección intravítrea de VEGF⁷⁷. Por tanto, la PKC, parece participar en la cascada responsable de los efectos del VEGF.

La inhibición específica de la PKC, es posible usando fármacos tales como el LY333531 (ruboxistaurina). Los estudios experimentales indican que este compuesto puede inhibir cambios patológicos de la retinopatía como el incremento de permeabilidad y la formación de neovasos. Los resultados del *PCK Inhibitor Diabetic Retinopathy Study* recientemente han mostrado que la administración oral de ruboxistaurina reduce la pérdida visual, la necesidad de tratamiento láser y la progresión del edema macular, asociándose también a un aumento en la mejoría visual en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa⁸¹.

El segundo inhibidor de la PKC, PKC412, ha demostrado ser efectivo en la reducción del edema macular y en la mejoría en la agudeza visual de pacientes diabéticos⁸².

El aumento del estrés oxidativo

El estrés oxidativo resulta de un desequilibrio entre la producción de radicales libres altamente reactivos y su destrucción por mecanismos de defensa antioxidante.



Figura 7

Los radicales libres pueden a su vez atacar diferentes moléculas como los lípidos, las proteínas o los ácidos nucleicos y causar daños celulares. Asimismo, pueden participar como mediadores intracelulares en concentraciones subtóxicas activando factores de transcripción. En la diabetes, se ha observado a la vez una disminución de las defensas antioxidantes y un aumento de la producción de radicales libres que causan un incremento de los marcadores del estrés oxidativo como los marcadores de la peroxidación lipídica.

**Aumento de producción de radicales libres en la diabetes y la retinopatía.
 Marcadores de estrés oxidativo en la diabetes y la retinopatía. Alteración de la defensas antioxidantes.**

La hiperglucemia puede inducir una producción incrementada de radicales libres por varios mecanismos:

1) *El exceso de glucosa altera el sistema transportador de electrones en el ciclo del ácido tricarboxílico (respiración mitocondrial), lo que da lugar a un exceso de producción de anión superóxido (radical libre) en la diabetes. Recientemente se ha postulado que este fenómeno desencadena por sí solo la activación de las cuatro vías etiopatogénicas anteriormente descritas (la vía de los polioles, la vía de la hexosamina, la generación de AGE y la activación de los PKC). Por tanto, hoy día el estrés oxidativo se considera como el primer paso en los mecanismos etiopatogénicos que conducen a las complicaciones en la diabetes*^{83,84}.

2) *Por otro lado, la glucosa puede ser auto oxidada mediante una reacción catalizada por metales de transición (durante la cual se producen aniones superóxido (O₂-α)⁸⁵. Estos son precursores del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y del radical hidroxilo (OH), muy reactivo, que puede dañar proteínas, lípidos o ácidos nucleicos.*

3) *El estrés oxidativo no sólo es desencadenante de las otras vías etiopatogénicas en las diabetes. Como se ha dicho anteriormente, se producen radicales libres como consecuencia de la activación de la vía de los polioles, de la activación de la PKC y de la acción de los AGE, con lo que se perpetúa el círculo vicioso.*

La producción de radicales libres en los sistemas biológicos es medible. El aumento del estrés oxidante en la diabetes ha sido demostrado principalmente por un aumento de los daños causados por los radicales libres sobre proteínas y lípidos. El principal marcador del aumento de radicales libres es el aumento de los productos de la peroxidación lipídica. Varios estudios han evidenciado el aumento de productos de la peroxidación lipídica en la diabetes como los TBARS (*Thiobarbituric Acid Reactive*

Substances) o los isoprostanos^{86,87}. El aumento de productos de peroxidación se ha correlacionado con la presencia de microangiopatías⁸⁸.

En la retina se ha evidenciado un aumento de TBARS en ratas diabéticas^{89,90}. En el fluido subretiniano y en el humor vítreo de pacientes diabéticos también se han encontrado niveles altos de marcadores del daño oxidativo⁹¹⁻⁹³.

En el hombre, los TBARS séricos se han encontrado significativamente aumentados en pacientes diabéticos que presentan retinopatía en relación a aquellos pacientes diabéticos sin ninguna complicación angiopática⁹⁴.

Paralelamente, se ha observado una disminución de las defensas antioxidantes en el curso de la diabetes. Así, se ha descrito una disminución de la capacidad antioxidante plasmática total (antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos) en los pacientes diabéticos tanto tipo I como tipo II^{95,96}. Asimismo, otro estudio ha demostrado la disminución de la Superóxido Dismutasa Cobre/Zinc-Dependiente (SOD Cu/Zn) en los individuos diabéticos no insulino-dependientes, así como una reducción de las tasas de vitaminas E y C⁹⁷.

La disminución de la actividad de las enzimas antioxidantes podría explicarse por la glicación como la descrita para la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa eritrocitarias⁹⁸⁻⁹⁹, la catalasa¹⁰⁰ y la glutatión reductasa¹⁰¹. Por el contrario, varios trabajos muestran un aumento de las enzimas antioxidantes como la catalasa o la glutatión peroxidasa en los pacientes diabéticos^{97,102} en ratas diabéticas¹⁰³ ó en células endoteliales incubadas en presencia de altas concentraciones de glucosa¹⁰⁴. Estos

resultados sugieren un mecanismo compensatorio de los tejidos frente a una producción elevada de radicales libres.

En la retina de los pacientes diabéticos también se evidencian modificaciones de las defensas antioxidantes, que se encuentran o bien disminuidas o bien aumentadas, probablemente por un mecanismo compensatorio. Así, en la retina de las ratas diabéticas se comprueba una disminución de las enzimas antioxidantes como la glutathion reductasa, la glutathion peroxidasa, la Superóxido Dismutasa Cobre/Zinc-Dependiente (SOD Cu/Zn) o catalasa^{90,105}. Por otra parte, un estudio realizado con pericitos aislados de pacientes humanos con diabetes durante un periodo prolongado demostró que los niveles de superóxido dismutasa y glutathion reductasa se encontraban reducidos¹⁰⁶.

Además, se ha correlacionado con la retinopatía diabética una disminución de los niveles séricos de vitamina C en el hombre⁹⁴.

Terapias antioxidantes en la retinopatía diabética

En resumen, es patente que existe estrés oxidante en la diabetes puesto en evidencia por un aumento de marcadores de peroxidación lipídica y una alteración de las defensas antioxidantes.

Estudios recientes que han utilizado antioxidantes, inducen a pensar que la corrección del estrés oxidante permite mejorar los efectos vasculares de la diabetes.

La administración oral a ratas diabéticas de *trolox*, un antioxidante, ha permitido la conservación parcial de sus pericitos retinianos¹⁰⁷. Por otro lado, la utilización de *ácido lipoico*, otro antioxidante, ha permitido mejorar la reactividad vascular y la morfología de los vasos de las ratas diabéticas¹⁰⁸, y prevenir un aumento de VEGF en sus retinas¹⁰⁹. Otro estudio mostró que la administración oral de una mezcla de antioxidantes (bien una dieta rica en vitamina C + vitamina E o bien un complejo vitamínico que contenía trolox + α -tocoferol + N-acetilcisteína + ácido ascórbico + β -caroteno + selenio) a ratas diabéticas un mínimo de 12 y un máximo de 18 meses permitió reducir a la mitad la pérdida de pericitos y el número de capilares acelulares¹¹⁰. Se ha evidenciado también la inhibición de estos cambios en ratas diabéticas sometidas a suplementación con vitamina C y E¹¹¹.

En humanos cabe destacar los resultados de un estudio reciente en que se siguió a un grupo de pacientes diabéticos con retinopatía no proliferativa durante cinco años (n = 220). Un subgrupo (n = 112) fue suplementado con un complejo antioxidante multivitamínico, y otro no fue suplementado (n = 108). La suplementación con antioxidantes se reflejó en el mantenimiento y mejoría del estado antioxidante y el descenso paralelo de la actividad prooxidativa en plasma. Además, en el subgrupo suplementado no se observó progresión clínica en la retinopatía, a diferencia del grupo no suplementado, en que se evidenció un empeoramiento¹¹².

Como ya se ha mencionado, el flujo sanguíneo retiniano decrece en la diabetes temprana, y esto en parte es consecuencia de una disminución de la síntesis endotelial de NO, una elevación de niveles de DAG y un incremento en la activación de la PKC- β retiniano. El tratamiento con vitamina C mejora la vasodilatación derivada del endotelio

en pacientes diabéticos¹¹³. El tratamiento con vitamina E de ratas diabéticas reduce los niveles retinianos de DAG, normaliza la activación de la PKC-β retiniana, normaliza el flujo sanguíneo retiniano¹¹⁴ y restaura la relajación aórtica dependiente del endotelio mediada por óxido nítrico¹¹⁵ a pesar de la elevación mantenida de la hiperglucemia. En pacientes diabéticos que no tenían retinopatía, o ésta era mínima, la administración de altas dosis de vitamina E durante cuatro meses normalizó el flujo sanguíneo retiniano a pesar de que el control de la glucemia permaneció sin cambios¹¹⁶. La vitamina E, además de reducir la cantidad de radicales libres, inhibe la PKC directamente, con lo que su acción puede ser dual a nivel de ambas vías¹¹⁷, que por otra parte están muy interrelacionadas.

Por todo lo dicho, es recomendable un aporte adecuado de antioxidantes en los pacientes diabéticos para disminuir los riesgos de progresión de la retinopatía.

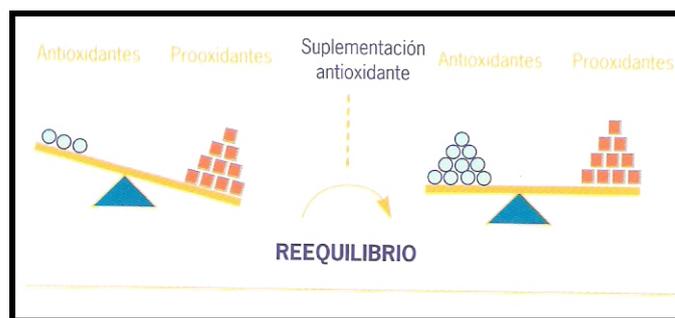


Figura 8

II.3. LESIONES BÁSICAS.

Las lesiones de la retinopatía diabética y del edema macular no son específicas, pero sí lo es la distribución de las mismas y el curso natural de la enfermedad.

RETINOPATÍA DIABÉTICA NO PROLIFERATIVA

En la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) los cambios patológicos son intrarretinianos. En general, progresa lentamente hacia retinopatía proliferativa, pero en ocasiones lo hace de forma muy rápida. La pérdida visual es rara si no desarrolla maculopatía. Sus manifestaciones son algunas de las siguientes: microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exudados duros y blandos, anomalías en la zona avascular foveal (ZAF) y edema macular. La presencia de anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR), arrosariamiento venoso y múltiples hemorragias puntiformes se consideran ahora signos de retinopatía diabética no proliferativa moderada o grave. Esta constelación de hallazgos clínicos (denominada anteriormente retinopatía preproliferativa) señala la posibilidad de progresión a retinopatía proliferativa.

<i>LESIONES BÁSICAS</i>	<i>SIGNOS RDNP MODERADA ó GRAVE</i>
Microaneurismas	AMIR
Hemorragias intrarretinianas	Arrosariamiento venoso
Exudados duros	Múltiples Hemorragias puntiformes
Exudados blandos	
Anomalías ZAF	

Tabla 1

Microaneurismas

Son los primeros signos oftalmoscópicos de la retinopatía diabética. Clínicamente se observan como puntos rojos, redondos, con bordes lisos bien definidos, los de mayor tamaño presentan un reflejo luminoso central. Son de tamaño variable, pero los menores de 15 μ de diámetro no son visibles a la exploración clínica, aunque pueden apreciarse en la angiografía fluoresceínica. Su diámetro máximo se ha fijado en 125 μ (aproximadamente el diámetro de una vena temporal cuando cruza el nervio óptico)¹¹⁸. Las formaciones rojas mayores de dicho tamaño deben considerarse hemorragias, excepto cuando tengan una forma típica de microaneurisma.

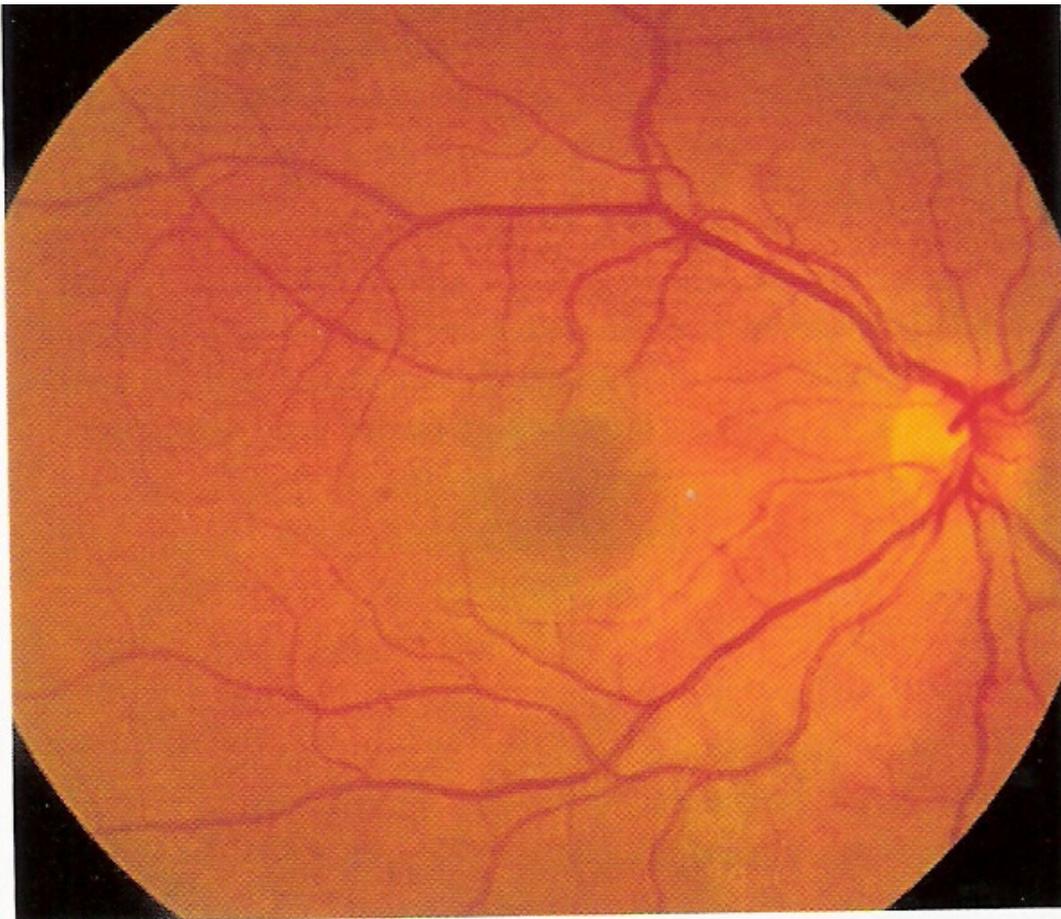


Figura 9

Los microaneurismas se forman en los capilares venosos y con menor frecuencia en los arteriales¹¹⁹ adyacentes a las áreas sin perfusión, agrupados alrededor de zonas de exudados blandos.

Suelen aparecer primero en el área macular, pero se localizan en todo el polo posterior, especialmente en el lado temporal de la mácula. En la región macular, las áreas sin perfusión muy pequeñas sólo se visualizan en angiogramas de alta calidad como espacios intercapilares ensanchados. Los microaneurismas aislados pueden observarse en cualquier parte del fondo de ojo incluso sin mala perfusión demostrable.

Histológicamente, los microaneurismas son dilataciones saculares adelgazadas de las paredes capilares con proliferación de células endoteliales. Se sitúan a cualquier nivel del espesor retiniano entre las redes capilares superficial y profunda. Algunos tienen depósitos hialinos PAS+ en su pared. En las paredes de los capilares retinianos normales la relación entre pericitos y células endoteliales es 1:1. En las porciones capilares adyacentes a los microaneurismas, los pericitos son anormales o desaparecen y en ocasiones desaparecen tanto las células endoteliales como los pericitos, dando lugar a los vasos fantasmas que pueden representar capilares ocluidos.

Los microaneurismas no son patognomónicos de la diabetes, pues aparecen en varias enfermedades oculares. El número de microaneurismas es muy variable (de unidades a cientos) y se relaciona con la gravedad de la retinopatía. En diabéticos adultos la presencia de uno o dos microaneurismas aislados en un solo ojo no debe considerarse con específico de retinopatía diabética, pero si los microaneurismas aparecen en ambos ojos o son numerosos en un solo ojo (cuatro o más), probablemente

se deban a la diabetes y cabe esperar progresión a retinopatía no proliferativa más grave¹²⁰. En la diabetes juvenil es inusual observar microaneurismas en el momento de establecer el diagnóstico y en los tres años siguientes, pero aparecen en un 55% de los pacientes con más de 10 años de diabetes. En diabetes de instauración adulta los microaneurismas están a menudo presentes al establecer el diagnóstico y aparecen en un 69% de los pacientes con más de 10 años de evolución de su diabetes¹²¹.

Los microaneurismas son las lesiones más precoces y más comunes visibles en la retinopatía diabética. La determinación del número de microaneurismas permite diagnosticar la retinopatía diabética temprana y la comparación con fotografías estándar, sirve para evaluar la progresión de la retinopatía diabética.

El número de microaneurismas aumenta de forma gradual al progresar la enfermedad, excepto cuando se producen grandes áreas sin perfusión. Los microaneurismas crecen y luego pueden desaparecer o tomar diversos aspectos (rosado o rojo con un grueso borde blando e incluso blanquecino). El cambio de color se produce por hialinización o engrosamiento de su pared o por oclusión parcial o total de microaneurisma. La media de desaparición de microaneurismas se ha estimado en un 3,3% por mes¹²². Algunos desaparecen por hialinización completa de su luz o por oclusión del capilar donde están situados, lo que puede representar un progreso de la enfermedad.

Los microaneurismas se rellenan de fluoresceína en la fase capilar o venosa precoz. La angiografía permite:

- Detectar algunos microaneurismas no visibles con oftalmoscopio. Oftalmoscópicamente sólo se observa una parte de los microaneurismas, pues los más pequeños y algunos parcialmente ocluidos sólo se aprecian con angiografía.

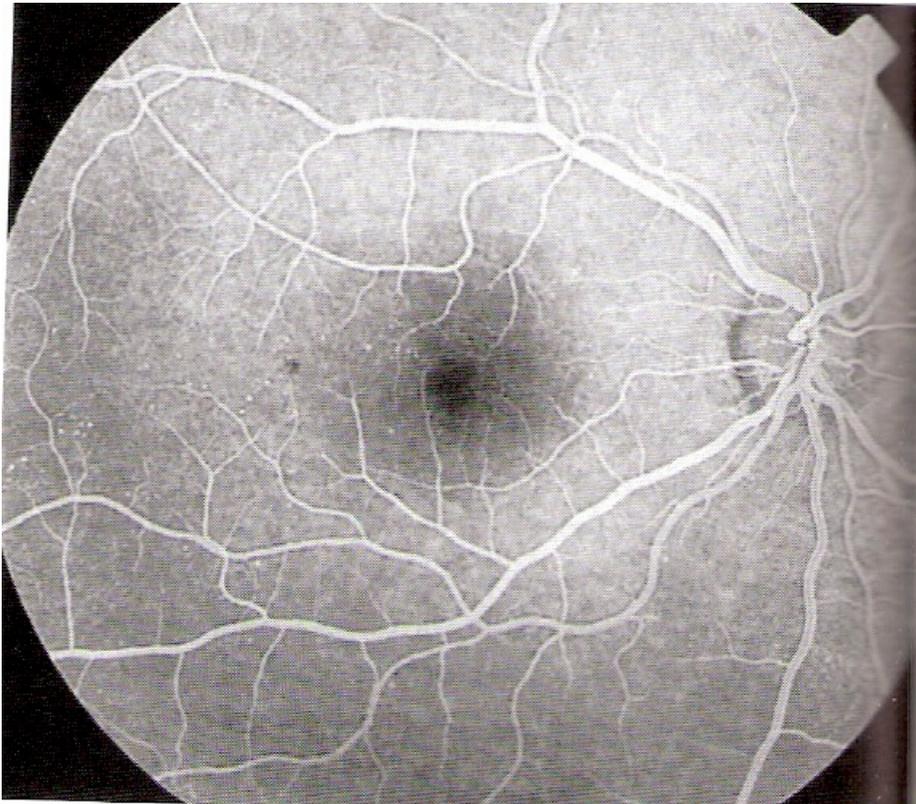


Figura 10

- Diferenciar microaneurismas de microhemorragias. Los microaneurismas se observan como puntos hiperfluorescentes que destacan claramente en el fondo de ojo. Las hemorragias, por el contrario, bloquean la fluorescencia y

aparecen como manchas oscuras (efecto pantalla). A veces es difícil diferenciarlos de pequeñas hemorragias.

- Determinar la calidad de la pared de los microaneurismas. Los microaneurismas de permeabilidad normal permanecen del mismo tamaño y con bordes precisos durante la angiografía. Los microaneurismas con paredes hiperpermeables presentan fugas de fluoresceína y sus bordes se hacen imprecisos al progresar el angiograma.

Los microaneurismas son importantes en la retinopatía diabética, ya que:

- Son la primera alteración vascular visible oftalmoscópicamente.
- Pueden causar edema de retina. Los microaneurismas tienen permeabilidad anormal para la fluoresceína, glóbulos rojos y lipoproteínas¹²³. Por sí mismos no amenazan la visión, pero son la principal fuente de edema macular y favorecen la presencia de exudados duros y hemorragias intrarretinianas.
- En fases precoces de la retinopatía diabética, el aumento o disminución del número de los mismos pueden indicar el progreso o regreso de la enfermedad¹²⁴.
- Su gravedad (número y localización) se relaciona con la gravedad de la retinopatía diabética.

- La variación del número de microaneurismas, permite evaluar el efecto del tratamiento en el progreso de la retinopatía precoz¹²⁵⁻¹²⁷.

Existen dos hipótesis principales sobre la formación de microaneurismas: 1) la pérdida de pericitos debilitaría la pared capilar, facilitando la dilatación sacular, y 2) los microaneurismas presentan una respuesta celular proliferativa frente a la isquemia retiniana focal. Su desarrollo se iniciaría por estimulación de un factor vasogénico o por disminución del factor transformador del crecimiento β . Esta hipótesis se basa en la observación de que los microaneurismas aparecen preferentemente alrededor de pequeñas áreas sin perfusión capilar. La ligera isquemia focal ocasionada en dichas áreas, sería capaz de estimular la formación de microaneurismas, pero no ser suficiente para provocar una neovascularización.

Hemorragias intrarretinianas

Se producen por ruptura de microaneurismas, capilares o vénulas. Su forma depende de su localización dentro de las capas de la retina. Se adaptan a la forma del espacio extracelular. Se dividen en profundas y superficiales.

Profundas. Son más frecuentes y más características de la diabetes que las superficiales. Suelen ser rojas, pequeñas (menos de 1/3 diámetro de disco) y redondeadas pero de bordes irregulares. Se localizan en las fibras nerviosas de la retina

y generalmente presentan unas pequeñas estrías lineales paralelas determinadas por la orientación de las fibras nerviosas que se dirigen al nervio óptico. Se localizan normalmente en el polo posterior, pero pueden aparecer en cualquier parte del fondo de ojo, incluida la periferia retiniana. Las “*hemorragias en llama*” se asocian a otros problemas vasculares (hipertensión, oclusiones venosas, sarcoidosis), aunque pueden también ocurrir en la diabetes. Tanto las hemorragias superficiales como las profundas pueden reabsorberse y desaparecen en cuestión de semanas o meses sin dejar secuelas, pero con frecuencia aparecen nuevas hemorragias en zonas adyacentes y el aspecto del fondo de ojo es similar al observado previamente.



Figura 11

En angiografía con fluoresceína las hemorragias bloquean completamente la fluorescencia del fondo (efecto pantalla) y se ven como zonas oscuras (hipofluorescentes).

La cantidad de hemorragias retinianas suele aumentar al progresar la retinopatía. La gravedad de los microaneurismas y hemorragias retinianas (ma/H) y número de cuadrantes afectados por las mismas puede determinar el nivel de la retinopatía diabética no proliferativa. La presencia de Ma/H leves en 1-4 cuadrantes indica una RNDP leve. La existencia de Ma/H moderadas en 1-4 cuadrantes o graves en menos de cuatro (1-3) cuadrantes indican RNDP moderada. La presencia de Ma/H graves en cuatro cuadrantes indican una RNDP grave.

La gravedad de las hemorragias y el número de cuadrantes © afectados por las mismas puede determinar el nivel de la retinopatía diabética			
Microaneurimas/ Hemorragias			

	Leves	Moderadas	Graves
RNDP			
Leve	1-4C		
Moderada		1-4C	1-3C
Grave			4C

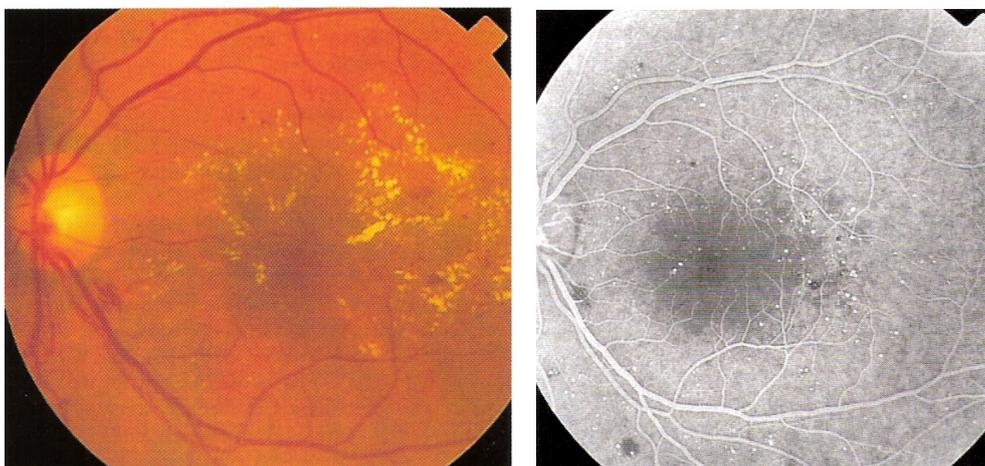
Tabla 2

La gravedad de la retinopatía aumenta cuando estas lesiones (Ma/H) se asocian con otras lesiones del fondo de ojo.

Exudados duros.

Al examen clínico aparecen como depósitos blancos o blanco amarillentos (color de cera) con límites irregulares pero precisos. Son de tamaño variable, que van desde formaciones puntiformes hasta grandes placas confluentes.

Se localizan en cualquier parte de la retina, pero tienen predilección por la mácula. Se ven aislados o agrupados en forma de estrella, anillo (parcial o completo) o placas compactas. Cuando se disponen en forma de anillo, los vasos o microaneurismas anormales a partir de los cuales se originan suelen situarse en el centro y los exudados duros en el límite de la zona edematosa. A nivel macular se asocian estrechamente con el engrosamiento retiniano y a veces se disponen en forma de estrella debido a la especial configuración de la plexiforme externa (capa de Henle) a dicho nivel.



Los exudados duros se diagnostican oftalmoscópicamente y se observan con facilidad en las imágenes en color y en las tomadas con filtro verde, pero no se valoran bien con la angiografía, ya que los pequeños no se visualizan y solamente los mayores se ven como zonas de hipofluorescencia relativa debajo de los vasos sanguíneos retinianos. Sin embargo, la angiografía con fluoresceína es de gran valor para identificar las fuentes del edema macular y los exudados duros. En general, existe una relación de proximidad entre las fuentes del edema y los exudados duros, pero en ocasiones las fuentes están alejadas del lugar donde se acumulan dichos exudados.

Los exudados duros varían con el tiempo y pueden persistir meses e incluso años. Pueden ser reabsorbidos gradualmente de forma espontánea o después de tratamiento con láser, fagocitados por macrófagos y eliminados por los capilares menos dañados. Ocasionalmente, estos depósitos se hacen permanentes y se organizan en placas duras hasta formar una cicatriz compacta¹²⁸. Después de una fotocoagulación macular apropiada, los exudados duros cambian de aspecto y muchas veces desaparecen en unos meses. Con gran frecuencia se compensa el edema macular y la visión se estabiliza o mejora. No obstante, la desaparición de exudados no siempre supone una buena recuperación visual, pues como consecuencia de la enfermedad o del tratamiento pueden producirse lesiones irreversibles en los fotorreceptores u otras células de la retina.

Se ha demostrado por histoquímica que los exudados duros son depósitos extracelulares de lípidos y lipoproteínas séricas, escapadas principalmente a través de la pared lesionada de los microaneurismas y también de algunos vasos sanguíneos con permeabilidad anormalmente aumentada¹²⁹. Usualmente se sitúan en la capa plexiforme

externa de la retina, pero pueden ser más superficiales o incluso ocupar el espacio subretiniano donde pueden provocar degeneración de los fotorreceptores.

La cantidad y la localización de exudados duros se asocian con la gravedad del edema macular, pero existe muy poca o ninguna relación entre la gravedad de los exudados duros y el riesgo de progresión a retinopatía diabética proliferativa¹³⁰. Por ello los exudados duros se incluyen en la RDNP leve.

Exudados blandos (depósitos algodinosos).

Oftalmoscópicamente son formaciones redondeadas u ovals, blanco amarillentas, de bordes imprecisos y localizadas superficialmente en la capa de fibras nerviosas de la retina. Suelen mostrar estriaciones paralelas a dichas fibras. Son de tamaño variables (1/5 a 1/2 diámetro de disco) y generalmente mayores que los exudados duros. Los exudados blandos se observan con más frecuencia cerca del nervio óptico, donde los axones son más numerosos, ya que en realidad no son verdaderos exudados, sino infartos isquémicos focales de la capa de fibras nerviosas. Los exudados blandos pequeños en otras localizaciones son ligeramente grisáceos y pasan fácilmente desapercibidos.

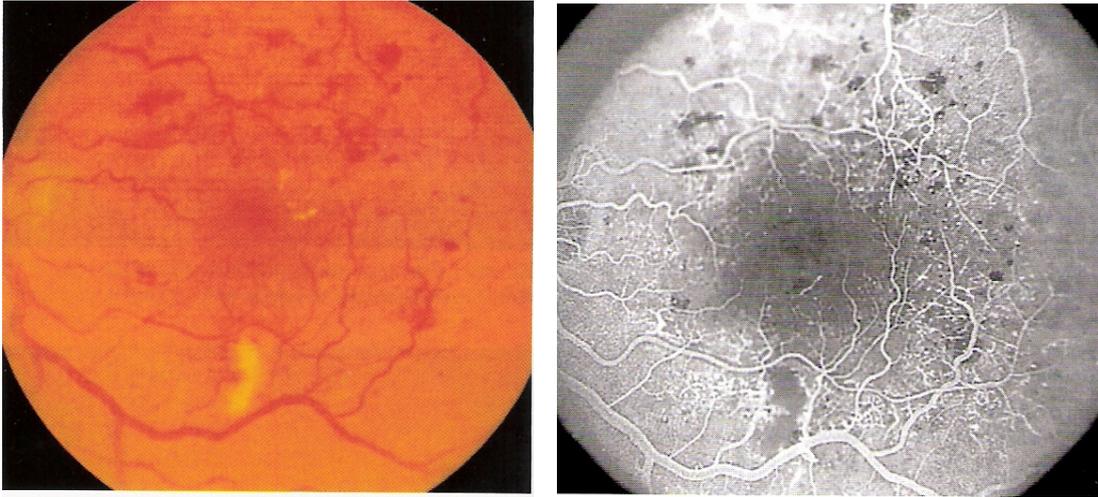


Figura 12

En angiografía con fluoresceína los exudados blandos corresponden a áreas sin perfusión capilar, generalmente rodeadas de capilares dilatados y microaneurismas, de los que pueden darse fugas gradualmente. Los exudados blandos generalmente persisten durante semanas o meses y finalmente pueden resolverse sin dejar huella en la exploración oftalmoscópica, pero en la angiográfica persiste la no perfusión capilar.

Histológicamente, los exudados blandos son en realidad microinfartos de la capa de fibras nerviosas producidos por oclusión brusca de las arteriolas precapilares.

Por tanto, el término exudado es incorrecto patogénicamente, pero se ha implantado y aceptado desde hace muchos años. Su centro grisáceo representa el área de infarto isquémico focal en la capa de fibras del nervio óptico con acúmulo de detritus axoplásmicos en el sitio de la isquemia. Las partes capilares distales a la oclusión pierden las células endoteliales y los pericitos.

Los exudados blandos se denominan también “depósitos algodonosos” por su apariencia y color.

Los exudados blandos persisten semanas o meses. Al desaparecer, la retina puede tomar un aspecto normal, pero la angiografía muestra en el lugar correspondiente un área sin perfusión capilar, usualmente rodeada por capilares dilatados y microaneurismas que presentan fugas de fluoresceína. La presencia de dichas áreas sin perfusión se consideró un signo de progresión inminente a retinopatía proliferativa. Sin embargo, respecto a los otros signos de isquemia retiniana presentes en la RDNP (cambios venosos, AMIR, hemorragias) los exudados blandos son de aparición más precoz pero predicen menos el desarrollo de retinopatía proliferativa¹³¹.

La incidencia de exudados blandos en diabéticos se ha informado gracias al análisis de 561 pacientes^{132,133}. En ocasiones un exudado blando es la lesión inicial e incluso la única de la retinopatía diabética. La incidencia de exudados blandos aumenta con el incremento del número total de otras lesiones diabéticas. La incidencia de exudados blandos es del 23% en ojos con menos de 10 lesiones, del 77% en ojos con 10-30 lesiones y del 83% en ojos con numerosas lesiones no proliferativas. En general, el número de exudados blandos aumenta con la progresión de la enfermedad, pero disminuye cuando aparecen grandes áreas sin perfusión y arrosamiento venosos. Los exudados blandos aparecen en la mayoría de ojos con retinopatía diabética proliferativa precoz, pero su incidencia disminuye un 50% en ojos con proliferaciones fibrosas y son excepcionales en ojos con retinopatía diabética proliferativa avanzada con desprendimiento traccional de retina.

Los exudados blandos pueden también aparecer en la retinopatía hipertensiva e hipotensiva, en enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso), en el SIDA, en la

enfermedad de Purtscher, en la retinopatía por radiación y en la retinopatía por interferón, entre otras. Por tanto, todas estas posibles enfermedades deberían ser descartadas antes de llegar al diagnóstico de retinopatía diabética por la presencia de un solo exudado blando.

Histológicamente los exudados blandos son áreas de infarto isquémico de la capa de fibras del nervio producidas por oclusión de las arteriolas terminales. Contienen detritus axoplásmicos acumulados. Los cuerpos citoplasmáticos son las fibras nerviosas segmentadas. Los capilares distales a la oclusión pierden sus células endoteliales y pericitos.

En algunos estudios, la presencia de exudados blandos se consideró especialmente predictiva para el desarrollo de retinopatía proliferativa¹³⁴⁻¹³⁵. En el protocolo del *Diabetic Retinopathy Study (DRS)* de 1981 la presencia de uno o más exudados blandos asociados a microaneurismas y hemorragias se consideró como retinopatía diabética moderada. Sin embargo, en análisis posteriores realizados por dicho grupo de estudio los exudados blandos se correlacionaron débilmente con el desarrollo de la retinopatía diabética proliferativa a los cinco años y se incluyeron en la RDNP leve si no se acompañaban de otros signos de isquemia grave¹³⁶. Por tanto, la presencia de un solo exudado blando debe ser considerada como un hallazgo inicial de la retinopatía diabética (equivalente a la presencia exclusiva de microaneurismas) y la presencia de unos pocos exudados blandos asociados a microaneurismas y hemorragias se considera ahora como retinopatía diabética no proliferativa leve¹³⁶.

Anormalidades vasculares retinianas

Las anomalías vasculares se asocian con amplias áreas sin perfusión capilar e isquemia retiniana. Entre las múltiples anomalías vasculares observadas en la retinopatía diabética, el arrosariamiento venoso es el cambio vascular más importante en la clasificación de la retinopatía diabética.

Arrosariamiento venoso

El término arrosariamiento venoso (Av) se emplea para referirse a las vénulas retinianas de calibre irregular con zonas sucesivas de dilatación y estenosis, tomando una apariencia característica en forma de salchicha o de rosario. La dilatación venosa generalizada, probablemente ocasionada por aumento del flujo retiniano, es uno de los primeros cambios demostrables en la retina diabética, pero clínicamente es difícil de detectar y de valorar de forma consistente. Después de sufrir una dilatación generalizada, las vénulas pueden también presentar estrechamientos focales y calibre irregular con aspecto arrosariado (Av). La pared de la vena suele estar adelgazada en la zona dilatada.

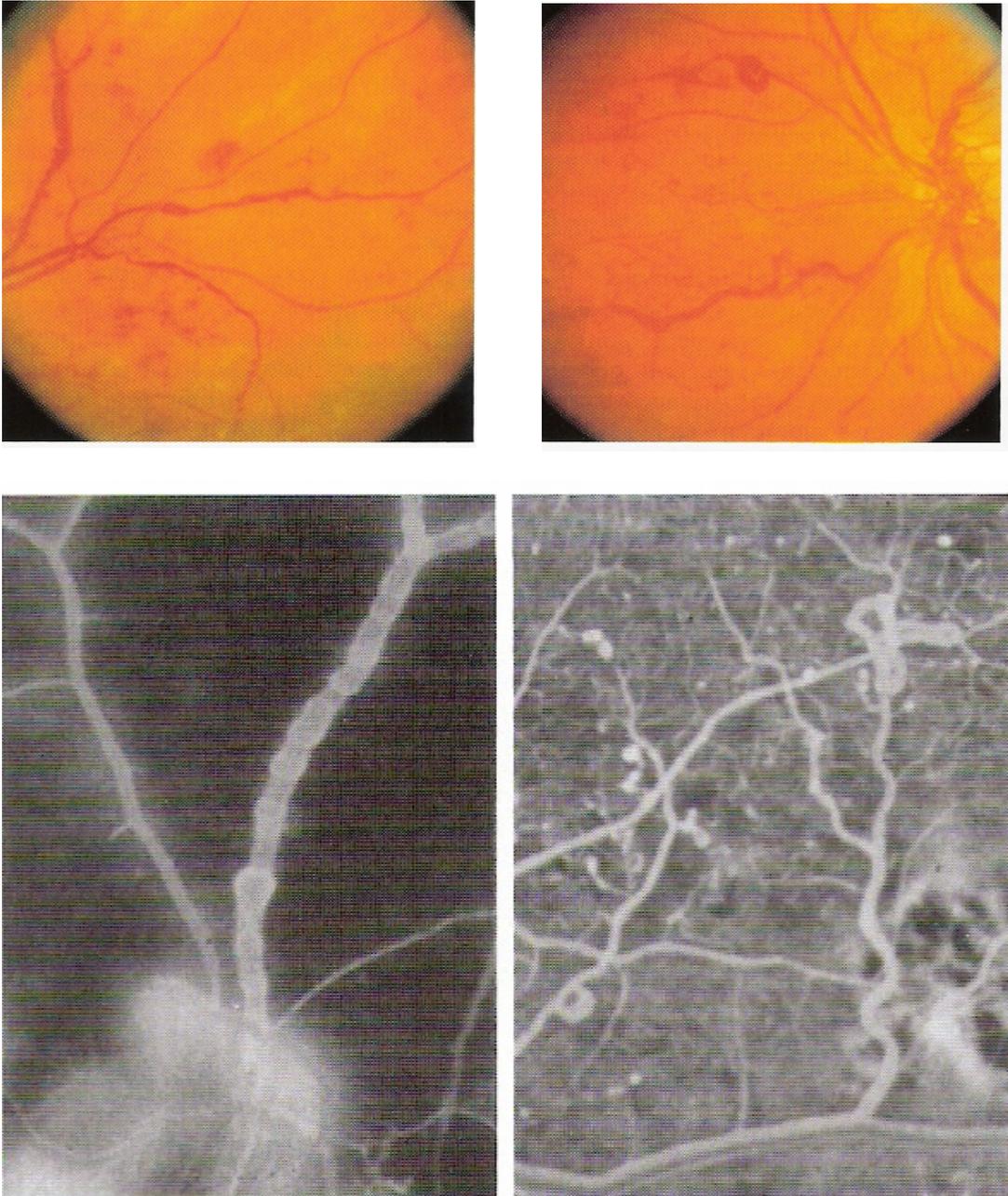


Figura 13

El Av puede ser reconocido por examen oftalmoscópico o en fotografías del fondo de ojo. El arrosamiento es más frecuente que el encurvamiento venoso y se asocia con una alta probabilidad de progresión a retinopatía proliferativa. En la angiografía con fluoresceína las venas con Av no suelen presentar fugas de fluoresceína, aunque en algunas ocasiones se tiñe su pared con dicho colorante.

El número de cuadrantes afectado por el Av puede determinar el nivel de la RDNP. La presencia de Av en un cuadrante se asocia con RDNP moderada, pero si afecta a 2-3 cuadrantes indica RDNP grave y si aparece en 4 cuadrantes una RDNP muy grave.

El número de cuadrantes afectados por el arrosamiento venoso (AV) puede determinar el nivel de la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP)	
Nº de cuadrantes de AV	
RDNP	
Leve	-
Moderada	1
Grave	2-3
Muy grave	4

Tabla 3

La gravedad de la retinopatía aumenta si el Av se asocia con otras lesiones como AMIR extensa o Ma/H graves.

Otras anomalías vasculares retinianas.

En la retinopatía diabética existen otras muchas anomalías vasculares venosas y arteriolas, algunas de ellas de aspecto muy llamativo, pero generalmente con poco valor para predecir la progresión de la retinopatía diabética.

Venosas

Existen diversas anomalías venosas. La *reduplicación venosa* se produce por dilatación de un canal preexistente o por proliferación de un nuevo canal adyacente y de calibre similar a la vena afectada. Un *asa venosa* es una desviación brusca y curvada en el trayecto de una vena, frecuentemente de forma similar al símbolo omega. El *envainamiento venoso* se observa en forma de líneas blancas a uno o ambos lados de la columna sanguínea venosa. En los casos avanzados se produce una opacificación completa de la pared venosa (hilo de plata). *Los exudados perivenosos* son exudados duros situados justo a un lado o a ambos de las venas retinianas simulando envainamientos venosos.

Arteriales

Las arteriolas se estrechan y en casos avanzados se envainan y semejan oclusiones de rama.

El *estrechamiento arteriolar* es una disminución localizada y generalmente irregular del calibre arteriolar, difícil de evaluar de una forma reproducible, por lo que no se emplea como criterio de clasificación. En el *envainamiento arteriolar*, las paredes de las arteriolas son parcial o totalmente opacas. En el primer caso, las paredes arteriolas se ven rodeadas de unas líneas blancas a uno o ambos lados de la columna

sanguínea. Cuando el proceso avanza toda la arteriola se hace opaca y no se visualiza sangre en su interior.

Sólo las anomalías arteriolas graves tienen algún valor para predecir el progreso de la retinopatía diabética a niveles más graves. Los cruces arteriovenosos no son típicos de la retinopatía diabética y se relacionan más bien con la hipertensión.

Anormalidades microvasculares intrarretinianas

Son alteraciones patológicas de la red capilar en forma de segmentos vasculares intrarretinianos dilatados y tortuosos.

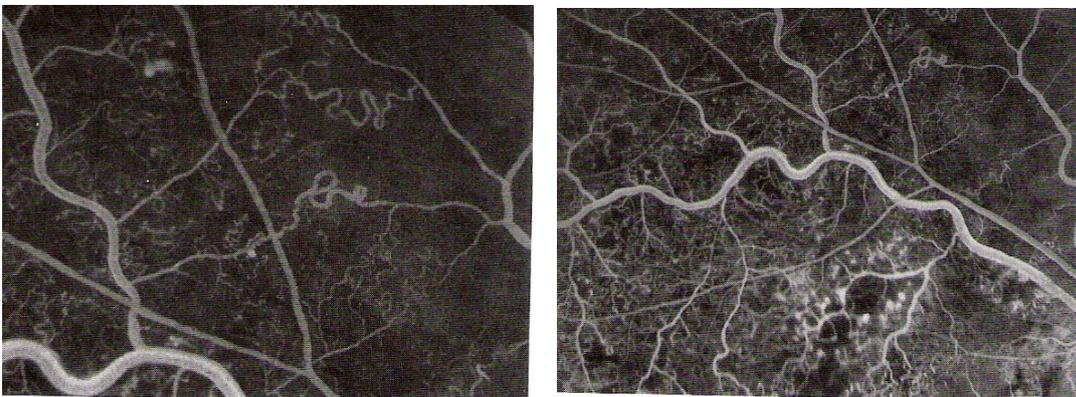


Figura 14

El término genérico anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) se aplica específicamente a los canales capilares telangiectásicos (dilatados, tortuosos y de calibre irregular)¹³⁷⁻¹³⁹, pero probablemente representa un espectro continuo de cambios en respuesta a la mala perfusión retiniana que también incluye comunicaciones arteriovenosas o vías preferenciales¹⁴⁰ y hasta neovasos intrarretinianos^{137,138}. Durante

años las AMIR se consideraban vasos intrarretinianos dilatados y tortuosos representando vasos preexistentes que simplemente se dilataban en áreas sin perfusión.

Los estudios clinicopatológicos de ojos enucleados que oftalmoscópicamente y angiográficamente tenían AMIR han demostrado que se trata de neovasos incipientes¹⁴¹. La neovascularización intrarretiniana puede ser colateral de neovasos dentro de áreas de retina no profundidas. Derivan de vénulas retinianas y desarrollan asas de neocapilares que también drenan en una vénula retiniana. Los neovasos intrarretinianos y los canales tienen mínimas fugas de contraste. Aparecen en respuesta a la isquemia retiniana focal y generalmente se presentan alrededor o adyacentes a zonas sin perfusión arteriolar o capilar. Las AMIR pueden ser anormalmente permeables a las proteínas plasmáticas y presentan fugas graduales de forma similar a como lo hacen otros capilares dilatados y los microaneurismas. Rodean a los exudados blandos y persisten incluso cuando el edema se ha resuelto. Los más pequeños tienen unas 31 μ (aproximadamente $\frac{1}{4}$ de la amplitud de una vena mayor en los márgenes del disco)¹³¹. Las AMIR más pequeñas son generalmente de un tamaño menor que los exudados blandos y pueden visualizarse fácilmente en fotografías del fondo en color. Dentro de las AMIR no se deben incluir los microaneurismas puntiformes ni los neovasos situados en la superficie de la retina. Algunas áreas de AMIR son grandes y ocasionalmente difíciles de diferenciar de la neovascularización superficial inicial; ambos pueden presentar fugas de fluoresceína, pero las AMIR no presentan fugas tan profundas como los neovasos superficiales.

La gravedad de las AMIR y el número de cuadrantes afectados por las mismas puede determinar el nivel de la retinopatía diabética no proliferativa. La presencia de AMIR leves en 1-4 cuadrantes indica una RDNP moderada. La presencia de AMIR

moderadas o extensas en 1-3 cuadrantes indica una RDNP grave y en 4 cuadrantes RDNP muy grave.

La gravedad de las anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) y el número de cuadrantes (C) afectados por las mismas puede determinar el nivel de la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP)

	Anomalías microvasculares intrarretinianas	
	Leves	Moderadas o graves
RDNP Moderada	1-4 C	-
RDNP Grave		1-3 C
RDNP Muy grave		4 C

Tabla 4

La gravedad de la retinopatía aumenta cuando las AMIR se asocian con otras lesiones.

Precursos de la neovascularización

Algunos signos clínicos predicen el progreso de la retinopatía diabética de forma estadísticamente significativa, mientras otros tienen poco o ningún valor predictivo.

Valor predictivo dudoso o nulo

No tienen poder predictivo significativo para el desarrollo de retinopatía diabética proliferativa (RDP) el engrosamiento retiniano, los exudados duros y blandos y gran parte de anomalías vasculares retinianas¹³⁶. El envainamiento arteriolar, los signos de cruce y algunas alteraciones venosas, tales como la reduplicación, formación de asas, estrechamiento, envainamiento y los exudados perivenosos, son poco frecuentes (menos del 25% de los ojos) y su gravedad no se relaciona de forma significativa con el desarrollo de RDP. Las anomalías arteriales graves parecen tener algún valor predictivo¹³⁰⁻¹⁴².

Valor predictivo importante

El arrosamiento venoso, la gravedad creciente de las hemorragias o microaneurismas y las AMIR son (en el orden citado) los precursores más importantes de la neovascularización¹³⁶. Los ojos con dichos signos tienen un índice mayor (cuatro veces o más) de progreso a RDP. Si se comparan de forma individual los diferentes signos, el arrosamiento venoso es el de mayor capacidad para predecir la aparición futura de una retinopatía proliferativa.

RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA

La retinopatía diabética proliferativa (RDP) se caracteriza por la aparición de neovascularización en el disco óptico o en otras partes de la retina, hemorragias prerretinianas o vítreas, proliferación fibrosa y desprendimientos de retina por tracción.

Neovascularización

La neovascularización (aparición de neovasos) define a la retinopatía diabética proliferativa. Los neovasos nacen en la retina o en el disco óptico y se extienden por la superficie retiniana o hacia el centro del ojo con o sin proliferación fibrosa.

Curso natural. La formación de neovasos en la retina adulta se produce en respuesta a la isquemia y ocurre de una forma similar al proceso de formación vascular embrionario. Los neovasos se originan en los tramos venosos situados en las zonas sin perfusión. Los neovasos son capilares sin uniones estrechas entre sus células endoteliales. Primero crecen dentro de la retina y luego atraviesan la membrana limitante interna y continúan creciendo a lo largo de la hialoides posterior. Aparecen unos finos brotes de neovasos a lo largo de las venas retinianas o en el disco óptico formando asas planas en la superficie de la retina, pero sin acompañarse de tejido fibroso visible. Los neovasos proliferan rápidamente sobre la superficie de la retina y aumentan de diámetro. El flujo sanguíneo es muy lento en los neovasos. El tejido fibroso o glial prolifera en un intento de proveer soporte a los neovasos. Se forma tejido

fibroso y aumentan las adherencias entre los neovasos y entre el tejido neovascular y la hialoides posterior. El tejido fibroso madura, las estructuras regresan y el tejido fibroso proliferado se condensa y contrae.

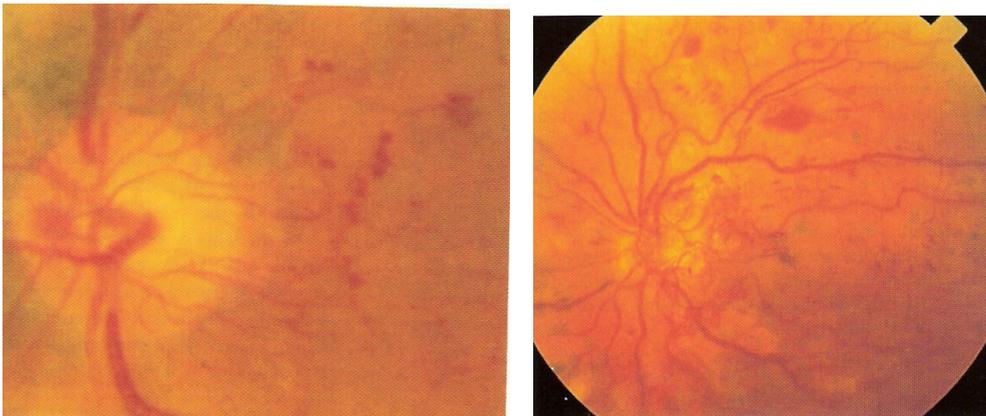
Los neovasos pueden regresar y hacerse fibróticos en vez de seguir su curso natural. Estos vasos totalmente ocluidos y reemplazados por un tejido glial cicatrizal se dice que presentan el estadio involucional o final de la retinopatía con atenuación vascular y palidez de la cabeza del nervio óptico.

Clínicamente los neovasos aparecen como pequeñas formaciones globulares localizadas sobre las venas o formando capilares que se extienden por el nervio óptico o retina a partir de las venas. Los extremos de las asas neovasculares presentan a veces dilataciones saculares o fusiformes a menudo de una calibre 2 a 4 veces mayor al segmento de los neovasos próximos a ellos.

Angiografía. En la angiografía se observa una intensa hiperfluorescencia en relación con los neovasos e hipofluorescencia en las zonas de hemorragia prerretiniana o vítrea. Los neovasos pierden contraste rápida y profusamente. Se rellenan de fluoresceína en la fase capilar venosa precoz e incluso en fase coroidea (sugiriendo dicho origen para algunos neovasos). Las fugas de fluoresceína están favorecidas por la ausencia de uniones estrechas entre las células endoteliales de los neovasos. Por eso la difusión es más precoz en el vítreo o en el espacio subhialoideo que en la retina. Las grandes áreas de neovascularización pueden extenderse en forma de abanico y presentar fugas copiosas. En los complejos neovasculares muy grandes, los vasos nutricios pueden haber desarrollado uniones estrechas y presentar menos fugas de fluoresceína.

Neovascularización del disco.

La neovascularización de disco (NVD) define la presencia de neovasos en o dentro de 1 DD del disco óptico. Los neovasos se originan en el sistema vascular peripapilar que irriga el disco óptico y crecen enfrente de la retina a lo largo de la superficie posterior del vítreo o se extienden hacia la cavidad vítrea. La NVD se asocia muchas veces con amplias áreas sin perfusión localizadas en el disco óptico o sus proximidades y en la periferia media. En ocasiones se extiende hacia la zona temporal. En estos casos suelen existir amplias áreas sin perfusión en la zona temporal de la mácula, dentro de la arcada temporal que muchas veces se dejan sin tratar al realizar la panfotocoagulación. La neovascularización del disco rara vez se desarrolla en ojos con desprendimiento completo de vítreo posterior o después de realizar una vitrectomía total con eliminación de la hialoides posterior¹³¹.



Gravedad de la NVD. La gravedad de la NVD viene determinada por la extensión de los neovasos. Una NVD se considera grave cuando la extensión de los

neovasos es mayor de los de la fotografía estándar 10A de la clasificación de Airlie House, cuya extensión es aproximadamente de 0,25-0,33 AD.

Neovascularización extrapapilar.

El término neovascularización extrapapilar (NVE) se aplica para los neovasos situados en cualquier parte de la retina situada a más de 1 DD del disco óptico. La NVE se localiza más a menudo en la parte proximal del tejido no perfundido. Se observa en forma de una fina red de neovasos en relación con una vena, vénula o capilar y cruzando entre los lados arteriales y venosos. Aunque su origen es intrarretiniano, la NVE puede atravesar la membrana limitante interna de la retina y situarse entre dicha capa y la hialoides posterior¹³⁹. Esta situación más anterior puede permitir la diferenciación clínica entre NVE y AMIR.

Gravedad de la NVE. La gravedad viene determinada por la extensión de los neovasos sobre la retina. La NVE se considera grave cuando es igual o mayor de media área de disco (0,5 AD).

Diferencias entre neovasos y AMIR. La angiografía permite diferenciar entre NVE pequeños y AMIR amplias. En visión estereoscópica, los neovasos se localizan delante de la retina y se extienden hacia la cavidad vítrea. Pueden cruzar los vasos retinianos normales y generalmente fugan profusamente desde las fases iniciales del angiograma. Las áreas de AMIR se sitúan a los lados y a nivel de los vasos retinianos y no tienen fugas de fluoresceína o la pierden lentamente en las fases tardías del

angiograma, de forma similar a como la hacen los capilares dilatados y microaneurismas.

Proliferación fibrosa

Es la aparición de un tejido fibroso suficientemente opaco como para que pueda observarse. Se presenta de forma individual o asociada a neovasos y puede verse en cualquier parte de la retina formando desde finas láminas o cordones hasta extensas condensaciones de tejido. En la proliferación fibrosa se incluye el engrosamiento de la hialoides posterior y las áreas avasculares o con vasos totalmente atróficos sin sangre visible en su interior. El tejido fibroso crece frecuentemente sobre la papila y las arcadas vasculares hasta formar un anillo fibroso circular. En ocasiones tapiza la retina adherida a una corteza vítrea posterior ligeramente elevada. Crecimiento anárquico tapizando la retina en forma de meseta o perpendicularmente en sentido anteroposterior. La proliferación fibrosa puede progresar hasta formar una densa y blanca membrana en tanto que los neovasos se vuelven atróficos e invisibles al examen de fondo. Al mismo tiempo la retinopatía se vuelve relativamente estable. Estos cambios pueden ocurrir espontáneamente después de una panfotocoagulación panretiniana.

La proliferación fibrosa no acompañada de otras lesiones se incluye dentro de la RDP leve.

Contracción del vítreo o del tejido fibroso.

La contracción del vítreo y de las proliferaciones fibrosas es fundamental en la génesis de las hemorragias de vítreo y de los desprendimientos de retina. Las hemorragias de vítreo son más frecuentes cuando las bandas de tejido conectivo traccionan de los frágiles neovasos en crecimiento. Los desprendimientos de retina por tracción son mucho más frecuentes al aumentar la proliferación fibrosa.

Desprendimiento de vítreo posterior.

El vítreo posterior está frecuentemente engrosado en sus puntos de adherencia a los vasos retinianos y en las zonas de proliferación fibrovascular. Antes de producirse el desprendimiento de vítreo posterior (DVP) los neovasos crecen y se extienden adheridos a la hialoides posterior. El complejo neovascular generalmente se encuentra en la superficie retiniana o ligeramente anterior a la misma y rara vez causa problemas visuales. Al producirse el DVP las fibrillas vítreas se contraen y se desplazan hacia el interior de la cavidad junto al tejido neovascular adherido a la hialoides posterior y con frecuencia se producen hemorragias como consecuencia de las tracciones ejercidas sobre dichos delicados neovasos. En ocasiones, la tracción ejercida sobre los puntos de adhesión vitreoretiniano puede ocasionar desdoblamiento de las capas de la retina (retinosquisis) o desgarros y desprendimientos de retina por tracción.

Hemorragias

La retinopatía proliferativa a menudo permanece asintomática hasta que aparecen hemorragias en el espacio prerretiniano o en el vítreo. Tanto la contracción del tejido fibroso maduro como del vítreo, pueden causar sangrado a partir de los neovasos.

Prerretinianas (retrohialoideas). La sangre queda atrapada entre la retina y la hialoides posterior desprendida en el denominado espacio prerretiniano, retrohialoideo o subhialoideo. Las hemorragias se producen por sangrado de neovasos en áreas con desprendimiento localizado de vítreo o sin desprendimiento previo, pero que se desprende como consecuencia de la hemorragia. Típicamente tienen aspecto navicular (en forma de nave). En su parte superior presentan un nivel recto y en su parte inferior delimitan la porción de adherencia vitreorretiniana. Las hemorragias pueden también ser redondas, ovales o lineales. Las hemorragias situadas en la superficie anterior de la retina desprendida se incluyen dentro de este grupo. Las hemorragias prerretinianas se aclaran en semanas o meses según su tamaño.

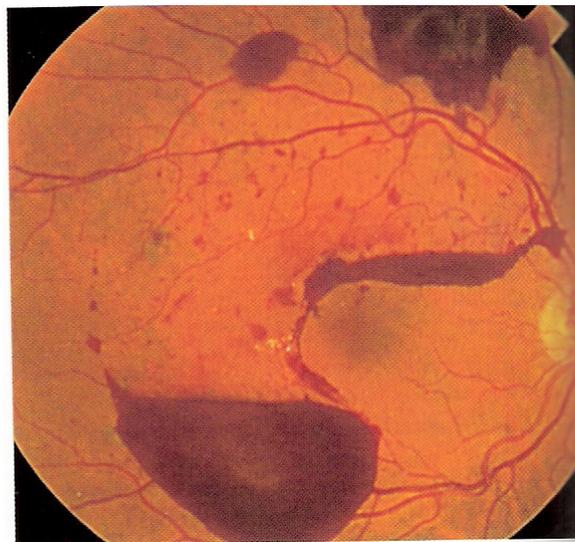


Figura 15

Vitreas. Las hemorragias de vítreo (HV) se producen cuando la sangre atraviesa la membrana limitante interna o la hialoides posterior y penetra en la cavidad vítrea. Las hemorragias liberan hierro a partir de los glóbulos rojos y aceleran todavía más el desarrollo de síntesis y contracción del cuerpo vítreo ya de por sí aumentado de tamaño en los diabéticos. Estos cambios vítreos favorecen la aparición de nuevas hemorragias a partir de los neovasos, estableciéndose un círculo vicioso que favorece las hemorragias recidivantes.

Las hemorragias se producen muchas veces durante el sueño, tal vez en relación con los movimientos oculares rápidos del sueño o con aumentos de la presión sanguínea provocada por la hipoglucemia matutina. Las hemorragias se producen también por la realización de esfuerzos, maniobras de Valsalva y con episodios de tos o vómitos.

Las hemorragias prerretinianas o vítreas, siguiendo las leyes de la gravedad, tienden a ocupar la parte inferior de la cavidad vítrea. En ocasiones se reabsorben rápidamente, pero si son densas, la reabsorción suele ser lenta y puede requerir meses e incluso años o no hacerlo nunca. Las hemorragias se reabsorben antes si se localizan en el vítreo fluido posterior en ojos con DVP, que cuando se localizan en el vítreo denso.

Desprendimiento de retina

Las tracciones ejercidas sobre la retina por el tejido fibroso o por la contracción vítrea pueden ocasionar desprendimientos de retina por tracción. Son más frecuentes cuando existe una gran proliferación fibrosa y ejercen tracciones antero-posteriores o

tangenciales ocasionando desprendimientos de retina con diversas formas de presentación clínica. Se descubren al valorar el fondo de ojo oftalmoscópica o biomicroscópicamente si los medios son transparentes o por medio de ultrasonidos si los medios son opacos.

En el vítreo normal existen adherencias fibrilares en casi toda la superficie de contacto vitreoretiniano y son más fuertes en ciertas zonas como la base del vítreo, la papila, la mácula y a lo largo de las arcadas vasculares. Con la edad las fibrillas se debilitan en la parte posterior, pero siguen bien adheridas en la base del vítreo. Al contraerse se desplazan hacia el centro de la cavidad vítrea y se produce un desprendimiento de vítreo posterior.

Tracciones anteroposteriores. En los diabéticos, la corteza vítrea está engrosada y muy adherida a la retina en algunas zonas, especialmente donde las adherencias son ya más fuertes normalmente. Cuando se contrae el vítreo se produce un desprendimiento parcial en la parte posterior del mismo, pues algunas fibrillas siguen ancladas a la retina en las zonas de mayor adherencia y crean tracciones anteroposteriores entre dichas zonas y la base del vítreo. Si al producirse la contracción vítrea las fibrillas quedan adheridas en un punto de la retina se produce un desprendimiento parcial del vítreo posterior y un desprendimiento de retina, traccional focal. La retina se eleva como una “tienda de campaña”. Muchas veces las adherencias vitreoretinianas son más fuertes en la papila y a lo largo de las arcadas vasculares donde suele existir mayor engrosamiento de la corteza vítrea y más proliferación fibrovascular retiniana. En estos casos, la contracción vítrea produce un desprendimiento

parcial del vítreo posterior y un desprendimiento traccional de la retina que queda suspendida como una "hamaca" entre las arcadas vasculares superiores e inferiores.

La mácula puede no afectarse o encontrarse traccionada o levantada. Si el cuadro evoluciona libremente, se colapsa todo el vítreo y se produce un desprendimiento total de la retina con grandes pliegues. En la superficie anterior y posterior de la retina desprendida proliferan fibrillas y se forman las membranas epirretinianas y subretinianas que al contraerse retraen más la retina.

Tracciones tangenciales y mixtas. Otras veces se produce una contracción tangencial del tejido fibrovascular situado entre la papila y las arcadas vasculares. Como la adherencia papilar suele ser la más fuerte, al contraerse el tejido la mácula es desplazada hacia la papila y se produce disminución visual y distorsión de imágenes. Si se ejerce una tracción combinada tangencial y anteroposterior se produce un desprendimiento de retina "en meseta" que afecta a todo el polo posterior. El pronóstico es malo pues usualmente se afecta la mácula. El desarrollo de la proliferación fibrosa prerretiniana produce una tracción tangencial que ocasiona un desprendimiento de retina central difuso ó multifocal plano.

En la clasificación de la retinopatía diabética los desprendimientos traccionales de la retina se subdividen en extramaculares y maculares. Los extramaculares son mucho más frecuentes y sólo un pequeño porcentaje de los mismos afecta a la mácula de forma progresiva, por lo que pueden ser observados sin cirugía. Cuando se desprende la mácula requieren un tratamiento urgente con vitrectomía.

Estadios finales.

En los estadios finales se produce *rubeosis del iris*, *glaucoma neovascular* y *ptisis bulbi*. En la retinopatía diabética proliferativa grave se puede producir una neovascularización del iris (rubeosis del iris) o del ángulo de la cámara anterior. Al principio los neovasos se encuentran en el borde pupilar y luego se extienden sobre la superficie anterior del iris. Cuando los neovasos ocupan el ángulo de la cámara anterior, puede producirse un glaucoma (neovascular) capaz de ocasionar una ceguera dolorosa con hifema recurrente, que puede requerir una evisceración o enucleación. Estos ojos tienen con frecuencia cataratas y a veces, como consecuencia de la evolución natural o de los tratamientos, acaban en ptisis.

II.4. EDEMA MACULAR DIABÉTICO.

ASPECTOS HISTÓRICOS.

La invención del oftalmoscopio por parte de *von Helmholtz* en 1850, fue el avance tecnológico, que revolucionó el estudio de la mácula. Previo a su invención, varios oftalmólogos, como *Appolinaire Bouchardat*, intuyeron que las enfermedades retinianas y maculares podrían existir ya que habían examinado pacientes con pérdida visual cuyo segmento anterior se encontraba normal ¹⁴³.

Quizás uno de los primeros reportes del EMD fue el de *Eduard Jaeger*, quien publicó en 1856 una de las primeras ilustraciones del fondo de ojo basado en sus observaciones con el oftalmoscopio. En la mácula de un paciente diabético describió “*lesiones amarillentas redondas u ovaladas con extravasación que afectaban a parte o al espesor total de la retina...*”. Sin embargo *Albrecht von Graefe* afirmó que no había ninguna prueba de que la diabetes méllitus (DM), era la causante de esas complicaciones retinianas. Debido a la gran influencia que *von Graefe* ejercía sobre la oftalmología de ese momento, las observaciones de *Jaeger* quedaron en el olvido. No fue sino hasta 1869 en que *Noyes* corroboró las observaciones de *Jaeger* ¹⁴⁴. En 1872, *Nettleship* realizó el primer reporte histopatológico que confirmó la degeneración cistoide en el EMD ¹⁴⁵. En 1875 *Appolinaire Bouchardat* publicó su libro de texto, en el cual describe e ilustra una acumulación de líquido y lípidos en la mácula, los cuales según él, causaban una ambliopía inducida por la glucosa ¹⁴³. *Tartuferi* en 1882, fue el primero en tratar de explicar la etiología del EMD postulando que el edema se debía a que las vainas de los fotorreceptores estaban hinchadas ¹⁴³. Gracias a los avances

obtenidos por la biología molecular en los últimos 20 años sabemos que el EMD tiene una etiología multifactorial, donde el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) juega un papel central ¹⁴⁶⁻¹⁵⁰.

EPIDEMIOLOGÍA.

El EMD es la causa principal de pérdida visual en pacientes diabéticos en los países desarrollados ^{151,152}. Se estima que solo en los Estados Unidos hay 500.000 personas con EMD con 95.000 casos nuevos anuales.

Aunque existen muchos estudios reportados en la literatura que provienen de clínicas especializadas de DM, clínicas oftalmológicas y hospitales, esta información no se puede extrapolar a la población general.

El *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) es el estudio poblacional más extenso que se ha publicado sobre la retinopatía diabética. En él se clasificaron a los pacientes diabéticos en 2 grupos: diabéticos diagnosticados antes de los 30 años de edad (Tipo 1) y después de los 30 años de edad (tipo 2). Este último grupo se subdividió entre los que usaban y los que no usaban insulina. Se definió al EMD como cualquier engrosamiento retiniano situado a un disco de diámetro del centro de la fovea. De acuerdo a esta definición el 11,1% de los diabéticos tipo 1 y el 8,4% de los diabéticos tipo 2 tenían EMD (15% de los que usaban insulina y el 3,7% de los que no usaban insulina). El 4,2% de los diabéticos tipo 1 y el 3,7 de los diabéticos tipo 2

tenían el centro de la mácula afectada ¹⁵³. Estas cifras son similares al 3% y 4,3% de EMD clínicamente significativo (EMDCS) reportadas por *el Beaver Dam Eye Study* ¹⁵⁴ y el *Blue Mountains Eye Study* ¹⁵⁵ respectivamente, aunque la población estudiada era de edad más avanzada en estos dos últimos estudios. En otro estudio poblacional de diabéticos tipo 2 de la Ciudad de México que utilizó técnicas similares al WESDR, se reportó que la prevalencia era de un 6% (8,2% de los pacientes masculinos y 4,7% de los pacientes femeninos) pero el 61% tenían el centro de la mácula afectada (50% de los hombres y el 83% de las mujeres) ¹⁵⁶. Otros estudios, como el *Liverpool Eye Study* y el *Barbados Eye Study*, han reportado cifras mucho más altas. En Liverpool, Inglaterra 9,2% de los diabéticos tienen EMD y 6,4% EMDCS (2,3% en los diabéticos tipo 1, 16,2% en diabéticos tipo 2 insulino dependientes y 5,7% en diabéticos tipo 2 que no utilizaban insulina) ¹⁵⁷. En Barbados donde la mayoría de los habitantes son descendientes de África y los diabéticos en su mayoría eran de tipo 2, el 15% sufría de EMD y el 6% tenían EMDCS ¹⁵⁸.

Además en el WESDR, 7% de los diabéticos tipo 1 y 2% de los diabéticos tipo 2 con EMD se observaban cambios cistoides ¹⁵³. El 17% de los pacientes tipo 1 tenían EMD bilateral comparado al 32% de los pacientes con tipo 2 ¹⁵³.

La prevalencia del EMD está relacionada directamente a la duración de la enfermedad. El EMD se manifiesta más temprano después del diagnóstico de DM en pacientes tipo 2 que en pacientes tipo 1. En pacientes con DM tipo 1, prácticamente no se observa EMD en los primeros 10 años de la enfermedad, pero se observa en un 32% al cabo de 30 años de padecer la DM. En pacientes con DM tipo 2 se reporta un 3% con EMD durante los primeros 3 años de la enfermedad comparada a un 28% después de

padecer la DM por 25 años o más ¹⁵³. Estos datos son similares a los de un estudio australiano y al *Barbados Eye Study* donde la prevalencia del EDM variaba desde un 0% en pacientes con DM con menos de 5 años de DM hasta un 25% en pacientes con 20 o más años de DM ^{158,159}. En general los pacientes tipo 2 que usan la insulina, tienen una prevalencia del EMD más alta que los pacientes tipo 2 que no usan la insulina ¹⁵³. La prevalencia también está directamente relacionada a la severidad de retinopatía del paciente. Se observó que el EMD se presentaba en el 3% de los pacientes con retinopatía diabética no proliferativa leve, el 38% de los ojos con retinopatía diabética no proliferativa moderada-severa y el 71% de los ojos con retinopatía diabética proliferativa. Hay una proporción más alta de pacientes tipo 2 comparado a pacientes tipo 1 en la prevalencia del EMD en cada nivel de severidad de retinopatía diabética aunque al alcanzar la retinopatía proliferativa estas diferencias se tornan más pequeñas

¹⁵³

	<i>E.M.D. (%)</i>
<i>RD No Proliferativa LEVE</i>	3%
<i>RD No Proliferativa MODERADA</i>	38%
<i>RD PROLIFERATIVA</i>	71%

Tabla 5

En el WESDR la incidencia de EMD al cabo de 4 años en pacientes con DM tipo 1 fue de un 8,2% mientras que en los pacientes tipo 2 que utilizaban y no utilizaban insulina fue de 8,4% y 2,9% respectivamente ¹⁶⁰. Estas cifras son similares al estudio mexicano donde se observó una incidencia de 8,8% en 4 años ¹⁶¹ pero mucho mayores que el 3,4% y el 4,5% alcanzadas por un estudio de Islandia ¹⁶² y el *Barbados Eye Study* respectivamente ¹⁶³. El WESDR también estableció que la incidencia del EMDCS era de 4,3% en pacientes diabéticos tipo1, el 5,1% en diabéticos tipo 2 que utilizaban insulina y 1,3% en los que no usaban insulina ¹⁶⁰.

La incidencia del EM a 10 años en el WESDR se observó en 20,1% en diabéticos tipo 1, 25,4% en diabéticos tipo 2 que usaban insulina y 13,9% en diabéticos tipo 2 que no usaban insulina. La incidencia del EMDCS a 10 años fue de 13,6% (DM tipo 1) y de 12,6% (DM tipo2). En aquellos pacientes que usaban insulina fue de 17,6% y los que no usaban insulina fue de 9,2% ¹⁶⁴. La incidencia del EMD al cabo de 10 años está asociada a la duración de la DM en pacientes tipo 1. El riesgo de desarrollar EMD varía desde un 9,5% en diabéticos con 3 años o menos de padecer la enfermedad y sube progresivamente hasta casi un 35% a los 15 años de duración. Después de 15 años duración, menores tasas de incidencia se reportaron. Esta menor incidencia puede ser resultado de la supervivencia de aquellos en que el EMD no se desarrolla y la muerte de aquellos en los cuales el EMD si se desarrolla. El nivel de hiperglicemia, utilizando una hemoglobina glicosilada (HbA1C) basal como parámetro es un predictor independiente de la incidencia del EMD ¹⁶⁴.

Duración de D.M.(años)	Grupo < 30 años		Grupo > 30 años	
	<i>Número</i>	<i>Incidencia(%)</i>	<i>Número</i>	<i>Incidencia(%)</i>
0-2	72	(9,5)	128	(12,5)
3-4	81	(9,2)	132	(15,0)
5-6	101	(18,6)	95	(25,9)
7-8	83	(27,0)	85	(19,1)
9-10	76	(23,8)	56	(15,8)
11-12	49	(24,6)	39	(37,6)
13-14	39	(34,4)	37	(17,7)
15-19	74	(20,7)	115	(20,8)
20-24	44	(26,8)	60	(15,3)
25-29	35	(20,1)	26	(3,8)
30+	34	(16,7)		

Tabla 6

El WESDR publicó sus resultados de 14 años de seguimiento en pacientes tipo 1¹⁶⁵. El riesgo de desarrollar EMD es mucho mayor en aquellos pacientes que tenían mayor severidad de retinopatía en el examen basal, proteinuria, nivel de HbA1C y el cambio entre los niveles de HbA1C basal y a los 4 años. Sin importar la duración de la DM, severidad de la retinopatía o el nivel de HbA1C, un mejor control glicémico estaba asociado a un menor riesgo de desarrollar EMD. Una disminución del 1% en el nivel de HbA1C en los primeros 4 años basal llega a disminuir en un 30% la incidencia del EMD¹⁶⁵.

El WESDR también identificó al nivel de la presión arterial diastólica basal como un factor de riesgo, con un riesgo relativo de 1,35 que aumenta la incidencia del EMD en pacientes tipo 2. Esta asociación no se logró comprobar en pacientes tipo 1¹⁶⁵.

La relación entre los niveles lipídicos en suero y el EMD ha interesado a diversos investigadores por décadas¹⁶⁶. Varios estudios transversales han sugerido que los niveles lipídicos en suero producen los exudados maculares. En uno de estos estudios se compararon un pequeño grupo de pacientes con EMD con exudación severa a otro grupo de pacientes con EMD pero sin exudación y se encontró que los niveles de triglicéridos en suero estaban mucho más elevados en el primer grupo. Curiosamente los niveles de colesterol eran similares en ambos grupos¹⁶⁷. En un estudio de casos y controles, se encontró una tendencia a que pacientes con maculopatía tuvieran niveles de lípidos en suero más altos que los pacientes sin maculopatía al cabo de 7 años de seguimiento¹⁶⁸. Una elevación en los niveles de colesterol se ha demostrado en diabéticos tipo 1 con EMD exudativo¹⁶⁹. Tanto en el WESDR como en el “*Early*

Treatment of Diabetic Retinopathy Study” (ETDRS), los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos están asociados a los exudados duros que a su vez se asocian a la pérdida visual ¹⁷⁰⁻¹⁷² .

HISTOPATOLOGÍA.

El EMD se presenta en los cortes histológicos como una colección anormal de fluido extracelular en la capa de Henle y la capa nuclear interna. Los exudados duros son depósitos lipídicos amarillos que se depositan tras una fuga vascular retiniana. Histológicamente, aparecen como material eosinofílico en la capa plexiforme externa. Con la tinción de aceite rojo-O los exudados tiñen positivamente ¹⁷³ . Estos exudados duros están compuestos de una matriz fibrosa homogénea y componentes celulares pigmentados y no pigmentados. La tinción con inmunoperoxidasa es positiva tanto para el CD68, marcador celular de los macrófagos, y para la citoqueratina, marcador celular del epitelio pigmentario de la retina. Hay células no pigmentadas que también se tiñen positivamente con la citoqueratina. Morfológicamente éstas se parecen a los fibroblastos y probablemente sean células transdiferenciadas del EPR. Además se ha reportado una fuerte inmunoreactividad al VEGF en los exudados duros ¹⁷⁴ .

Los microaneurismas consisten en una proliferación de células endoteliales en la capa nuclear interna. Las hemorragias en forma de llama se hallan en la capa de fibras nerviosas mientras las hemorragias redondas se encuentran en la capa nuclear interna y la capa plexiforme externa. En casos antiguos y severos puede existir una degeneración quística ¹⁷³ .

FISIOPATOLOGÍA.

El EMD se caracteriza por la acumulación de fluido extracelular en la capa de Henle y la capa nuclear interna de la retina. Tal y como ocurre en el resto de los tejidos, el flujo de líquido es modulado por el balance entre la presión hidrostática y la presión oncótica descrita por la *Ley de Starling*¹⁷⁵. Sin embargo en la retina existe otro factor que modula la permeabilidad vascular: la barrera hematoretiniana (BHR).

Ya en 1913, *Schnaudigel* describe la existencia de dicha barrera al inyectar de forma intravenosa azul de tripano y no observarlo en la retina¹⁴³. Esta BHR se ha subdividido en dos componentes: uno interno y el otro externo. En 1966 *Cunha-Vaz* y otros colaboradores identificaron correctamente al endotelio retiniano y sus uniones estrechas como el sitio anatómico de la BHR interna¹⁷⁶. La BHR externa se conforma por las uniones estrechas del epitelio pigmentado de la retina. Las uniones estrechas tienen una serie de por lo menos 8 proteínas estructurales que funcionan como un complejo. Se han descrito la cingulina, la ocludina, zónula occludens 1, 2, 3 (ZO-1, ZO-2 y ZO-3), la claudina, la symplekina y la 7H6¹⁷⁷.

Aunque tradicionalmente se ha clasificado a la retinopatía diabética como una enfermedad retinováscular, hay que hacer hincapié en que las células vasculares retinianas no existen por sí solas sino que están en contacto con otras células: gliales, microgliales y las neuronas. Los astrocitos forman parte de las células gliales y cumplen una función de soporte rodeando a los vasos retinianos por medio de sus prolongaciones radiales. Se han demostrado que los astrocitos secretan factores que fortalecen la BHR por medio del aumento en la síntesis de las proteínas de las uniones estrechas^{178,179}, la

distribución geográfica de los astrocitos los hacen más abundantes alrededor del nervio óptico y mucho menos abundantes alrededor de la fovea ^{177,180}. Esta distribución geográfica de astrocitos puede explicar la susceptibilidad de la zona macular hacia la acumulación de fluido extracelular.

El compartimiento intravascular es la fuente del fluido extracelular en el EMD. Aunque cambios al flujo sanguíneo retiniano pueden explicar la extravasación del fluido extracelular, el mecanismo de mayor importancia involucra la disrupción en la BHR. En pacientes diabéticos sin retinopatía diabética, se observa con la fluorofotometría vítrea, mayor acumulación de fluoresceína cerca de la superficie de la retina con respecto a pacientes no diabéticos. Esto indica que uno de los cambios iniciales en la retinopatía diabética es la ruptura de la BHR.

El “*Diabetes Control Complications Trial*” (DCCT) identificó a la hiperglicemia como uno de los mayores factores de riesgo en el desarrollo y progresión de la retinopatía diabética ¹⁸¹. Se cree que el mensajero a nivel molecular es el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), que además juega un papel central en la patogénesis del EMD ¹⁴⁶⁻¹⁵⁰. El mecanismo exacto por el cual las células gliales, microgliales y neuronas retinales producen VEGF y otros factores de crecimiento en respuesta a la hiperglicemia crónica se desconoce. Hay varias teorías entre las cuales señalamos que la hiperglicemia crónica puede inducir la producción de VEGF por medio de los AGEs (productos finales de glicación avanzada) ¹⁸². Estos AGEs son producidos por la hiperglicemia crónica al inducir la glicación no enzimática de las proteínas estructurales comprometiendo su función. En otros casos, estas proteínas glicadas pueden experimentar reacciones de auto-oxidación creando radicales libres. Se

ha observado que los AGEs aumentan la expresión génica del VEGF. Los anti-oxidantes bloquean el aumento del VEGF inducido por los AGEs lo cual implica a los intermediarios de oxígeno reactivo como mediadores en este proceso. Se ha observado que al dar una infusión de AGEs a animales con glicemias normales se inducen cambios similares a la retinopatía diabética como la pérdida de capilares, disrupción de la BHR y el aumento en la producción de VEGF ¹⁸³.

Normalmente la retina contiene poco o nada de VEGF ¹⁸⁴. Aparte de sus conocidas propiedades angiogénicas, el VEGF es uno de los agentes permeabilizadores más potentes que se conocen. Es 50.000 veces más potente que la histamina ^{185,186}. Los niveles retinianos del VEGF se encuentran aumentados en pacientes diabéticos ¹⁴⁶ y estos niveles altos coinciden con la disrupción de la BHR en roedores y humanos ¹⁸⁴. Los receptores del VEGF, VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 (Flk-1/KDR) también se encuentran incrementados en la retina y se localizan en los vasos a ese nivel.

El paso inicial para que VEGF pueda ejercer sus efectos celulares es el enlace entre el VEGF y sus receptores específicos de alta afinidad, VEGFR-1 y VEGFR-2, en las células endoteliales. Una vez que esta interacción ocurre, se desencadenan varios mecanismos por los cuales el VEGF causa sus efectos. Entre ellos está la auto fosforilación de VEGFR-1 y VEGFR-2, que a su vez fosforilan y activan la fosfolipasa C gamma. La fosfolipasa C gamma convierte el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato en diacylglycerol (DAG) y trifosfato de inositol (IP3). El DAG induce la activación y translocación de las isoformas β de la kinasa de la proteína C (PKC) ¹⁴⁸. Como resultado hay un aumento en la permeabilidad vascular. Esta vasopermeabilidad ocurre a concentraciones de VEGF mucho menores a las necesarias para inducir procesos

angiogénicos. *Aiello y colaboradores*¹⁴⁷ comprobaron en un modelo in vivo que el VEGF puede incrementar la permeabilidad vascular retiniana. Ellos inyectaron intravítreamente VEGF en 15 ojos de ratas albinas Sprague-Dawley. Se realizó fluorofotometría vítrea y en todos los ojos inyectados se demostró un incremento significativo en la fuga de fluoresceína en la cavidad vítrea. Un inhibidor selectivo de la isoforma β de la PKC causa una disminución mayor al 95% de la permeabilidad vascular causada por el VEGF.

Otro mecanismo lo describieron *Antonetti y colaboradores*¹⁵⁰ al demostrar que el VEGF regula la permeabilidad vascular por medio de la fosforilación de la ocludina, disminuyendo la cantidad de ocludina y redistribuyendo las proteínas de las uniones estrechas lejos del borde celular. Esto causa un aumento en la vasopermeabilidad retiniana.

El VEGF también juega un papel en la leucostasis al inducir la ICAM-1 (molécula adhesiva intercelular 1) en el endotelio retiniano, iniciando la adhesión de leucocitos retinianos. Los leucocitos en pacientes diabéticos expresan integrinas β_2 , que son receptores transmembranales del ICAM-1. Esta interacción entre leucocitos y las células endoteliales inicia el daño al endotelio causando la disrupción de la BHR. Estos leucocitos también son capaces de desorganizar las uniones estrechas^{187,188}. La inhibición del ICAM-1 reduce en un 86% la disrupción de la BHR¹⁸⁹⁻¹⁹³.

En un modelo experimental, los niveles de ARN mensajero de VEGF retiniano fueron varias veces más altos en pacientes diabéticos que los controles no diabéticos. La permeabilidad retin vascular también era más alta que los controles y coincide

temporalmente con el aumento en los niveles de VEGF. Como prueba de que el VEGF juega un papel importante, el bloqueo del VEGF restituye la BHR. La disrupción de la BHR fue localizada en las vénulas y capilares de la retina superficial ¹⁹⁴. El bloqueo del VEGF se ha descrito con anticuerpos monoclonales al VEGF ¹⁹⁴, aptámeros al VEGF (53) o inhibidores naturales como la endostatina y la angiopoyetina 1 ^{196,197}.

Los factores sistémicos también deben de ser tomados en cuenta en la patofisiología del EMD ¹⁹⁸. Como se mencionó previamente, los principios fisiológicos que causan un edema retiniano son los descritos por la *Ley de Starling*. La hipertensión y el aumento de volumen sanguíneo a causa del fracaso cardiaco o renal causan un aumento en la presión hidrostática. La presión oncótica disminuye en la hipoalbuminemia. La hipertensión o la retención de fluidos aumentan la presión hidrostática de los capilares, favoreciendo la formación de edema. Las condiciones que causan hipoalbuminemia disminuyen la presión oncótica tisular lo cual también favorece a la formación de edema. Se han publicado varios casos donde el EMD desaparece o disminuye después de un trasplante renal, diálisis renal, tratamiento de la anemia con eritropoyetina o control de la hipertensión arterial ¹⁹⁸⁻²⁰².

DESCRIPCIÓN CLÍNICA E HISTORIA NATURAL.

El EMD puede coexistir con varios estadios de la retinopatía diabética desde una no proliferativa moderada, hasta una proliferativa. Obviamente para tener EMD debe haber engrosamiento del tejido macular, el cuál es causado por una acumulación de líquido intrarretiniano. Se pueden observar microaneurismas rodeados de exudados

duros (anillos circinados). Los exudados duros están compuestos de material lipídico y proteínáceo que se fugan de los vasos retinianos y se depositan en las capas externas de la retina o hasta en el espacio subretiniano en casos muy severos ²⁰³. Estos exudados duros generalmente causan una pérdida visual irreversible si se depositan en el área foveal. La precipitación de los exudados duros masivos se inicia conforme va desapareciendo el EMD. El ETDRS demostró que la severidad de los exudados duros en el examen basal estaba directamente relacionado a una duplicación del ángulo visual y también era predictivo de una agudeza visual peor que 20/40 ¹⁷¹.

Después de 2 años de seguimiento, más del 50% de los ojos con EMD perderán más de 2 líneas de visión ²⁰⁴. En el ETDRS la incidencia acumulada de la duplicación del ángulo visual al cabo de 3 años en el grupo de control fue de un 24% comparado a un 12% en el grupo tratado ²⁰⁵.

DIAGNÓSTICO.

Tradicionalmente se ha utilizado la biomicroscopía en la práctica clínica para diagnosticar el EMD. En los estudios de investigación, se han utilizado las estereofotografías de los 30° centrados sobre el polo posterior. El ETDRS demostró la concordancia entre estos 2 métodos, en especial si la biomicroscopía la realizaba un especialista de retina ²⁰⁷. Sin embargo, estos métodos proveen únicamente información cualitativa y subjetiva sobre el engrosamiento retinal. Son relativamente insensitivos para detectar pequeños cambios en grosor retinal pues se ha estimado que se requiere de un 150% a un 160% del grosor normal para que este pueda ser detectado por estos

métodos ^{208,209}. La angiografía con fluoresceína también se ha utilizado para detectar y cuantificar la permeabilidad vascular, sin embargo no es un método confiable para determinar la cantidad de líquido acumulado. En un estudio donde la fuga angiográfica era similar en varios sectores retinianos del mismo ojo, los grosores variaban tremendamente de zona en zona en el mismo ojo ^{208,210}. Aunque la angiografía fluoresceínica es una herramienta tradicional muy útil en el manejo del EMD hay que hacer hincapié en que la fuga vascular no es sinónimo de EMD ²⁰⁵. Debe observarse engrosamiento retiniano para poder hacer el diagnóstico de un EMD. *Nusenblatt y colaboradores* reportan que la agudeza visual se correlaciona mejor con el grosor retiniano que con la fuga angiográfica ²¹¹. Por lo tanto, nuevas tecnologías se han ido implementando con el fin de medir el grosor macular de una manera objetiva y precisa.

La tomografía óptica coherente (OCT, Zeiss Humphrey Systems, Dublín, California) es un nuevo método no invasivo y sin contacto que está basado en el interferómetro de baja intensidad de Michaelson. Utiliza un haz de luz infrarroja coherente de 840 nm emitida por un láser diodo superluminiscente que realiza un barrido retiniano. Al igual que el ultrasonido modo B determina la distancia entre estructuras reflectivas para crear sus imágenes con la diferencia de que la imagen en una OCT se forma de acuerdo a las diferencias ópticas y no acústicas. Las imágenes se producen por medio de 6 escaneos radiales. En cada escaneo se realizan cien medias ópticas retinianas semejantes al modo A de la ultrasonografía que son obtenidas en 2,5 segundos y combinadas para formar cada imagen. La reflectividad de los tejidos va a depender de la composición tisular.

A la hora de analizar las imágenes, los mapas pueden imprimirse en 2 escalas: 3,5 mm diámetro ó 6 mm de diámetro. Es importante saber que escala se está utilizando pues de lo contrario se puede incurrir en errores a la hora de la interpretación y tratamiento del EMD ²¹².

La OCT produce una serie de imágenes con una resolución axial de unas 10 μm comparada a unas 150 μm para el ultrasonido. Las imágenes son representadas por medio de una escala de colores donde los colores más vivos como el rojo y el blanco corresponden a zonas de alta reflectividad. En contraste, los colores más oscuros como el azul y el negro representan zonas de baja reflectividad. La capa de fibras nerviosas, las capas plexiformes y una monocapa formada por el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la coriocalpilaris tienen una reflectividad alta. Las capas nucleares y los fotorreceptores tienen una reflectividad baja. La resolución de las imágenes retinianas depende no sólo del poder de resolución de la OCT, sino también del contraste en reflectividad entre estructuras adyacentes. Por lo tanto, la OCT no puede discriminar tejidos con reflectividad óptica similares como el EPR y la coriocalpilaris o los segmentos internos y externos de los fotorreceptores. Al tratarse de un sistema óptico, la calidad de la imagen aumenta si se trabaja a través de una pupila dilatada y puede deteriorarse por opacidades de medio. A pesar de que la imagen de la OCT es derivada de las reflectividades ópticas del tejido, esta tiene bastante similitud a la apariencia histológica de la misma ²¹³.

El grosor foveal normal medido por medio de la OCT es de $152 \mu\text{m} \pm 21 \mu\text{m}$ ²¹⁴. En la OCT, el EMD se observa como una zona de baja reflectividad en las capas externas de la retina. La baja reflectividad se debe a la acumulación de líquido

intrarretiniano. En el edema cistoide hay espacios de baja reflectividad divididos por membranas delgadas hiper-reflectivas ²¹⁵. Otra de las ventajas de esta tecnología es que permite estudiar la interfase vítreo macular permitiendo determinar la existencia de tracción vítreo macular ²¹⁶.

Parámetro	Límites normales
<i>Mínimo foveal:</i>	
La medición en el centro de la fóvea donde interseccionan las líneas radiales	135-215 micras
	Espeor Medio
<i>Fóvea</i>	168-239 micras
<i>Mácula interior temporal</i>	240-294 micras
<i>Mácula interior superior</i>	243-296 micras
<i>Mácula interior nasal</i>	240-297 micras
<i>Mácula interior inferior</i>	246-297 micras
<i>Mácula exterior temporal</i>	199-276 micras
<i>Mácula exterior superior</i>	207-256 micras
<i>Mácula exterior nasal</i>	198-274 micras
<i>Mácula exterior inferior</i>	207-256 micras
	Relaciones
<i>Exterior superior/inferior</i>	0,832-1,222
<i>Interior temporal/nasal</i>	0,800-1,227
<i>Exterior temporal/nasal</i>	0,557-1,845
	Volumen
<i>Fóvea</i>	0,13-0,19 mm cúbicos
<i>Mácula interior temporal</i>	0,38-0,46 mm cúbicos
<i>Mácula interior superior</i>	0,38-0,46 mm cúbicos
<i>Mácula interior nasal</i>	0,38-0,47 mm cúbicos
<i>Mácula interior inferior</i>	0,39-0,47 mm cúbicos
<i>Mácula exterior temporal</i>	1,06-1,46 mm cúbicos
<i>Mácula exterior superior</i>	1,10-1,36 mm cúbicos
<i>Mácula exterior nasal</i>	1,05-1,45 mm cúbicos
<i>Mácula exterior inferior</i>	1,10-1,35 mm cúbicos
VOLUMEN TOTAL DE LA MÁCULA	6,18-7,42 mm cúbicos

Tabla 7

El analizador de grosor retiniano (RTA, Talia Technology Ltd, Neve Ilan, Israel) utiliza un rayo de láser verde HeNe (543 nm) en forma de rendija vertical angosta y lo proyecta de una manera angulada sobre la retina. El reflejo luminoso es captado y grabado digitalmente. Debido a la proyección oblicua del rayo láser y a la transparencia retiniana, el reflejo luminoso consta de 2 picos que corresponden a la interfase vitreoretiniana y a la interfase coriorretiniana. Típicamente se realiza un escaneo de un área de 3 mm x 3 mm, el cual consiste de 16 cortes ópticos seccionales que se adquieren en 0,3 segundos. Para el estudio macular se obtienen 5 de estos escaneos. Esta información es analizada por un algoritmo computarizado que identifica los 2 picos antes mencionados. La distancia calculada entre los picos corresponde al grosor retiniano en dicho punto. Al obtener todos los puntos, el RTA construye un mapa tridimensional y bidimensional codificado por colores. La limitación más grande es que el aparato es sensible a las opacidades del medio ^{217,218}. Un estudio comparó la sensibilidad del RTA con la OCT en ojos donde clínicamente no se observaba EMD y se concluyó que el RTA era mucho más sensitivo que la OCT en detectar EMD ²⁰⁹.

El tomógrafo retiniano *de Heidelberg* (HRT) ²¹⁹⁻²²⁴ es un oftalmoscopio con escaneo por láser que tiene óptica confocal. Para determinar el grosor macular utiliza una nueva técnica que utiliza la cuantificación volumétrica del EMD. En casos de EMD difuso los valores obtenidos son más bajos del volumen real ²²².

Todas estas nuevas tecnologías han llegado a revolucionar el manejo del EMD, ya que ahora, el engrosamiento retiniano se logra determinar de una manera cuantitativa, fácil y precisa. Se logra evaluar la respuesta terapéutica al realizar mediciones comparativas del espesor retiniano y la distribución topográfica del

edema^{214,225}. De estas tecnologías, probablemente la OCT es la que más usuarios tiene actualmente a nivel mundial.

II.5. CLASIFICACIONES.

II.5.1. CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.

Es esencial disponer de una clasificación de la retinopatía diabética que describa la severidad de la retinopatía diabética (RD) y del edema macular para su correcto manejo clínico.

La clasificación clínica universalmente aceptada es la llamada ETDRS, que tiene una sólida base científica. Cada uno de sus niveles incluye las lesiones oftalmoscópicas o la combinación de lesiones que se asocian con un determinado riesgo de progresión^{226,227}. Esta clasificación es considerada como la regla de oro para evaluar la severidad de la retinopatía diabética en los ensayos clínicos, es reproducible y ha sido ampliamente validada. Sin embargo, esta clasificación es demasiado compleja para su uso en la práctica clínica diaria: cada una de 20 lesiones oftalmoscópicas debe ser graduada en una escala de 3 a 6 niveles, comparando los hallazgos con fotografías estándar; además tiene demasiados niveles, imposibles de retener en la memoria.

Dada la complejidad de la escala ETDRS, múltiples grupos en diversos países desarrollaron sus propias clasificaciones simplificadas derivadas del ETDRS, para su empleo en la práctica clínica y en el tamizaje de la población para retinopatía diabética²²⁸⁻²³¹. Estas clasificaciones son todas similares, pero no iguales y, por lo tanto, no comparables.

La Academia Americana de Oftalmología, consciente de la necesidad de desarrollar una clasificación clínica práctica para la RD basada en sólida evidencia científica, reunió a un grupo de especialistas de 16 países que incluía oftalmólogos, investigadores y endocrinólogos para, buscar consenso en la elaboración de una escala de severidad para su eventual uso a través del mundo (*Global Diabetic Retinopathy Project Group*). Alcanzando este consenso y aprobadas sus conclusiones, esta clasificación fue finalmente publicada en 2003 ²³² como “propuesta para una escala de severidad para la retinopatía diabética y el edema macular”. Esta clasificación ofrece una clara orientación en cuanto a la severidad de la retinopatía y su riesgo de progresión, para uso del oftalmólogo clínico que disponga de un oftalmoscopio, para el intercambio de información con el médico general o internista y para uso en las campañas de tamizaje del RD.

Esta clasificación clínica se basa en evidencia científica proveniente de estudios previos, particularmente el ETDRS y el WESDR ^{233,234}.

Clasificación clínica propuesta por el *Global Diabetic Retinopathy Project Group*.

Esta clasificación evalúa separadamente la retinopatía diabética y el edema macular diabético. La clasificación es oftalmoscópica.

NIVELES DE SEVERIDAD PARA RETINOPATÍA DIABÉTICA.

1. **Sin retinopatía aparente.** No se encuentran lesiones al examen oftalmoscópico. Equivale a nivel 10 de la escala ETDRS.

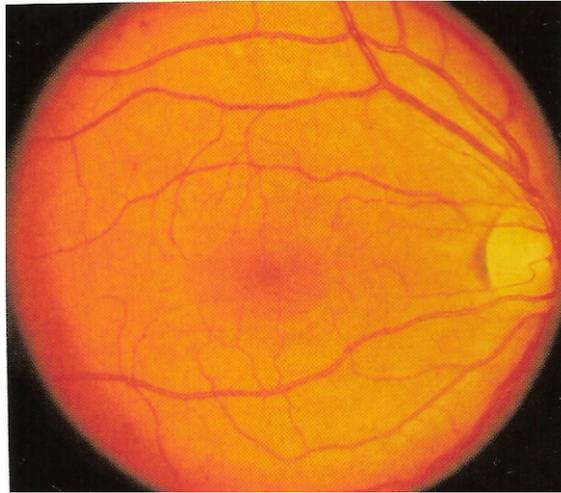


Figura 16

2. **Retinopatía diabética no proliferante leve.** Sólo se encuentran microaneurismas retinianos, primera alteración oftalmoscópica demostrable en RD. Equivale al nivel 20 del ETDRS. Como conducta es recomendable optimizar el control de la glicemia, de la hipertensión arterial (HTA) si la hay y de los lípidos sanguíneos.

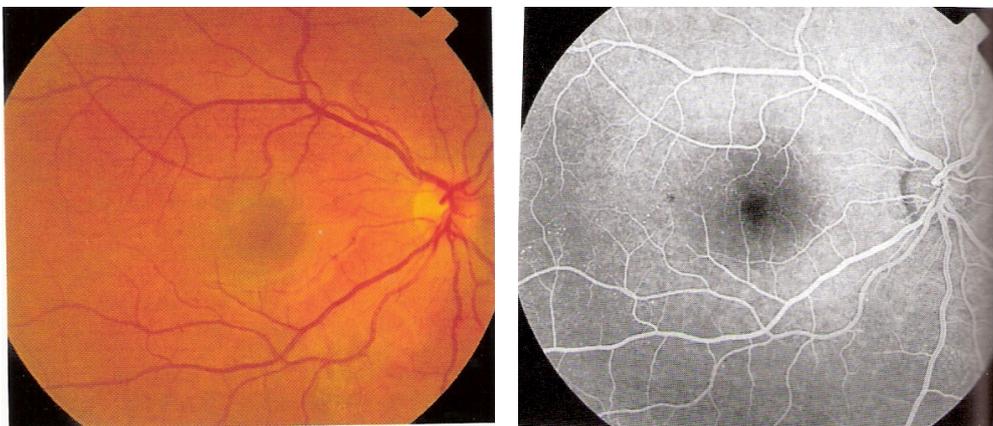


Figura 17

3. **Retinopatía diabética no proliferante moderada.** En esta etapa se pueden encontrar hemorragias retinianas, pero éstas no alcanzan el nivel crítico (más de 20 hemorragias intrarretinianas en los 4 cuadrantes). Otros hallazgos oftalmoscópicos pueden ser los exudados duros o lipídicos y los blandos, denominados también manchas algodonosas. Aunque estos últimos denotan isquemia, su presencia no se asocia con mayor riesgo de progresión. Este nivel incluye también dilataciones venosas en rosario (“beading”), pero sólo en un cuadrante.

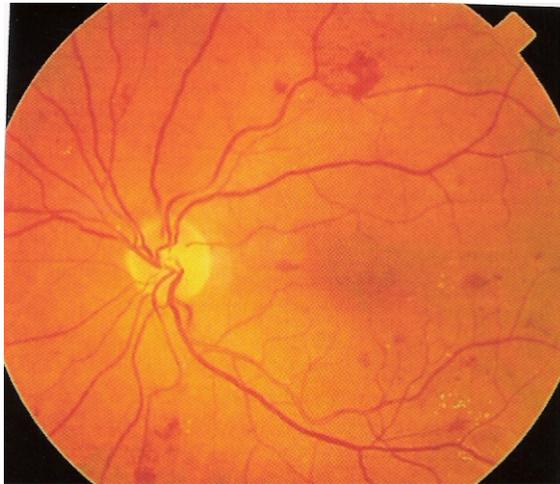


Figura 18

La RDNP moderada equivale a los niveles 35 del ETDRS (probabilidad de progresión a RD proliferante 5,4% en un año) y 43 (11,9% de posibilidad de progresión). También incluye el nivel 47, con dilataciones venosas en un cuadrante, que tiene mayor riesgo de progresión a proliferante en un año (26,3%).

Existe consenso en que, dada la baja incidencia de progresión a RD proliferante inicial en un año, la fotocoagulación con láser no está indicada en esta etapa. Si

el paciente está en manos de médico general o endocrinólogo, el paciente debe ser remitido al oftalmólogo, quién indicará control cada 6 a 12 meses. Particular atención deberá tener el paciente que presenta irregularidades y dilataciones del calibre venoso. Se debe optimizar control metabólico, de presión arterial y lípidos.

4. **Retinopatía diabética no proliferante severa.** Cualquiera de la siguientes: hemorragias intrarretinianas severas, definidas como más de 20 en cada uno de los cuatro cuadrantes o dilataciones venosas definidas en 2 ó más 4 cuadrantes o anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA) bien definidas en 1 cuadrante (Regla del 4-2-1).

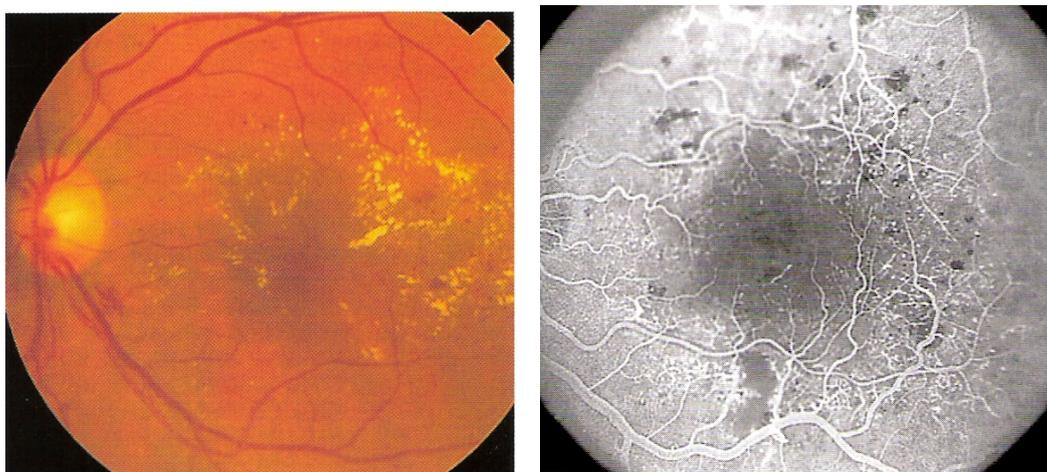


Figura 19

El principal problema con esta clasificación, es la dificultad que pueda tener un oftalmoscopista poco familiarizado con esta patología en reconocer un foco de IRMA o las alteraciones venosas. Sin embargo, no es posible simplificar y basarse sólo en el número de hemorragias, porque como lo demostró Klein al evaluar datos del WESDR, existe un porcentaje importante de pacientes que

presenta IRMA o dilataciones venosas en ausencia de hemorragias intrarretinianas severas y que presentan igual riesgo de progresión a la forma proliferante ²³². Por esta razón, es necesario educar al oftalmoscopista a reconocer estas alteraciones de alto valor predictivo para la progresión.

Las anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA) son pequeños vasos intrarretinianos tortuosos habitualmente de calibre fino, anormales y ajenos a la arquitectura normal de la vasculatura retiniana. En un examen rápido puede pasar fácilmente desapercibidos. En algunos casos se requerirá complementar la oftalmoscopia con un examen biomicroscópico con lente de Goldmann para confirmar su existencia. No filtran a la fluoresceína y a lo más, muestran tinción de la pared.

Las dilataciones venosas en rosario consisten en aumentos localizados del calibre venoso, con irregularidades definidas en el calibre venoso. También se pueden observar asas venosas, en que la vena pierde su trayecto rectilíneo y dibuja un asa o duplicación de la vena, que se divide en dos en un corto tramo para volver a unirse. Estas alteraciones venosas, más frecuentes de ver en las venas nasales indican isquemia retiniana y tiene considerable valor pronóstico.

La RD no proliferante severa (regla del 4-2-1) conlleva un riesgo de progresión a proliferante de 50,2% en un año y de 14,6% de RD proliferante de alto riesgo. Si la RD no proliferante es muy severa (reúne las 3 características; hemorragias severas + rosarios venosos + IRMA), el riesgo de progresión a RD proliferante de alto riesgo es de 45% en un año.

En consideración al alto riesgo de progresión y por lo tanto de ceguera, debe considerarse iniciar una panfotocoagulación con láser en esta etapa, en especial en pacientes con diabetes tipo II, catarata parcial, mal control metabólico, RD avanzada en el ojo contralateral y en pacientes inconstantes en sus controles.

5. **Retinopatía diabética proliferante.** Incluye todos los ojos con neovascularización retiniana o papilar bien definida y/o hemorragia vítrea o prerretiniana. Esta única categoría abarca varios niveles de la escala ETDRS: el 61 (RD proliferante leve, con neovascularización retiniana menor de $\frac{1}{2}$ área papilar en uno o más cuadrantes) el 65 RD proliferante moderada, con neovascularización retiniana mayor de $\frac{1}{2}$ área papilar y neovascularización de la papila inferior a $\frac{1}{3}$ de área papilar) y los niveles 71-85 (RD proliferante de alto riesgo con neovascularización papilar mayor de $\frac{1}{3}$ del área papilar y/o hemorragia prerretinal o vítrea), este nivel también incluye la RD proliferante avanzada, con proliferación fibrovascular, desprendimiento retiniano traccional/regmatogénico y fondo no examinable por opacidad vítrea.

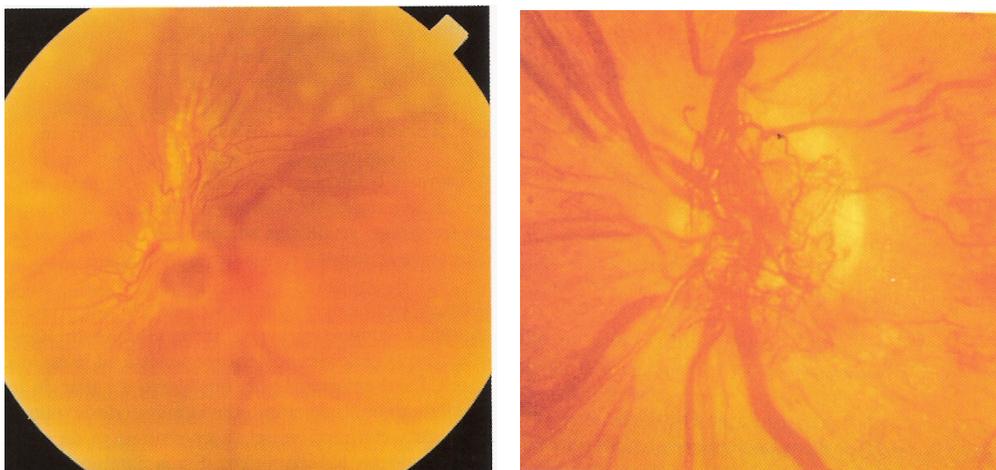


Figura 20

La fotocoagulación con láser debe considerarse en pacientes con RD proliferante leve si tienen mal control metabólico, catarata parcial o se piensa que no acudirán a control en forma oportuna. En pacientes con RD proliferante de alto riesgo, con neovascularización del disco o hemorragia vítrea/prerretiniana, el tratamiento con láser es prioritario y debe realizarse en forma inmediata. Formas más avanzadas pueden requerir vitrectomía.

EDEMA MACULAR (EM)

Hay dos niveles mayores:

EM ausente: Sin engrosamiento retiniano ni exudados duros en polo posterior.

EM presente: Algún engrosamiento retiniano o exudados duros en polo posterior

Si el EM está presente se clasifica como sigue:

Tres subniveles

LEVE: Algún engrosamiento retiniano o exudados duros en polo posterior pero distante de la mácula

MODERADO. Engrosamiento retiniano o exudados duros acercándose al centro de la mácula pero no afectando al centro.

GRAVE: Engrosamiento retiniano o exudados duros afectando el centro de la mácula

RETINOPATÍA DIABÉTICA (RD)

Cinco niveles de gravedad:

Sin RD aparente: Sin anormalidades.

RDNP leve: Sólo microaneurismas.

RDNP moderada: Más que sólo microaneurismas
Pero menos que “RDNP grave”.

RDNP grave: Cualquiera de los siguientes:

- Más de 20 hemorragias intrarretinianas.
- Arrosamiento venoso en dos o más cuadrantes
- AMIR prominente en uno o más cuadrantes .Sin signos de retinopatía proliferativa

RDP : Uno o más de los siguientes:

- Neovascularización
- Hemorragia prerretiniana/vítrea.

** Se basa en hallazgos oftalmoscópicos con dilatación pupilar

AMIR, anomalías microvasculares intrarretinianas;

RDNP, retinopatía diabética no proliferativa; RDP, retinopatía diabética proliferativa

Tabla 8. Clasificación internacional del edema macular diabético y de la retinopatía diabética.**

EDEMA MACULAR

EDEMA MACULAR (EM). Engrosamiento retiniano o exudados duros a un diámetro de disco o menos del centro de la mácula.

EDEMA MACULAR CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO (EMCS). Es el edema que afecta o amenaza el centro de la mácula y por consiguiente la visión. Se divide en las tres categorías siguientes.

1. Engrosamiento retiniano a 500 μ o menos del centro de la mácula
2. Exudados duros (con engrosamiento retiniano adyacente) a 500 μ o menos del centro de la mácula.
3. Zona de engrosamiento retiniano mayor de un área de disco situada a menos de un diámetro de disco del centro de la mácula

El EM puede o no asociarse a cualquier nivel de retinopatía diabética y por eso se clasifica de forma independiente

RETINOPATÍA DIABÉTICA (RD)

SIN RETINOPATÍA DIABÉTICA. Diabetes mellitus sin retinopatía diabética oftalmoscópica.

RETINOPATÍA DIABÉTICA NO PROLIFERATIVA (RDNP)

LEVE: microaneurismas, hemorragias retinianas leves, exudados duros, exudados blandos.

MODERADA. Lesiones más avanzadas que en la leve pero menos que en la regla del 4-2-1(a)

GRAVE: Uno cualquiera de la regla del 4-2-1

*Ma/H graves en 4 cuadrantes

*AV en al menos 2 cuadrantes

*AMIR en al menos 1 cuadrante

MUY GRAVE: Dos cualquiera de la regla del 4-2-1

RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA (RDP)

SIN CARACTERÍSTICAS DE ALTO RIESGO (Sin CAR)

- NVE de cualquier extensión sin HV/HP
- NVD de extensión inferior a la cuarta parte del área de disco

CON CARACTERÍSTICAS DE ALTO RIESGO (Con CAR)

- NVD de extensión igual o mayor a la cuarta parte del área papilar
- HP/HV con NVD de cualquier extensión o con NVE igual o superior a media área de disco

AVANZADA

- Hemorragias de vítreo muy extensas (no permiten valorar neovasos)
- Desprendimiento de retina macular traccional
- Glaucoma neovascular
- Ptisis bulbi

** Se basa en hallazgos oftalmoscópicos con dilatación pupilar

*Modificación de la escala final de gravedad del ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group) de EE.UU.

(a) La RDNP moderada incluye: Ma/H moderadas en 4 cuadrantes (C) o graves en menos de 4 C. AV leve en 1 C. AMIR leves en 1-4 C. AMIR, anomalías microvasculares intrarretinianas; AV, arrosariamiento venoso; CAR, características de alto riesgo para la pérdida visual grave (visión menor de 0,025); H, hemorragias; HV/HP, hemorragia vítrea o prerretiniana; Ma, microaneurismas; NVE, neovascularización extrapapilar; NVD, neovascularización de disco.

Tabla 9. Clasificación internacional del edema macular diabético y de la retinopatía diabética. (continuación)

II.5.2. CLASIFICACIÓN DEL EDEMA MACULAR.

El edema macular puede aparecer en cualquier estadio de la retinopatía diabética, pero es más frecuente en los niveles más graves. La presencia, el grado, la extensión y localización del engrosamiento retiniano y los exudados duros son la base para distinguir entre edema macular y edema macular clínicamente significativo en todas sus formas de presentación clínica.

Se define por la presencia de:

1. Engrosamiento retiniano dentro de 1 DD del centro de la mácula.
 - Las áreas de engrosamiento retiniano ≥ 1 AD deben situarse a más de 1 DD del centro.

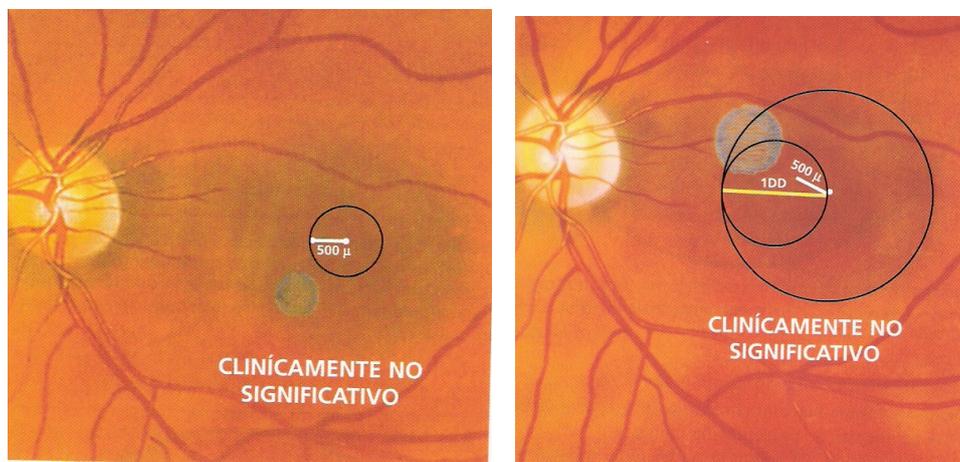


Figura 21

- Las áreas de engrosamiento retiniano < 1 AD pueden situarse a menos de 1 DD del centro pero a más de 500 μ del mismo.
2. Exudados duros dentro de 1 DD del centro.
 - Los exudados duros situados a 500 μ o menos del centro de la mácula no deben tener engrosamiento retiniano.

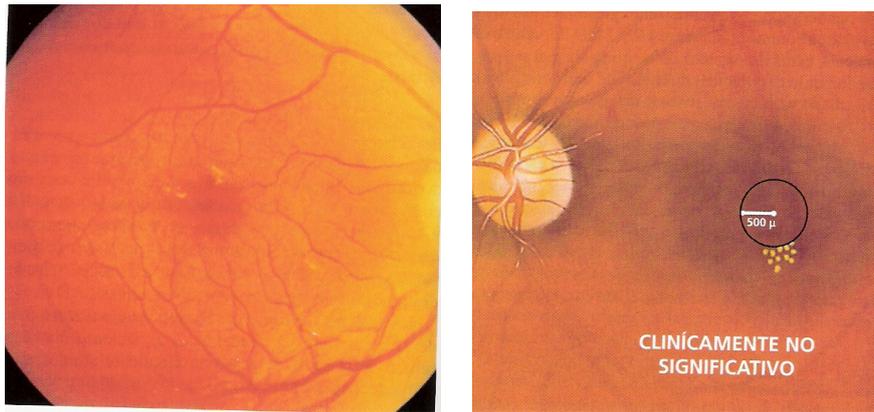


Figura 22

Si en la exploración clínica no se aprecia engrosamiento retiniano en la mácula, no se debe diagnosticar edema macular aunque se aprecien fugas de fluoresceína al realizar la angiografía.

El diagnóstico del edema macular debe basarse en el examen clínico sin tener en cuenta la agudeza visual ni los hallazgos angiográficos. Según el riesgo de pérdida visual moderada, el edema macular se clasifica de la siguiente manera:

Edema macular clínicamente significativo

El término edema macular clínicamente significativo (EMCS) define el edema macular que afecta o amenaza el centro de la mácula y por consiguiente la visión.

Se divide en tres categorías de gravedad decreciente:

1. Engrosamiento retiniano a $500\ \mu$ o menos del centro de la mácula.

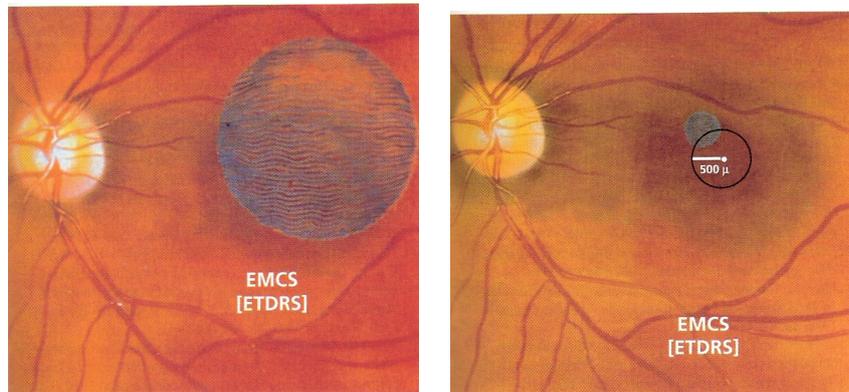


Figura 23

2. Exudados duros (con engrosamiento retiniano adyacente) a $500\ \mu$ o menos del centro de la mácula.

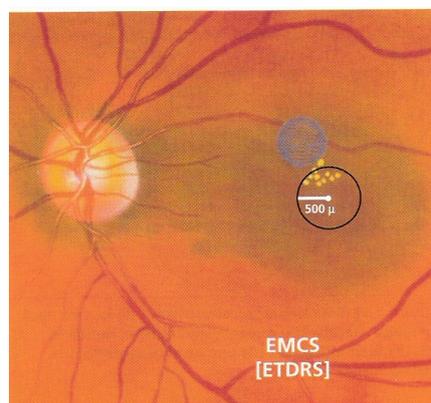


Figura 24

3. Zona o zonas de engrosamiento retiniano de tamaño igual o mayor a un área de disco (≥ 1 AD), cuando al menos una parte de las mismas están dentro de un DD del centro de la mácula.

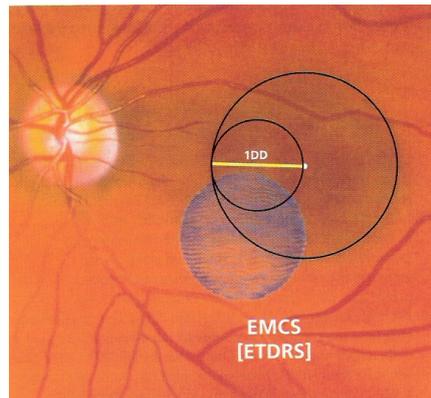


Figura 25

Los criterios para el diagnóstico de CSME son también las indicaciones para considerar el tratamiento de láser para el edema macular.

II.6. EPIDEMIOLOGÍA DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.

II.6.1. EPIDEMIOLOGÍA EN EL MUNDO.

Se ha estimado que la población diabética en el mundo ronda los 175 millones de personas, lo que supondría un 3% aproximado de la población mundial. De éstas, entre un 5-10% corresponderían a diabéticos de tipo 1, mientras que la gran mayoría (90%) serían diabéticos de tipo 2. En Europa, la prevalencia estimada se sitúa entre un 4 y un 10% rondando ya los 30 millones de diabéticos. La RD es la primera causa de ceguera en países industrializados.

Se han realizado muchos estudios para conocer la incidencia y prevalencia de retinopatía de los pacientes diabéticos. Los resultados obtenidos son muy dispares, dependiendo de los métodos utilizados y la población estudiada.

Hasta ahora el método más empleado para el estudio del fondo de ojo en pacientes diabéticos es la oftalmoscopia indirecta con pupila dilatada mediante lentes de no contacto, además de la realización de retinografías^{235,236,237} para poder registrar la evolución del paciente y, si es necesario, ser evaluado por varios médicos sin incomodar de nuevo al paciente.

En la actualidad se está extendiendo el uso de retinógrafos no midriáticos, que ofrecen, en algún estudio, una sensibilidad del 96%, una especificidad del 98%, con un 6,8% de falsos positivos y un 2% de falsos negativos²³⁸. Además de la fiabilidad del método, también debemos considerar la rapidez de la prueba, pudiendo explorar

aproximadamente 30-35 pacientes en una hora, mientras que con la lente de +90 dioptrías solamente pueden explorarse unos 5-6 pacientes por hora²³⁹.

A la hora de interpretar los resultados, hay que diferenciar entre los estudios realizados en población hospitalaria y aquellos estudios de campo en poblaciones no seleccionadas.

Estudios hospitalarios

Uno de los más importantes es el llevado a cabo por Caird²⁴⁰ en Edimburgo. Estudió 4.076 pacientes encontrando una prevalencia de retinopatía diabética del 37%. Fukuda²⁴¹ en Japón halló un 48% en una población de 1.393 pacientes.

Pirat²⁴² estudió 4.400 pacientes encontrando una prevalencia del 50% en pacientes con una evolución de la diabetes de 25 años. Otro estudio realizado por West²⁴³ observó una prevalencia del 24% en 973 pacientes diabéticos.

En población diabética tipo 1, Palmberg²⁴⁴ encontró que los diabéticos con un tiempo de evolución de 7 años tenían una prevalencia de retinopatía del 50%, siendo la población estudiada de 416 pacientes. Lestradet²⁴⁵ estudió 372 diabéticos encontrando una prevalencia del 43%. Frank²⁴⁶ sobre una muestra de 173 diabéticos, la prevalencia hallada fue del 11%.

En España se han realizado dos estudios en el ámbito hospitalario: Pastor²⁴⁷ estudió 500 pacientes diabéticos, encontrando una prevalencia del 43,8%, mientras que Barahona²⁴⁸, estudiando 320 pacientes halló una prevalencia del 53,3%.

Estudios de poblaciones no seleccionadas.

Los estudios más relevantes se citan a continuación:

Nilson²⁴⁹ estudió 598 pacientes diabéticos, de los cuáles sólo el 14% tenía edad inferior a 40 años, hallando una prevalencia de retinopatía diabética del 35%.

Dos estudios diferentes realizados en indios PIMA^{250,251} de México, la mayoría diabéticos tipo 2, encontraron un importante aumento de la prevalencia de retinopatía diabética según el tiempo de evolución de la diabetes, siendo del 18% en aquéllos con una evolución menor de 5 años y del 50% cuando era por encima de 10 años.

West²⁴³, en su estudio multicéntrico de 1980 con 3.583 pacientes, observó que en pacientes con una evolución menor de 7 años el 14% tenían retinopatía diabética; entre 7 y 14 años la prevalencia era del 33% y en diabéticos con un tiempo de evolución por encima de 15 años era del 60 al 70%. La retinopatía proliferante suponía el 3% del total y el 6% de los tratados con insulina.

El *Framingham Eye Study*²⁵² es un estudio monográfico oftalmológico y epidemiológico de catarata, glaucoma, retinopatía diabética, degeneración macular y agudeza visual en una población general de 2.631 adultos pertenecientes al *Framingham*

Herat Study. Se estudiaron 256 pacientes diabéticos mediante oftalmoscopia, todos con edad superior a 52 años, y se encontró una prevalencia de retinopatía diabética del 18%.

Los trabajos más importantes son el *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR), el realizado en el Condado de Finn (Dinamarca) y en la isla de Gotean. El WESDR^{253,254} es el estudio con mayor número de pacientes y años de seguimiento. Sigue siendo considerado trabajo de referencia en la epidemiología de la retinopatía diabética y se detalla a continuación.

En el WESDR se estudiaron 2.366 diabéticos. Estos diabéticos fueron divididos en tres grupos:

- Diagnosticados antes de los 30 años y en tratamiento con insulina (n= 996)
- Diagnosticados después de los 30 años y en tratamiento con insulina (n= 673)
- Diabéticos adultos no tratados con insulina (n= 692)

La población diabética se examinó al inicio del estudio (1980-82), a los cuatro y a los diez años posteriores. La presencia y severidad de retinopatía diabética se determinó mediante fotografías estereoscópicas del fondo de ojo previa dilatación pupilar utilizando la clasificación del ETDRS.

En el primer grupo, los diagnosticados antes de los 30 años, la prevalencia de retinopatía varía entre 17% en las personas con menos de 5 años de evolución, y el

97,5% de los de más de 15 años de evolución. Después de 10 años de diabetes la severidad de la retinopatía se relacionó con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad, mayor nivel de hemoglobina glicosilada, presencia de proteinuria, mayor tensión arterial diastólica y con el sexo masculino.

En el segundo grupo, los diabéticos diagnosticados después de los 30 años, la prevalencia de RD fluctuó entre el 28,8% en aquéllos con menos de 5 años de evolución y el 77,8% con más de 15 años de evolución. La duración de la diabetes, la edad al diagnóstico, niveles altos de hemoglobina glicosilada, hipertensión arterial sistólica, el empleo de insulina, la presencia de proteinuria y un bajo índice de masa corporal se relacionaron con la severidad de la retinopatía.

En los dos grupos tratados con insulina se halló una prevalencia de retinopatía diabética de aproximadamente del 70% frente al 38,7% en los diabéticos no tratados con insulina.

La retinopatía proliferante aparecía en el 22,7% en los diagnosticados antes de los 30 años y en tratamiento con insulina, en el 13,9% de los adultos tratados con insulina y en el 2,8% de los no tratados con insulina.

El edema macular clínicamente significativo apareció en el 13,6%, 10,7% y 3,6% en cada uno de los tres grupos respectivamente. En cuanto a la prevalencia de ceguera, no hubo ningún caso en pacientes de tipo 1 por debajo de 25 años de edad, pero el porcentaje se incrementaba cerca del 20% después de los 50 años. Entre los diabéticos tipo 2 el resultado era menor del 5% en pacientes menores de 75 años.

En el estudio realizado en el Condado de Fynn (Dinamarca)²⁵⁵ se examinaron mediante oftalmoscopia 718 diabéticos de tipo 1 con una duración de diabetes de 0-30 años o más. Se encontró una prevalencia de retinopatía diabética del 48%.

En Gotland²⁵⁶ se estudiaron dos poblaciones de diabéticos (n = 300), los que estaban en tratamiento con insulina y los que se trataban con hipoglucemiantes orales. Todos los pacientes fueron explorados con fotografías retinianas estereoscópicas en siete campos. La prevalencia encontrada en el primer grupo fue del 40% y del 17% en los segundos.

En un estudio realizado posteriormente en Finlandia²⁵⁷, se observaron 328 diabéticos la mayoría tipo 1 con una evolución media de 15 años. La prevalencia total de retinopatía fue del 59% y de RD proliferativa del 20%. Los pacientes con menos de 15 años de evolución tuvieron una prevalencia del 15% y del 100% en los de más de 10 años. La retinopatía proliferante se observó en el 50% de los de tipo 1 y en el 30% de los diabéticos de tipo 2 después de 20 de evolución. En Inglaterra, McLeod²⁵⁸, llevó a cabo un estudio con pacientes tratados con insulina. El 59% no tenían retinopatía diabética, el 33% tenían retinopatía no proliferante, el 8% tenían retinopatía proliferante y el 6,8% tenían afectación macular. El 7,6% tenían patología que podía ser tratable pero que, sin embargo, no había sido detectada. Los factores de riesgo que se identificaron para el desarrollo de retinopatía fueron la duración de la diabetes y la hipertensión arterial diastólica, mientras que para la maculopatía fueron la edad avanzada y la hipertensión arterial sistólica. Estos son los estudios epidemiológicos más importantes realizados en EEUU y países europeos. A continuación revisaremos los realizados en nuestro país.

Autor, año	Lugar	Tipo de Diabetes	Muestra	Prevalencia	Método Diagnóstico
Bennett,1976	Pima Indians, AZ, USA	2	399	18%	O
Nelson, 1989	Pima Indians, AZ, USA	2	279	14%	O
Leibowitz,1977	Framingham, MA, USA	2	229	18%	O
West, 1980	Oklahoma Indians	2	973	24%	O
King,1983	Nauru, Central Pacific	2	343	24%	O
Dwyer/Ballard, 1985	Rochester , MN,USA	1	75	70%	O
		2	1060	30-36%	O
Danielsen, 1982	Islandia	1	212	34%	F
Constable, 1984	Perth, Australia	1	179	33%	O,F
Knuiman, 1986		2	904	27%	O,F
Sjolie, 1985	County of Fynn,Dinamarca	1	718	48%	O
		1	215	66%	F
Nielsen,1984	Falster, Dinamarca	2	333	41%	F
		1	105	51%	O
Teuscher, 1988	Suiza	2	94	9%	O
Haffner, 1988	San Antonio, TX, USA	2	257	45%	O,F
		1	160	56-65%	F
Jerneld, 1988	Gotland, Suecia	2	140	17%	F
Hamman, 1989	San Luis Valley, CO, USA (Hispánicos)	2	166	19%	F
McLeod, 1988	Leicester, Inglaterra	1	350	41%	O,F
		1	996	71%	O,F
Klein, 1984	South Central, WI, USA	2	1370	39%	O,F
Kostraba, 1991	Allegheny County, PA, USA	1	657	86%	O,F
	Seattle, WA,USA				
Fujimoto, 1987	(2ª generación hombres Americanos de raza Japonesa)	2	78	11,5%	O,F

O,Oftalmoscopia; F, Fotografía; AZ, Arizona; MA, Massachussets; MN, Minnesota; TX, Texas; CO, Colorado; WI, Wisconsin; PA, Pensylvania; WA, Washington

Tabla 10. Prevalencia de la retinopatía diabética en el mundo.

II.6.2. EPIDEMIOLOGÍA EN ESPAÑA.

En España, lamentablemente aún son pocos los estudios encaminados específicamente, a estudiar la presencia de complicaciones en población diabética. Los estudios realizados hasta el presente sobre la retinopatía diabética, han sido en nuestro país series clínicas en su mayoría, habiéndose realizados pocos estudios sobre poblaciones.

En 1989 se aportan los primeros datos sobre la prevalencia de retinopatía diabética en una población de 500 diabéticos pertenecientes a consultas endocrinológicas y centros de medicina general de Galicia. Se valoraron datos referidos a la diabetes (tiempo de evolución, tipo de diabetes y tratamiento) y estado oftalmológico mediante observación de fondo de ojo tras dilatación pupilar, así como realización de retinografía de ambos ojos. La prevalencia de retinopatía diabética fue del 37,8% (siendo el 43,7% en los tratados con insulina y el 36,9% en los no tratados con insulina). El tiempo de evolución de la diabetes condicionaba definitivamente las cifras de prevalencia. Así, DM1 con más de 15 años de evolución presentan retinopatía el 69,4% de los pacientes, y en la DM2, con menos de 5 años de evolución, la presentan el 24,5%.

Esta población se compara posteriormente con una población de 400 diabéticos de Extremadura siguiendo los mismos criterios de selección y los mismos métodos. La media de edad de las poblaciones fue similar, pero había más diabéticos en tratamiento con insulina en la muestra extremeña que en la gallega (35,2% frente al 12,8%).

La prevalencia de retinopatía diabética fue del 40,5% en Extremadura, mientras que la prevalencia de ceguera fue del 4,4% en Galicia y del 3,75% en Extremadura.

En Galicia de nuevo, en 1992, Fernández-Vigo y colaboradores²⁵⁹, estudiaron la prevalencia de retinopatía en un grupo de 1.179 pacientes diabéticos procedentes de 11 centros diabetológicos. La muestra se dividió según edad, sexo, años de evolución de la diabetes, edad de inicio de la enfermedad y tratamiento. Se clasificó a los pacientes basándose en los resultados del examen oftalmológico en: sin retinopatía, con retinopatía incipiente, con retinopatía preproliferativa y con retinopatía proliferativa. La prevalencia total fue del 44,7%; la retinopatía proliferativa supuso el 5,8%. Los factores que más afectaban a la prevalencia fueron la edad en el momento del diagnóstico y el tratamiento empleado (61,8% en el grupo de insulina frente al 37% en los que tomaban hipoglucemiantes orales).

En el período comprendido entre el 1 de julio de 1992 y el 30 de junio de 1993, Romero Aroca y colaboradores²⁶⁰, realizaron un estudio transversal sobre la población del Baix Camp (Tarragona) para determinar la prevalencia de retinopatía diabética, global y en sus diversas formas, y evaluar la influencia de los siguientes factores epidemiológicos; sexo, tipo de diabetes méllitus, edad de diagnóstico de la diabetes méllitus, asociación de hipertensión arterial, tratamiento y tiempo de evolución de la diabetes.

La clasificación de retinopatía diabética era la existente en el momento de la realización del estudio (forma intrarretiniana, preproliferativa y proliferativa), modificada con posterioridad por la Sociedad Española de Retina y Vítreo.

Con el análisis de los datos anteriores, la prevalencia de retinopatía diabética fue del 39,05%, suponiendo la RDP el 5,6% y la preproliferativa un 1,95%. Un 6,12% del total de la muestra eran ciegos por retinopatía diabética. Los factores que eran significativos fueron la edad actual de los pacientes, la asociación de hipertensión arterial, el tratamiento de la diabetes y el tiempo de evolución.

En 1993 se llevó a cabo uno estudio de la cronología de las complicaciones de la diabetes méllitus en Barcelona, en el área de salud Raval Sud²⁶¹. Se definió la retinopatía diabética como cualquier alteración retiniana o mácular en el fondo de ojo atribuible a la diabetes, según criterio del servicio de oftalmología.

La prevalencia de la retinopatía diabética (RP) fue del 33% de los casos. En el 50% se demostró una RP simple, en el 21% una RP preproliferativa y en el 29% una RP proliferativa. La presencia de RP se relacionaba con el tiempo de evolución de la diabetes, presentando algún grado de RP hasta el 71% de los diabéticos con más de 20 años de evolución.

En Extremadura, el grupo de Fernández-Vigo y colaboradores²⁵⁹, realizaron un estudio con las mismas características que el realizado en Galicia (1992). Con una muestra de 1200 pacientes diabéticos procedentes de centros de salud y de las consultas de endocrinología se encontró una prevalencia total de retinopatía diabética del 40,5%. La prevalencia fue aumentando según el tiempo de evolución de la diabetes, la edad del paciente y el tratamiento con insulina.

Los doctores Flores, Castellanos y Piñero y colaboradores²⁶², estudiaron 496 pacientes diabéticos tomados aleatoriamente, desde atención primaria en el área hospitalaria de Valme (Sevilla), para determinar la prevalencia de la retinopatía diabética. Se tuvo en cuenta el sexo, la edad, el nivel socioeconómico, el tipo de diabetes, su tratamiento y el tiempo de evolución desde el diagnóstico. La exploración oftalmoscópica se realizó en los centros de atención primaria y con los medios disponibles en esos centros; optotipos y oftalmoscopia directa con dilatación pupilar. Se obtuvieron los siguientes resultados; pacientes con retina normal, 48,6%; retinopatía no proliferativa, 34,7%; retinopatía proliferativa, 16,7%; maculopatía diabética, 7,5% y hemorragia vítrea, 8,7%. La prevalencia de ceguera definida como agudeza visual menor o igual a 0,1 en ambos ojos fue del 1,61% y en al menos un ojo del 7,05%.

En 1995, Goldaracena y colaboradores²⁶³, realizaron un estudio de prevalencia de retinopatía diabética en una población de diabéticos registrados en cuatro centros de atención primaria de Pamplona. La retinopatía se detectó tras la dilatación pupilar mediante oftalmoscopia de imagen recta e invertida. Además, se realizaron retinografías, al menos de los campos C1 y C2 de la clasificación de Airlie-House valorando el tipo de retinopatía en: inicial, simple, preproliferante y proliferante. También se estudiaron los siguientes parámetros: el tipo de diabetes, la edad en el momento del diagnóstico, el período de evolución, el tratamiento de la diabetes y la agudeza visual.

Se obtuvo una prevalencia del 25,8% de retinopatía diabética, siendo del 66,7% en los diabéticos tipo1, del 51,3% en los diabéticos tipo 2 tratados con insulina y del 18,7% en los de tipo 2 en tratamiento con hipoglucemiantes orales. Los factores que

influyeron en la prevalencia de retinopatía diabética fueron: el tipo de diabetes (la prevalencia fue significativamente mayor en diabéticos tipo 1 que en los del tipo 2), el tiempo de evolución (el porcentaje es significativamente mayor en los diabéticos con 15 años o más de evolución que en los casos con menos de 5 años) y el tratamiento de la misma (los pacientes tratados con insulina tienen una prevalencia de retinopatía superior que los tratados con hipoglucemiantes orales o con dieta).

En la comarca de Barros (Extremadura) ²⁶⁴ se estudió toda la población diabética de un área geográfica histórica y culturalmente determinada, no una muestra. Con un total de 732 pacientes, la prevalencia de retinopatía diabética hallada fue del 40,9% y del 6% de retinopatía diabética proliferante. Se valoraron antecedentes personales de hipertensión arterial, nefropatía, cardiopatía, neuropatía, tiempo de evolución de la diabetes, tratamiento para ésta y edad de aparición de la enfermedad.

Al igual que en el resto de estudios, la prevalencia fue mayor en los pacientes con tratamiento insulínico, ascendía a medida que aumentaba el tiempo de evolución de la diabetes méllitus y la edad del diagnóstico.

En 1998, en la población de Riudoms (Tarragona)²⁶⁰, se determinó la prevalencia de RP diabética y los factores epidemiológicos asociados a ella, mediante un estudio transversal de 283 pacientes de los 305 censados como diabéticos tipo 2. El diagnóstico de retinopatía se realizó mediante retinografías de fondo de ojo en dos campos de 50°, uno centrado en mácula y otro centrado a nivel nasal de la papila. La prevalencia de retinopatía diabética fue del 24,4%, siendo factores significativos el tiempo de evolución de la diabetes, el tratamiento con insulina, la presencia de niveles

elevados de HbA1c, la presencia de microalbuminuria y, de forma inversa, los niveles elevados de colesterol-HDL.

El último trabajo publicado hace referencia a un estudio epidemiológico de sección transversal sobre 242 pacientes diabéticos del Centro de salud de Torrejuncillo (Cáceres)²⁶⁵, cuyo objetivo es estudiar la prevalencia de retinopatía diabética y sus tipos y comparar los resultados con otros estudios.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, tipo de diabetes méllitus, tiempo de evolución de la diabetes y presencia de hipertensión arterial. Se realizó oftalmoscopia directa y de imagen invertida previa dilación, y retinografías de ambos ojos.

La prevalencia de retinopatía diabética fue del 23,4%, siendo las variables más influyentes el tiempo de evolución de la diabetes y el tratamiento con insulina.

II.6.3. EPIDEMIOLOGÍA EN ZARAGOZA (ARAGÓN).

Los estudios realizados hasta el presente, sobre la retinopatía diabética han sido en nuestro país series clínicas en su mayoría, habiéndose realizado pocos estudios sobre poblaciones. Por ello, se decidió llevar a cabo un estudio epidemiológico sobre la retinopatía diabética en la ciudad de Zaragoza, de carácter poblacional, por medio de un retinógrafo no midriático Topcon TRC-NW65.

Las conclusiones de este trabajo fueron presentadas por la Dra. Carmen Marcuello en su tesis doctoral presentada en Junio de 2004²⁶⁶ en la Universidad de Zaragoza, y fueron las siguientes: La prevalencia de retinopatía diabética encontrada en la población de Zaragoza fue del 24,1%. El 57,29% de los pacientes diabéticos nunca habían sido sometidos a una exploración oftalmológica, de los cuales un 19,13% presentaba retinopatía en algún grado. Tan sólo el 13,13% eran revisados anualmente, siguiendo las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA). Se observó una asociación positiva entre retinopatía y edad, años de evolución y tratamiento con insulina. No se encontró asociación entre retinopatía y complicaciones macrovasculares.

Pudo concluirse que la retinopatía diabética es una complicación de la Diabetes mellitus con alta prevalencia e inadecuadamente explorada en la Comunidad Autónoma de Aragón.

II.7. EPIDEMIOLOGÍA DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO.

La retinopatía diabética, sigue siendo actualmente una de las primeras causas de ceguera y baja visión en los países desarrollados; así el estudio EURODIAB²⁶⁷, encuentra en Europa una prevalencia de ceguera de 2,3% entre los pacientes diabéticos de su estudio. Según el ETDRS²⁶⁸, las causas de ceguera en los pacientes con retinopatía diabética serían: en primer lugar, la presencia de hemorragia vítrea prerretiniana, y en segundo lugar, el edema macular. Tendríamos que añadir a estos resultados, el número de pacientes con baja visión (agudeza visual comprendida entre 0,1 y 0,4) que sería provocada por la presencia de edema macular (EM) como factor más importante.

La presencia de edema retiniano se puede definir como un aumento de líquido a nivel tisular provocando un engrosamiento de la retina. Este acúmulo de líquido puede ser: en primer lugar intracelular o edema citotóxico, en el cual se produce un exceso de iones de sodio intracelulares; y en segundo lugar extracelular o edema vasogénico, en éste caso, se produce un exceso de acúmulo de líquido a nivel extracelular, asociándose la alteración de la barrera hemato-retiniana externa²⁶⁹. En los pacientes con edema macular diabético, se producen ambos tipos de edema desde las fases iniciales del mismo.

La presencia de hiperglicemia produce un aumento de lactato, sorbitol y fosfatos; lo que dará lugar a la aparición de edema intracelular; éste provocará la formación de sustancias como: el óxido nítrico, los radicales libres ó el VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor), que producirán lesiones vasculares y rotura de la barrera

hemato-retiniana interna, con formación de edema extracelular. Esta ruptura de la barrera hemato-retiniana interna a nivel de los capilares retinianos, no puede ser compensada por los mecanismos de reabsorción existentes en los capilares sanos y a nivel del epitelio pigmentario de la retina. Asimismo es posible que se asocie una disfunción a nivel de la barrera hemato-retiniana externa²⁶⁹. El resultado es un acúmulo de líquido a nivel del espacio extracelular principalmente, en las capas plexiforme externa (capa de Henle) y nuclear interna, pudiendo aparecer espacios quísticos a nivel de la primera acumulándose a veces debajo de la retina neurosensorial (desprendimiento seroso de la retina).

El EM sobre todo su forma quística puede sufrir oscilaciones probablemente dependiente de diversos factores, como el estado glicémico del paciente, cambios volumétricos en el espacio intravascular o la relación existente entre la retina y el vítreo adyacente^{270,271}.

El diagnóstico de EM diabético tiene actualmente como referencia obligada el estudio ETDRS. Según este grupo se define como edema macular clínicamente significativo, si existe la presencia de cualquiera de los siguientes supuestos²⁷²:

- Engrosamiento retiniano dentro de las 500 micras centrales contando desde el centro de la fovea.

- Presencia de exudados duros dentro de las 500 micras centrales si se asocian a engrosamiento de la retina adyacente; pero no los exudados duros que restan tras desaparecer el engrosamiento retiniano.

- Presencia de zonas de engrosamiento de retina del tamaño de un diámetro de un diámetro papilar o mayor; si alguna parte del mismo está dentro de un diámetro papilar, contando desde el centro de la fovea.

En el resto del presente estudio aplicaremos el concepto de edema macular diabético a aquél que es clínicamente significativo, tal y como queda definido por el estudio del ETDRS.

La clasificación del edema macular diabético ha sufrido diferentes procesos. La primera que tuvo amplia aceptación fue la de Bresnick ²⁷³ que dividió a los pacientes en:

- *Edema macular focal*: Exudados circinados ± edema macular quístico.
- *Edema macular difuso*: Edema macular quístico presente frecuentemente, con escasos exudados.
- *Maculopatía isquémica*.

Más recientemente en la Academia Americana de Oftalmología se ha propuesto una nueva clasificación de los pacientes con edema macular en ²⁷⁴ :

- *Edema macular leve*: engrosamiento retiniano leve o exudados duros en el polo posterior pero alejados del centro de la mácula.

- *Edema macular moderado*: engrosamiento retiniano o exudados duros cerca del centro de la mácula pero sin afectar lo afectado.
- *Edema macular severo*: engrosamiento retiniano o exudados duros afectando el centro de la mácula.

Finalmente la introducción de la tomografía por coherencia óptica (OCT), ha permitido observar nítidamente el grosor del área macular, con lo que podemos cuantificar el edema existente y su mejoría con los diversos tratamientos efectuados. El empleo de la OCT²⁷⁵ ha permitido clasificar el edema macular en:

- *Espongiforme*.
- *Desprendimiento seroso sub-retiniano*.
- *Quístico*.

II.7.1. Estudios de incidencia y prevalencia de edema macular diabético.

Así como los estudios epidemiológicos de retinopatía diabética son numerosos, los realizados exclusivamente en pacientes con edema macular diabético, son menos frecuentes, estando los datos de prevalencia y de incidencia de edema macular incluidos, en numerosas ocasiones, dentro de los estudios de retinopatía diabética.

La prevalencia de edema macular oscila entre un 7,5% ²⁷⁶ y un 15,2% ²⁷⁷ ; en un estudio poblacional realizado por Romero y colaboradores, sobre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de un área básica rural en Cataluña se encontró una cifra de prevalencia de un 7,9% ²⁷⁸ .

Respecto a los estudios de incidencia, la variabilidad de las cifras es menor, si bien existen poco estudios realizados. Así Klein y colaboradores, encuentran en Wiscosin una incidencia de un 13,6% en los pacientes diabéticos tipo 1 a los 10 años de seguimiento, y de un 12,6% en los pacientes tipo 2 ²⁷⁷ . En otro estudio realizado por Susan Vitale y colaboradores, realizado en el Wilmer Eye Institute, encuentran una incidencia a los 7 años de uno 6,7% ²⁷⁹ .

Hemos de apuntar que el edema macular diabético puede tener cierto grado de regresión, por lo cual los estudios de prevalencia o de incidencia pueden infravalorar la afectación real de dicha entidad. Así el ETDRS ²⁷² encontró que durante el seguimiento de sus pacientes, uno 35% de ojos sufrieron resolución espontánea del EM dentro de los seis meses siguientes al inicio del estudio. Igualmente Hikichi T. y colaboradores ²⁸⁰ ,

encontraron en su estudio que un 33% de ojos con edema macular, este desapareció espontáneamente a los seis meses.

II.7.2. Factores de riesgo epidemiológico.

Sexo, raza, edad.

En los diversos estudios publicados, es común observar que ni el sexo ni la raza ni la edad de los pacientes, influyen en la aparición o desarrollo del edema macular. Solamente una edad temprana en el momento del diagnóstico, en los pacientes con DM tipo 2 se asocia con una mayor incidencia de aparición de edema macular²⁷⁷.

Tipo de DM y tratamiento con insulina.

Respecto al tipo de DM existe la creencia que el edema macular es más frecuente en los pacientes con DM tipo 2 respecto a los tipo 1. Pero los estudios publicados demuestran que el EM es ligeramente más frecuente en la DM tipo 1. Así Klein y colaboradores²⁷⁷, encuentran una incidencia a los 10 años de un 13,6% en los pacientes tipo 1, frente a un 12,6% en los tipo 2. Esta discrepancia respecto a la creencia de una mayor presencia de EM en los pacientes tipo 2, se explica por que al ser más numeroso el grupo de pacientes con DM tipo 2, existe un mayor número de pacientes con EM que son diabéticos del tipo adulto. Además podríamos añadir que los pacientes diabéticos tipo 1, presentan pérdida de agudeza visual de forma más frecuente por la aparición de la forma

proliferativa de retinopatía diabética, lo que acaba de confundir la visión que se tiene de estos conceptos.

Existen diferencias en la incidencia de EM según el tipo de DM y la duración de la misma, así Klein y colaboradores ²⁷⁷, encuentran que en la diabetes tipo 1, la incidencia anual es de 2,3% por año, dentro de los primeros 4 años de seguimiento, pasando a ser de un 2,0% anual en los siguientes seis años hasta completar los 10 años de seguimiento.

GRUPO	Nº de PERSONAS	Nº con E.M.	INCIDENCIA(%)	Nº con E.M.C.S.	INCIDENCIA(%)
- < 30 a	610	50	(8,2)	26	(4,3)
- > 30 a	652	34	(5,2)	19	(2,9)
Insulina	233	23	(8,4)	14	(5,1)
No Insulina	379	11	(2,9)	5	(1,3)
<i>Oral</i>	243	9	(3,7)	4	(1,6)
<i>Sólo Dieta</i>	102	1	(1,0)	1	(1,0)
<i>Nada</i>	34	1	(2,9)	0	(0)

Tabla 11. Incidencia EM y EMCS a los 4 años

Por el contrario en el grupo de pacientes con diabetes tipo 2 la incidencia anual dentro de los primeros 4 años es de solo uno 1,4%, y aumenta a un 2,4% en los siguientes seis años de seguimiento.

GRUPO	Nº de PERSONAS	Nº con E.M.	INCIDENCIA (%)	Nº con E.M.C.S.	INCIDENCIA (%)
- < 30 a	688	130	(20,1)	86	(13,6)
- > 30 a	773	97	(18,6)	63	(12,6)
Insulina	329	56	(25,4)	37	(17,6)
No Insulina	444	42	(13,9)	26	(9,2)
Oral	288	33	(18,6)	19	(11,1)
Sólo Dieta	118	7	(7,9)	7	(7,9)
Nada	38	1	(2,6)	0	(0)

Tabla 12. Incidencia EM y EMCS a los 10 años

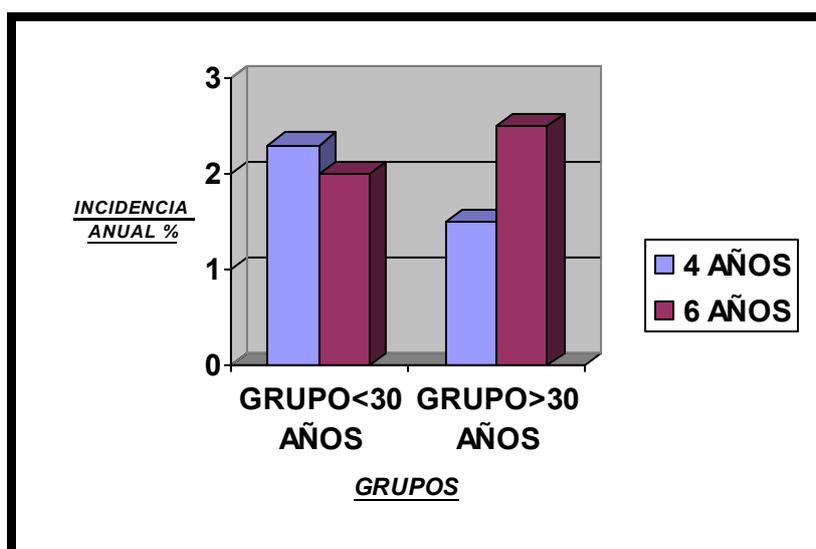


Figura 26

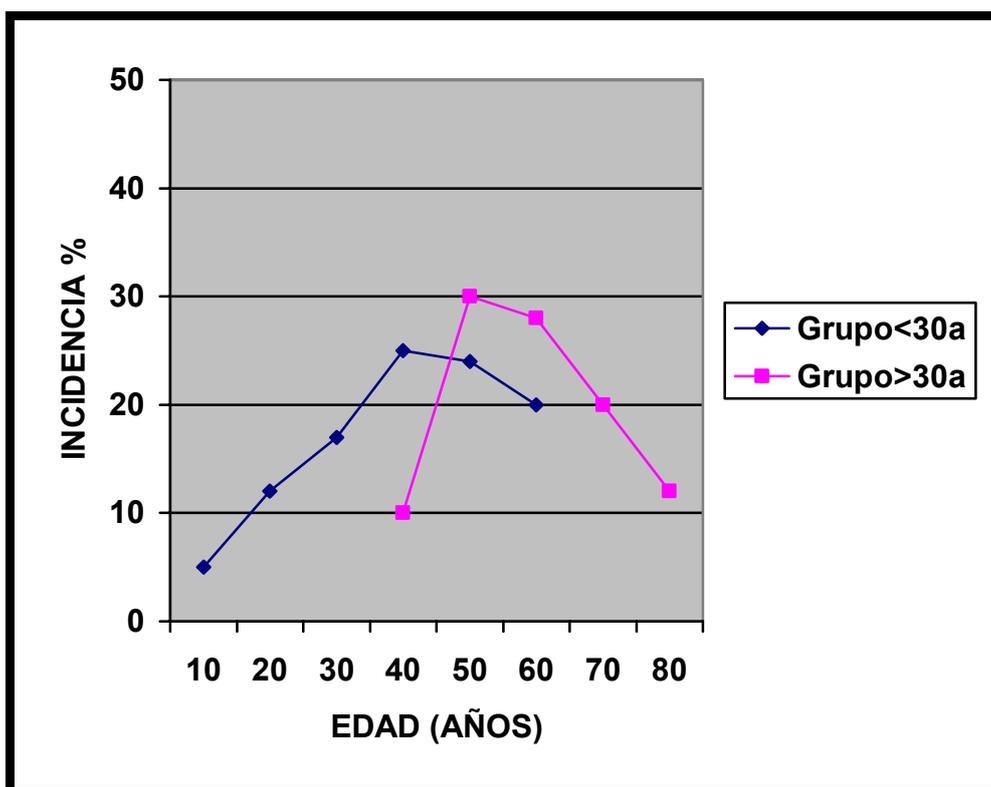


Figura 27

Respecto al tratamiento con insulina, Klein y colaboradores ²⁷⁷, demostraron que los pacientes con una incidencia más elevada de edema macular son los diabéticos tipo 2 insulino-tratados siendo de un 17,6% a los 10 años de seguimiento, frente al 9,2% de incidencia en los pacientes diabéticos tipo 2 no insulino-tratados y el 13,6% en los diabéticos tipo 1.

Tipo de retinopatía diabética asociada.

Para Klein y colaboradores ²⁷⁷, la incidencia de EM aumenta en aquellos casos con una retinopatía diabética acompañante más severa, tanto en los pacientes tipo 1 como en los tipo 2. Si bien en los pacientes con DM tipo 1 se asocia con mayor

frecuencia a las formas proliferativas de retinopatía y en los tipo 2 a las formas moderadas y severa de la misma.

Tiempo de evolución de la DM.

La duración de la DM es uno de los factores de riesgo de desarrollo de edema macular, si bien a diferencia de lo que sucede en la aparición de retinopatía diabética, no es el más importante. Así al aumentar el tiempo de evolución de la DM aumenta la prevalencia de edema macular²⁷⁷.

Tanto la DM tipo 1 como en la tipo 2 la incidencia de EM presenta picos de mayor incidencia. Así en los pacientes con DM tipo 1 existe un aumento progresivo de la aparición de EM hasta los 14 años de duración de la diabetes, momento en que existe un pico de incidencia mayor (34,4%) descendiendo progresivamente a partir de este momento hasta alcanzar una incidencia de solo el 16,7% a los 30 años de evolución. Igualmente en los pacientes con DM tipo 2 la incidencia de EM aumenta progresivamente hasta los 12 años de duración, momento en que se alcanza un pico de incidencia que se sitúa en un 37,6%, descendiendo a partir de este momento hasta alcanzar solamente un 3,8% a partir de los 25 años de evolución de la diabetes²⁷⁷.

Duración de D.M.(años)	Grupo < 30 años		Grupo > 30 años	
	Número	Incidencia(%)	Número	Incidencia(%)
0-2	72	(9,5)	128	(12,5)
3-4	81	(9,2)	132	(15,0)
5-6	101	(18,6)	95	(25,9)
7-8	83	(27,0)	85	(19,1)
9-10	76	(23,8)	56	(15,8)
11-12	49	(24,6)	39	(37,6)
13-14	39	(34,4)	37	(17,7)
15-19	74	(20,7)	115	(20,8)
20-24	44	(26,8)	60	(15,3)
25-29	35	(20,1)	26	(3,8)
30+	34	(16,7)		

Tabla 13

Control de la glucemia.

La presencia de niveles elevados de HbA1c se asocia a una mayor incidencia de EM en todos los estudios publicados, tanto para los pacientes con DM tipo1 o tipo2^{277,278,281-283}. Todos estos estudios previos se vieron corroborados por el *Diabetes Control and Complications Trial* (CCT) en pacientes diabéticos tipo 1²⁸³⁻²⁸⁵, en el que se demostró que el control de la glucemia es uno de los factores más importantes en el desarrollo del edema macular²⁸³⁻²⁸⁵.

El DCCT demostró que un estricto control de la glucemia, durante un periodo prolongado (se siguieron 1.441 pacientes con DM tipo 1, durante un período medio de 6,5 años) redujo la incidencia de EM, con un riesgo relativo de un 0,78, siendo el porcentaje de cambio de -22,1%.

No obstante el DCCT puso también en evidencia, que en el grupo de pacientes sometidos a uno estricto control de la glucemia (bien mediante el uso de bomba de

insulina o bien múltiples inyecciones de insulina), y sobre todo en el subgrupo de pacientes con niveles elevados de glucemia, aparecía EM durante el primer año en un 2,78% frente a un 1,72% en el grupo de pacientes sometidos a control convencional de la DM. Este empeoramiento ya no existía en el siguiente periodo de tiempo así a partir del primer año y hasta el tercer año de seguimiento, la presencia en un 3,58% de casos en el grupo de pacientes con tratamiento convencional frente a un 2,61% en el grupo con tratamiento intensivo. Podemos concluir pues que un control estricto instaurado bruscamente en los pacientes diabéticos puede desencadenar la aparición de EM²⁸⁶.

Presencia de hipertensión arterial (HTA).

En los estudios realizados por Klein y colaboradores^{277,287-289}, apuntaban ya que la HTA era un factor relacionado con la aparición de retinopatía diabética²⁸⁷⁻²⁸⁸, hecho corroborado por otros estudios multicéntricos como el EURODIAB²⁶⁷. Respecto a la influencia de la HTA sobre la aparición de EM la relación no está tan claramente demostrada. Así Klein y colaboradores, a los 10 años de seguimiento de sus pacientes, encuentra una mayor incidencia de EM en los pacientes con niveles elevados de tensión arterial diastólica en los pacientes con DM tipo 2, pero no en los diabéticos tipo 1, pero estos resultados se contradicen con los primeros que encontró en los primeros 4 años de seguimiento²⁸⁹, en este primer estudio la hipertensión arterial diastólica se asociaba a la presencia de edema macular, solamente en los pacientes con DM tipo 1 y no con los tipo 2.

Relacionada con la presencia de hipertensión arterial, deberíamos citar como factor de riesgo importante en la aparición de EM, los niveles elevados de presión de

perfusión ocular. La presión de perfusión ocular puede definirse como una combinación de los niveles de tensión arterial y de presión intraocular. Así la medición de la presión de perfusión ocular se realiza mediante la fórmula siguiente:

$$\text{PPO} = 2/3 (\text{TAD} + (\text{TAS}-\text{TAD})/3) - \text{PIO}$$

Siendo PPO = presión de perfusión ocular; TAD = tensión arterial diastólica; TAS = Tensión arterial sistólica y PIO = Presión intraocular.

El estudio de Klein y colaboradores ²⁷⁷, concluyeron que los niveles elevados de presión de perfusión ocular se correlacionan con una mayor incidencia de EM en los pacientes con DM tipo 2 pero no en los tipo 1.

De estos estudios se puede concluir que el control de la HTA es tan importante como el control de la glicemia para evitar la aparición y posterior progresión del EM ²⁸⁷⁻²⁹¹, si bien su efecto sobre el edema macular sigue siendo motivo de discusión.

Presencia de microalbuminuria o nefropatía diabética.

La microangiopatía diabética se presenta en forma de RD a nivel ocular y nefropatía a nivel renal, la relación entre ambas ha sido motivo de diversos estudios, y aunque se ha querido buscar una relación directa en la aparición de ambas, lo cierto es que no van juntas la mayoría de las veces.

Como forma precoz de lesión renal se produce la aparición de microalbuminuria, este se ha demostrado como fase previa a la aparición de nefropatía diabética (con 6 a 12 meses de antelación) en los pacientes con DM tipo 1; no así en los pacientes diabéticos tipo 2, en los que la microalbuminuria sólo se ha podido correlacionar con la aparición de lesiones cardiovasculares.

No existe evidencia de asociación entre la aparición de microalbuminuria y EM, en la literatura consultada. Los autores por su parte no encontraron ninguna asociación de microalbuminuria y una mayor prevalencia EM en un estudio transversal sobre una población rural²⁷⁸.

La asociación de nefropatía diabética y la aparición de formas graves de retinopatía (edema macular, retinopatía diabética proliferativa) se ha demostrado en diversos estudios^{279,281,292-293}, pero no la relación inversa.

Para el estudio más extenso como es el de Klein y colaboradores²⁹³, la presencia de insuficiencia renal al inicio del estudio no resultó ser un factor de riesgo en la aparición de EM.

Nivel de lípidos y aterosclerosis.

La relación entre los niveles de colesterol y la aparición de EM han sido estudiados por diversos autores sin encontrar una asociación clara entre ambos²⁸⁷⁻²⁹⁴. Por el contrario en la literatura si que existen estudios, que correlacionan los niveles elevados de colesterol y la mayor presencia de exudados en la retina²⁹⁵. Recientemente

Klein y colaboradores²⁹⁶, han publicados un estudio en el que relacionan la presencia de exudados duros con niveles elevados de colesterol LDL y lipoproteína A.

La presencia de exudados duros en la mácula, es un factor de mal pronóstico en los ojos con edema macular; así el ETDRS²⁹⁷ demostró que la severidad de los exudados duros es un factor predicativo de baja visión (inferior a 0,5), asimismo la presencia de exudados duros severos se asocia al desarrollo de fibrosis subretiniana²⁹⁸.

En un reciente estudio de Gordon y colaboradores²⁹⁹, realizado con un hipolipemiente (paravastatina), observaron la disminución en el número de exudados duros al disminuir las cifras de colesterol total y colesterol LDL en los seis pacientes de su estudio tras un año de seguimiento, si bien la agudeza visual solo mejoró en uno de los mismos.

Algunos autores han postulado la cirugía con la extracción de los exudados duros, como un mecanismo de mejoría de la agudeza visual en estos pacientes, pero los estudios publicados hasta la actualidad no son randomizados y la mejoría de la agudeza visual podría ser producida por otros factores³⁰⁰⁻³⁰¹.

Los autores encontraron que niveles elevados de colesterol HDL, se asociaban a una mejor prevalencia de EM, pero la presencia de niveles elevados de colesterol HDL se asocian a un mejor control metabólico de la DM, podría pues ser este último el factor que se correlacionaría con la menor prevalencia de EM^{278,281}.

Finalmente la aterosclerosis de la arteria carótida interna o de la oftálmica con estenosis pueden producir por si mismas, hipoxia e isquemia de la retina. En un estudio de Klein y colaboradores²⁹⁶, publicado recientemente, han asociado su presencia con la RD, si bien, no con su severidad.

En resumen el control de los lípidos séricos parece ser importante, en los pacientes con edema macular y presencia de exudados duros, ya que éste parece reducir el número de exudados duros presentes en la mácula del paciente diabético.

CARACTERÍSTICAS	GRUPO < 30 AÑOS				GRUPO > 30 AÑOS			
	Rango	Número	Incidencia (%)	R.R. (95%CI)	Rango	Número	Incidencia (%)	R.R. (95%CI)
SEXO								
<i>Mujer</i>		304	(7,6)	1,0		306	(4,9)	1,0
<i>Hombre</i>		306	(8,8)	1,2		346	(5,5)	1,1
P_{Art} SISTÓLICA								
<i>1er cuartil</i>	78-110	178	(7,3)	1	80-130	182	(4,4)	1
<i>4º cuartil</i>	135-221	88	(10,2)	1,4	161-263	122	(9,0)	2,0
P_{Art} DIASTÓLICA								
<i>1er cuartil</i>	42-71	188	(4,3)	1	45-70	126	(4,0)	1
<i>4º cuartil</i>	86-117	112	(14,3)	3,3	88-129	165	(8,5)	2,1
Edad al DIAGNÓSTICO								
	0-9	193	(6,7)	1,0	30-44	159	(10,1)	1,0
	10-19	263	(9,1)	1,4	45-59	293	(5,5)	0,5
	20-29	154	(8,4)	1,3	60-74	184	(1,1)	0,1
HB GLICOSILADA(%)								
<i>1er cuartil</i>	6,0-10,8	165	(1,8)	1	6,2-9,2	171	(1,2)	112,5
<i>4º cuartil</i>	14,2-23,3	125	(16,0)	8,9	12,7-23,6	127	(15,0)	
PROTEINURIA mg/dl								
<i>Ausente/trazas(<30)</i>		531	(7,7)	1,0		585	(5,1)	1,0
<i>Presente(>30)</i>		60	(11,7)	1,5		54	(7,4)	1,5
Presión de PERFUSIÓN (mmHg)								
<i>1er cuartil</i>	36-69	174	(6,3)	1	30-76	157	(3,2)	1
<i>4º cuartil</i>	85-134	96	(12,5)	2,0	95-135	122	(9,0)	2,8
Tto DIURÉTICO								
<i>Nunca</i>		364	(9,6)	1,0		281	(5,3)	1,0
<i>Previo</i>		49	(12,2)	1,3		63	(7,9)	1,5
<i>Actualmente</i>		31	(16,1)	1,7		307	(4,6)	0,9
TABAQUISMO								
<i>Nunca</i>		238	(7,6)	1,0		346	(5,2)	1,0
<i>Fumador/ Exfumador</i>		206	(13,6)	1,8		306	(5,2)	1,0
Nº Aspirinas tomadas En los últimos 30días								
	0	161	(8,7)	1,0	0	267	(5,2)	1,0
	1-29	240	(9,2)	1,1	1-29	233	(4,7)	0,9
	30+	43	(23,3)	2,7	30+	151	(6,0)	1,2
Historia de Pat. CardioV								
<i>Ausente</i>		435	(9,9)	1,0		504	(5,4)	1,0
<i>Presente</i>		9	(33,3)	3,4		145	(4,8)	0,9

Tabla 14

CARACTERÍSTICAS	GRUPO < 30 AÑOS				GRUPO > 30 AÑOS			
	Rango	Número	Incidencia (%)	O.R. (95%CI)	Rango	Número	Incidencia (%)	O.R. (95%CI)
SEXO								
Mujer		342	(22,4)	1,0(-)		336	(14,4)	1,0(-)
Hombre		346	(17,9)	0,8(0,5-1,3)		407	(22,1)	1,4
PArt SISTÓLICA (mmHg)	78-110	199	(19,1)	1,0	80-130	207	(17,6)	1,0
	111-120	201	(20,3)	1,1	131-144	221	(16,7)	0,9
	121-134	178	(16,4)	0,9	145-160	191	(17,1)	0,8
	135-221	106	(27,1)	1,6	161-263	153	(27,7)	1,7
PArt DIASTÓLICA (mmHg)	42-71	207	(16,9)	1,0	45-70	162	(15,4)	1,0
	72-78	182	(21,2)	1,3	71-78	201	(12,8)	0,8
	79-85	159	(16,8)	1,1	79-87	214	(18,5)	1,3
	86-117	135	(26,4)	1,9	88-129	192	(27,1)	2,1
Edad al DIAGNÓSTICO								
	0-9	217	(16,6)	1,0	30-44	184	(22,9)	1,0
	10-19	296	(21,7)	1,4	45-59	345	(20,9)	0,8
	20-29	175	(21,8)	1,4	60-74	216	(11,2)	0,3
HB GLICOSILADA(%)								
	5,6-9,4	187	(8,7)	1,0	5,4-8,1	212	(3,7)	1,0
	9,5-10,5	153	(17,2)	2,2	8,2-9,4	181	(12,6)	3,5
	10,6-12	167	(28,1)	4,0	9,5-10,8	179	(25,9)	7,1
12,1-19,5	154	(28,1)	4,0	10,9-20	145	(39,7)	13,7	
PROTEINURIA								
Ausente		584	(18,2)	1,0		676	(18,5)	1,0
Presente		81	(35,2)	2,3		75	(21,1)	1,3
Presión de PERFUSIÓN (mm Hg)								
	10-40	174	(22,3)	1,0	23-45	188	(16,4)	1,0
	41-45	199	(18,5)	0,8	46-50	186	(16,9)	1,0
	46-51	183	(16,2)	0,7	51-57	227	(16,6)	1,0
52-89	110	(25,1)	1,3	58-85	158	(29,4)	2,1	
Tto DIURÉTICO								
Nunca		412	(21,8)	1,0		322	(16,2)	1,0
Previo		56	(25,7)	1,2		71	(13,5)	0,9
Actualmente		45	(24,0)	1,2		379	(22,7)	1,2
TABAQUISMO								
Nunca		280	(21,7)	1,0		419	(20,5)	1,0
Exfumador		82	(20,2)	1,0		233	(16,2)	0,8
Fumador		151	(25,1)	1,2		121	(17)	0,8
Nº Aspirinas tomadas En los últimos 30días	0	193	(23,9)	1,0	0	305	(20,6)	1,0
	1-29	273	(19,7)	0,8	1-29	281	(16,9)	0,8
	30+	47	(32,7)	1,6	30+	186	(18,1)	0,9
Historia de Pat.CardioV								
Ausente		499	(22,3)	1,0		588	(20,2)	1,0
Presente		14	(29,3)	1,5		182	(11,0)	0,6

Tabla 15

Relación vítreo-retiniana.

La relación existente entre el vítreo y la retina a nivel macular ha sido objeto de múltiples estudios, con diversos resultados^{280,302-305}. En 1991 el ETDRS comunicó que un 35% de ojos sufrieron resolución espontánea del EM dentro de los seis meses siguientes. A esta publicación se asoció la realizada por Lewis y colaboradores³⁰², en 1992, en la que describían el resultado quirúrgico mediante vitrectomía posterior en 10 pacientes con EM difuso, en estos pudo objetivar la presencia de una hialoides posterior engrosada, en los cuales la agudeza visual mejoró en 9 de los 10 casos, tras la cirugía. Paralelamente Effenterre y colaboradores³⁰⁶, encontraron la regresión del EM difuso en 12 pacientes de 22 intervenidos de vitrectomía posterior y pelado de la hialoides posterior.

A estos estudios siguieron otros como los de Harbour y colaboradores³⁰⁷ y de Gandorfer y colaboradores³⁰³, que asociaban el pelado de la membrana limitante interna. Respecto a la relación entre mejoría de la agudeza visual y mejoría del espesor macular Massin y colaboradores³⁰⁸, encontraron que la vitrectomía posterior se traducía en un aumento de agudeza visual solo en aquellos pacientes en los que se objetivaba la presencia de tracción macular, pero no en los que no aparecía dicha tracción en la OCT, si bien en ambos grupos de pacientes el espesor macular disminuía.

De todas maneras en la mayoría de estudios aparecidos con posterioridad, se puede objetivar que la vitrectomía posterior mejora el espesor del EM, si bien el mismo tiende a regresar en el postoperatorio.

Se han señalado diferentes mecanismos de acción de la vitrectomía posterior, desde la eliminación de la tracción ejercida por el vítreo sobre el área macular, o la disminución de la cantidad de factores vasoproliferativos (VEGF) ³⁰⁹ al no quedar retenidos por el vítreo, disminuyendo el tiempo de contacto con la retina. Recientemente Stefánson ³¹⁰, ha propuesto como explicación, que existiría una mejoría en la oxigenación de las capas internas de la retina desde el vítreo, mediante el aporte mayor de oxígeno procedente de áreas más periféricas mejor oxigenadas hacia las áreas de isquemia, gracias a un aumento en las corrientes generadas en el fluido existente en la cavidad vítrea tras la vitrectomía.

Efecto de la pantofotocoagulación retiniana.

El tratamiento del edema macular focal de elección actualmente sigue siendo la fotocoagulación focal, el ETDRS ²⁷² demostró que mediante su uso la agudeza visual mejora en un 20% de casos y en el resto la agudeza visual tiende a conservarse. Así mismo los pacientes jóvenes responden mejor al tratamiento; el mecanismo por el cual la edad influye en el resultado de la fotocoagulación láser se desconoce; una posible hipótesis apunta a que el efecto del láser sería la estimulación del epitelio pigmentario de la retina, para que éste repueble las áreas afectadas por el láser, en este caso la presencia de un EPR joven actuaría de forma más vigorosa en el efecto de bombeo del fluido retiniano ^{309,311}.

En diversos estudios se objetiva que la realización de panfotocoagulación láser empeora o produce la aparición de edema macular ³¹²⁻³¹⁸. Así Donald y

colaboradores³¹⁵, en una revisión de 175 pacientes tratados por retinopatía diabética proliferativa con factores de alto riesgo, encontraron que un 43% de casos presentaban un aumento del edema macular pre-existente, que persistía a las 10 semanas de la panfotocoagulación; tras 15 meses de seguimiento un 27% de los casos seguía con edema macular si bien sólo en el 8% se traducía en pérdida de agudeza visual.

Igualmente el ETDRS³¹⁸ demostró que en uno 10% de casos de pacientes, sometidos a panfotocoagulación retiniana, se producía un descenso de su agudeza visual debida a la aparición de edema macular o un empeoramiento del mismo si ya existía.

Ante estos hechos el estudio ETDRS³¹⁷ aconseja empezar tratando las lesiones causantes del edema macular, antes de iniciar la panfotocoagulación; y en caso de necesidad de empezar el tratamiento de forma inmediata, aconseja asociar a la fotocoagulación focal de la macula la fotocoagulación del área nasal, siguiendo con el lado temporal tras dos semanas de descanso. Así mismo recomienda realizar la panfotocoagulación en más sesiones de lo habitual, disminuyendo el número de impactos por sesión.

Cirugía de la catarata

La presencia de catarata es frecuente en los pacientes diabéticos, como demostró Edere y colaboradores ³¹⁹, en su estudio sobre la población de Framingham, en el que observó una mayor presencia de cataratas en los pacientes diabéticos. En un estudio de Klein y colaboradores ³²⁰, en los pacientes diabéticos tipo 1 la duración de la DM era el factor de riesgo más importante en la aparición de cataratas; siendo la edad, la severidad de la retinopatía y el uso de diuréticos (para tratar la hipertensión arterial), los factores de riesgo en los pacientes con DM tipo 2.

Si no existe retinopatía diabética previa, el resultado de la cirugía suele ser bueno, pero si hay retinopatía puede empeorar tras la cirugía de la catarata. La complicación más grave que puede aparecer tras la cirugía de la catarata, es el glaucoma neovascular, que puede aparecer en aquellos pacientes con retinopatía diabética previa, sobre todo en caso de rotura de la cápsula posterior. En segundo lugar el resultado visual se puede ver afectado por la aparición o empeoramiento de un edema macular ³¹⁹⁻³²⁴. Por desgracia en la actualidad, no se ha podido identificar ningún factor de riesgo antes de la cirugía de la catarata, que permita evitar la aparición de edema macular en el postoperatorio.

En caso de que exista EM previamente, éste puede empeorar tras la cirugía de la catarata, teniendo lugar alrededor de la sexta semana tras la intervención quirúrgica ³²⁴. Para evitar su empeoramiento se puede tratar el edema existente, antes de la cirugía de la catarata, pero habitualmente esto es dificultoso; en este caso se debería proceder al tratamiento láser en el curso de la 2ª ó 3ª semana post intervención.

Por otra parte tras la cirugía de catarata puede aparecer un edema macular quístico, esta forma de edema es más frecuente en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. Así Menchini y colaboradores³²⁵, en un estudio sobre dos grupos de pacientes uno sin DM, y el otro con DM pero sin retinopatía diabética a los 30 días de la cirugía de catarata (cirugía mediante técnica extracapsular); observándose en la angiografía fluoresceínica difusión de contraste, en un porcentaje similar en ambos grupos de pacientes (69% en los pacientes con DM y 63% en los pacientes sin DM); pero a los 90 días el porcentaje era más elevado en los pacientes con DM (65%) frente a un 33% en los no diabéticos; y al cabo de un año de la cirugía persistía la pérdida de contraste en un 24% de los pacientes con DM frente a un 0% en los no diabéticos. Si bien dicho estudio se realizó mediante extracción extracapsular de catarata, hemos de recordar que no hay diferencias significativas entre la aparición de edema macular quístico angiográfico, en los pacientes operados de catarata mediante facoemulsificación o extracción extracapsular³²⁶.

De todo lo anterior se puede deducir:

- Los pacientes con retinopatía diabética previa a la cirugía de catarata, tienen un riesgo más elevado de desarrollar edema macular quístico en el postoperatorio.
- Los pacientes con edema macular previo a la cirugía, deberían ser tratados mediante fotocoagulación láser antes de la misma.

- Todos los pacientes con retinopatía diabética antes de la cirugía de la catarata deben revisarse, en el postoperatorio de forma más frecuente que los pacientes sin DM.

Si bien, como hemos dicho, no tenemos actualmente ningún sistema para deducir que pacientes se comportarán peor en el postoperatorio, y se agravará o aparecerá retinopatía diabética o edema macular en el postoperatorio, debemos destacar que recientemente Funatsu y colaboradores³²⁷, han correlacionado la presencia de niveles elevado de VEGF, a nivel de la cámara anterior, con la aparición de EM en el postoperatorio, de confirmarse podría ser un posible mecanismos de detección de aquellos pacientes que se comportarán peor en el postoperatorio de la cirugía de la catarata.

Maculopatía isquémica

Esta entidad ha suscitado poco interés en la literatura científica, debido a la dificultad de su diagnóstico y evaluación. Es conocida que su presencia empeora el pronóstico visual, de aquellos pacientes que se han de someter a tratamiento mediante fotocoagulación láser.

Su diagnóstico se basa en la exploración mediante angiografía fluoresceínica, que permite identificar las áreas de no perfusión a nivel macular, denominada zona avascular central (ZAF) que varía entre 400 a 500 micras de diámetro.

El ETDRS ³²⁸ clasificó la zona avascular central (FAZ) en cuatro grados de menor a mayor afectación:

- *grado 0* = zona avascular normal

- *grado 1* = irregularidades visibles pero no definitivamente anormales

- *grado 2* = evidencia de destrucción de un tamaño menor a la mitad de la circunferencia inicial

- *grado 3* = destrucción de un tamaño igual o superior a la mitad de la circunferencia inicial

La prevalencia y la incidencia de la maculopatía isquémica ha sido relativamente poco estudiada. Solamente el ETDRS ³²⁸ ha estudiado la presencia de las zonas de oclusión capilar macular; según este estudio un 22,3% de diabéticos presentan algún tipo de lesión isquémica dentro de las 500 micras centrales. Su presencia se asocia en una 36,4% de casos a edema macular clínicamente significativo.

Su aparición parece ser más elevada en los pacientes con DM tipo 2 tras 15 años de evolución de la DM. En un estudio realizado por Mansur y colaboradores ³²⁸, no han hallado ninguna relación entre la lesión de la zona avascular central y la hipertensión arterial o el tratamiento mediante insulina de la DM.

La traducción funcional de la maculopatía isquémica, está poco estudiada, pero diversos autores ³²⁹⁻³³² coinciden en que existe una correlación estrecha entre el área de isquemia y la agudeza visual. La afectación de la agudeza visual tiene lugar desde el momento que la zona avascular central aumenta hasta 1000 micras, momento en que las arteriolas maculares se ven afectadas por la oclusión ³³²⁻³³³. Las zonas de isquemia se pueden asociar a un edema macular que tiene lugar en las zonas adyacentes a la isquemia, sería como una respuesta a la misma, siendo este intento de perfusión del área isquémica insuficiente, estos puntos de pérdida de contraste se asocian a zonas de isquemia recientes, por el contrario en zonas de isquemia antiguas, no existe apenas pérdida de contraste adyacente al área isquémica ³³³⁻³³⁴.

La pérdida de agudeza visual, cuando tiene lugar, no se recupera jamás, a pesar del control metabólico estricto del paciente, o el tratamiento mediante fotocoagulación láser. Se ha observado que en un 8,7% de ojos afectados de isquemia macular tiene lugar un proceso de recanalización vascular, en la angiografía fluoresceínica, pero que no se traduce en una recuperación de la agudeza visual ³³⁴. En cualquier caso la presencia de isquemia macular puede inducir la aparición de neovasos, que se situarán en la periferia media o en la papila.

No existe actualmente ningún tratamiento para la isquemia macular, en caso de edema macular asociado, la realización de una fotocoagulación focal o una rejilla macular no consigue la mejoría de la visión en estos pacientes.

Discusión.

Al iniciar el estudio de los artículos publicados hasta la actualidad, sobre el edema macular diabético, lo primero que salta a la vista es que la mayoría de los mismos, están incluidos dentro de estudios realizados sobre retinopatía diabética y no de forma exclusiva sobre edema macular; este hecho hace que sean muy heterogéneos, tanto en la selección de los pacientes como en las técnicas de estudio empleadas. Esto conlleva a que así como en el caso de la retinopatía diabética los factores de riesgo epidemiológicos quedan bien definidos, en el caso del EM no sea tan exacto el estudio de los mismos. Pocos estudios epidemiológicos se han realizado de forma tan extensa como el de Klein y colaboradores ^{277,289}, en Wisconsin, siendo este uno de los más importantes como punto de referencia al estudiar la epidemiología del edema macular, si bien como hemos indicado al principio los resultados los incluye dentro de su estudio de retinopatía diabética. Los resultados que obtiene los publica en dos partes diferentes, una a los 4 años de seguimiento de sus pacientes y la segunda a los 10 años de seguimiento, gracias a este extenso seguimiento a lo largo de los años los datos epidemiológicos que obtiene se han convertido en punto de referencia para cualquier estudio epidemiológico del edema macular diabético.

De las publicaciones revisadas en el presente estudio podemos deducir que el edema macular diabético se asocia principalmente a un pobre control metabólico de la DM, siendo más frecuente su aparición en aquellos pacientes con niveles elevados de HbA1c; así mismo el control de los lípidos en sangre parece que es un factor importante para disminuir el número e importancia de exudados duros, cuya presencia va a empeorar el resultado visual final del paciente.

Si bien en la retinopatía diabética el tiempo de evolución de la DM, es el factor de riesgo más importante, en el caso del EM aunque si aumenta la presencia de EM con la duración de la DM, hemos de recordar el hecho de la existencia de unos picos importantes de incidencia de EM, a los 14 años de evolución en los pacientes tipo 1 y a los 12 años en los tipo 2.

Al igual que en el caso de la retinopatía diabética el control de la hipertensión arterial sería una de las metas a conseguir, para disminuir la incidencia de EM, si bien los estudios revisados entran en contradicción entre sí, como es el caso del de Klein y colaboradores^{277,289}, a los 4 años de seguimiento y el de mismo autor a los 10 años de seguimiento de la población estudiada. Igualmente en los pacientes con insuficiencia renal su control parece ser importante para la mejoría del EM si este ya existe.

Especial mención debemos hacer sobre la presencia de catarata en los pacientes diabéticos, y el tratamiento quirúrgico de la misma, tal y como hacemos referencia en el texto actualmente no podemos aún conocer que pacientes van a desarrollar retinopatía diabética y/o edema macular tras la cirugía de la misma, por tanto debemos prestar especial atención a los pacientes diabéticos que deben ser intervenidos de catarata, mediante un seguimiento post quirúrgico más frecuente de los mismos.

Respecto al tratamiento del edema macular diabético el ETDRS²⁷² definió como fundamental la aplicación de la fotocoagulación láser. Pero su aplicación en los pacientes con edema macular severo, o edema difuso si empleamos la clasificación de Bresnick, los resultados obtenidos son peores; en estos pacientes se ha ensayado el tratamiento mediante vitrectomía posterior o inyección intravítrea de triamcinolona,

obteniendo mejores resultados; así el estudio de la relación existente entre vítreo y mácula ha despertado gran interés recientemente, apareciendo numerosos estudios, en los que se evidencia que la tracción vítreo macular es origen de algunos casos de edema severo. Gracias a la aportación de la OCT en la exploración de la mácula, es de preveer que en el futuro nuevas informaciones nos llevaran a cambiar muchas de las hipótesis actuales sobre el origen y tratamiento del edema macular diabético.

Finalmente el papel de la relación entre el vítreo y la mácula, parece ser un factor muy importante a tener en cuenta, toda vez que la vitrectomía posterior disminuye el engrosamiento macular, independientemente de que existan signos de tracción vítrea o no.

Ante la aparición de nuevos tratamientos del edema macular diabético, deberíamos tener en cuenta que la determinación de los factores de riesgo epidemiológico, es esencial para evaluar la eficacia de los mismos. Sería pues necesario la realización de nuevos estudios, centrados en el edema macular diabético y que nos ayuden a comprender mejor la patogenia del EM.

II.8. IMPORTANCIA SOCIO-SANITARIA DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.

La retinopatía es de presentación más frecuente y potencialmente más grave en los diabéticos tipo 1; en este tipo de pacientes, después de 5 años de evolución de la enfermedad, el 23% presenta retinopatía; a los 10 años este porcentaje se eleva al 60%, alcanzando el 80% entre los pacientes con más de 15 años de evolución.

La retinopatía diabética proliferativa (RDP) se da en la cuarta parte de los pacientes con diabetes tipo 1 a los 15 años y a menudo permanece asintomática, por lo que, de no ser diagnosticada, compromete seriamente la capacidad visual del paciente.

En los pacientes con diabetes méllitus tipo 2, más del 60% presenta algún grado de retinopatía los 20 años de evolución.

Un paciente diabético tiene de 20 a 40 veces más probabilidades de quedarse ciego que uno no diabético, cifra que aumenta considerablemente si se incluye sólo a diabéticos tipo 1. A los 15 años de la enfermedad, casi el 2% de los individuos afectados quedará ciego y el 10% desarrollará incapacidad visual asociada a enfermedad ocular diabética. Un 3,2% de diabéticos tipo 1 y un 2,7 y 2,3% de diabéticos tipo 2 (tratados con o sin insulina) desarrollarán ceguera legal.

La mortalidad se considera incrementada entre los pacientes ciegos comparada con la población total y en particular con los diabéticos.

En 1930 menos del 1% de las cegueras registradas en EE.UU. eran de causa diabética, pero en 1960 esta cifra alcanzaba el 15%. La retinopatía diabética en EE.UU. es la causa más frecuente de nuevos casos de ceguera en personas de 20 a 74 años.

Este problema ha ido incrementándose en íntima relación con los avances en diabetología. A medida que aumenta la esperanza de vida de los diabéticos, el problema de la retinopatía se incrementa, a pesar de que el mejor control metabólico mejora el pronóstico ocular.

El problema se agrava si además consideramos otra condición: el número de diabéticos se dobla aproximadamente cada 15 años y en el momento actual se estima que en el mundo hay 150 millones de diabéticos.

En los países sanitariamente más avanzados se hacen esfuerzos importantes en la lucha contra la diabetes y la retinopatía, especialmente en los países nórdicos y en EE.UU. En este último país, el National Institut of Health y la National Comission of Diabetes han establecido el estudio de la retinopatía como una actividad prioritaria. Así, se han puesto en marcha diversos planes de prevención y tratamiento de la ceguera causada por retinopatía diabética, ya que se estima que en EE.UU. hay aproximadamente 8.000, lo que demuestra que los diabéticos tienen un riesgo 25 veces mayor de ceguera que la población no diabética. En Europa se estima que hay el menos 10 millones de diabéticos y las cifras de ceguera son similares a las norteamericanas.

Los dos programas más ambiciosos que se han desarrollados son los auspiciados por la Academia Americana de Oftalmología y, conjuntamente, por la Federación

Internacional de Diabetes y la oficina regional para Europa de la Organización Mundial de la Salud. El objetivo de ambos han sido reducir la ceguera causada por retinopatía diabética, incorporando medidas, desde la información a la investigación, para mejorar la situación.

Además del drama humano y social que representa la ceguera por retinopatía diabética, los costes económicos son brutales, pensiones por invalidez, programas de rehabilitación, Seguridad Social, disminución de la productividad, etc. En EE.UU, se ha estimado que el coste anual en términos de programas de rehabilitación y Seguridad Social debido a la enfermedad diabética ocular es de 75 millones de dólares/año. El coste por evitar la ceguera por retinopatía diabética proliferante en un paciente dependiente de insulina sería de 966 dólares por persona y año, y el coste por preservar la visión central por edema macular sería de 1.118 dólares por persona y año. Esto representa sólo la séptima parte del coste medio de un año de Seguridad Social para disminuidos visuales.

RENTABILIDAD EN LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.

Varios modelos de simulación calculan el total de años de pérdida de visión, moderada o grave, con y sin tratamiento, cuando ambos ojos están afectados. Pese a realizar un cribado adecuado y una fotocoagulación con láser tan pronto como esté indicado, el modelo predice que, en última instancia, el 28% de los pacientes sufrirán una pérdida visual grave, en comparación con el 54% si no se instaura tratamiento.

Predice, asimismo, que en el 22% se duplicará el ángulo subtendido debido al edema macular, frente a un 34% en el caso de no recibir tratamiento.

A partir de los años-persona con visión se calculó el total de AVAC ganados y se determinó un coste de 1996 USD/AVAC en la retinopatía diabética por diabetes de tipo 1, de 2933 USD/AVAC en la diabetes de tipo 2 sin tratamiento insulínico y de 353= USD/AVAC en la diabetes de tipo 2 tratada con insulina (Javitt y colaboradores, 1996)³³⁵.

Se considera que a la sociedad le interesa poner en práctica las intervenciones sanitarias cuyo coste es inferior a 20000 USD/AVAC (Laupacis y colaboradores, 1992)³³⁶.

Si el cribado y el tratamiento se llevan a cabo como se recomienda, el modelo predice que, por término medio se salvan 4 años de visión por cada paciente sometido a fotocoagulación panretiniana (coste de 966 USD por persona y año de visión) y 5 años por cada paciente sometido a fotocoagulación focal (coste de 1118 USD por persona y año de visión). Estas cifras representan en torno a la séptima parte del coste anual de las prestaciones sociales que recibe un paciente con pérdida de visión grave por retinopatía diabética, por lo que las citadas intervenciones resultan mucho menos caras que pagar las consecuencias de la discapacidad (Javitt y colaboradores, 1989)³³⁷.

Según una modelización basada en la simulación de Montecarlo y que analiza los acontecimientos y los costes generados durante toda la vida de los estadounidenses

con diabetes de tipo1, anualmente se ahorran 101 millones de dólares gracias a los programas de cribado (Javitt y colaboradores, 1991)³³⁸ .

A partir de los datos de un programa de cribado que se realizó en la zona occidental de la bahía James (Ontario septentrional, Canadá), Maberley y colaboradores (2003) utilizaron una modelización basada en el método de Montecarlo para generar la distribución de probabilidades y estimaron el coste por año de visión ganado en 3900 USD, y en 15000 USD a lo largo de 10 años.

Cada vez se utilizan más los cargos medios a Medicare en 1990 como base de las indemnizaciones en forma de reembolso de asistencia médica y los planes de seguros de atención gestionada. Incluso desde la perspectiva de las aseguradoras de salud, el cribado y el tratamiento de la diabetes son rentables de acuerdo con los dos métodos.

Los programas de prevención de la ceguera por retinopatía diabética son rentables, dado que la detección y el tratamiento tempranos previenen la discapacidad visual y permiten reducir eficazmente los costes, entendidos como la gestión de los efectos de la pérdida de visión grave.

Según la American Diabetes Association (1998), el cribado de la retinopatía diabética salva la visión a un coste relativamente bajo, e incluso este coste es a menudo inferior a las compensaciones por incapacidad que se concederían a las personas que quedarán ciegas de no llevarse a cabo programas de cribado (Younis y colaboradores, 2003)³³⁹ .

II.9. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS.

II.9.1. AGUDEZA VISUAL.

El término AGUDEZA VISUAL (AV) se refiere a una medición angular que relaciona la distancia a examinar con el objeto de menor tamaño que se es capaz de distinguir a esa distancia. La forma tradicional de medición de la agudeza visual, consiste en un test visual en el que un objeto determinado subtende un ángulo visual de 5 minutos de arco en el punto nodal del ojo, cuando el sujeto está a una distancia de 20 pies (6 metros) del objeto. A esta distancia, la divergencia de los rayos del pequeño haz que entra en la pupila es mínima, por lo que los rayos se pueden considerar paralelos y así eliminar la acomodación. Mientras que el ángulo visual siempre debe ser de 5 minutos de arco, la distancia del test al objeto puede ser arbitraria: así, habrá que variar el tamaño del objeto en función de la distancia entre el objeto y el ojo, para que el tamaño de la imagen retiniana sea el mismo para cualquier objeto que cubra los mismos 5 minutos de arco.

La medida de la agudeza visual es un método sensible para evaluar la función visual en trastornos ópticos, retinianos y neurológicos del ojo. Además, se correlaciona con la capacidad de realizar muchas actividades de especial importancia en nuestra sociedad, como conducir o leer. Para que la medición de la agudeza visual sea útil en la investigación clínica debe ser estandarizada, así la guía del “*Eye Care Technology Forum*” recomienda una serie de procedimientos a seguir:

- Utilizar una gráfica o tarjeta estandarizada para tomar la agudeza visual.
- Existencia de gran diferencia de contraste entre los optotipos y su entorno.

- Mismo número de optotipos en cada nivel.
- El espacio entre las líneas debe ser proporcional al tamaño de los optotipos.
- Dificultad equivalente de los optotipos, siendo el estándar los anillos ó C de Landolt.
- Progresión logarítmica del tamaño de los optotipos.
- Iluminación estándar de la gráfica, aproximadamente 160 candelas/m.
- Distancia estándar, preferiblemente a 4 metros por lo menos en agudezas visuales de 20/200 o mejores.
- Procedimientos de refracción estandarizados y congruentes.
- Usar diferentes gráficas para la refracción y la medición final de la agudeza visual.
- Informar al sujeto de que solo hay letras, números, anillos, etc., en la gráfica.
- Dar instrucciones estandarizadas antes de empezar a leer.
- Métodos estándar para estimular a los sujetos a adivinar las letras cuando empiezan a tener dificultad en leerlas.
- Métodos estándar para la medición de la baja.

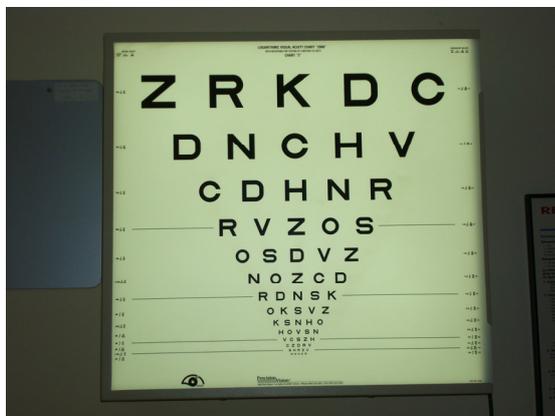


Figura 28

CONVENIOS DE NOTACIÓN.

El método más común para expresar la medida de la AV es la notación de SNELLEN. Por convención se expresa como una fracción, pero no es una fracción matemática.

El número del numerador corresponde a la distancia entre el ojo y el optotipo expresada en pies o metros, mientras que el número del denominador corresponde a la distancia a la cual el sujeto puede leer esa figura. Así, por ejemplo, una persona normal a 6 metros ó 20 pies del optotipo es capaz de leer desde arriba hasta por lo menos la línea de 6 metros, lo que se anotaría como AV= 6/6 ó 20/20; si la persona sólo es capaz de leer la línea de 60 metros se anotaría como AV= 6/60 ó 20/200.

Otros tipos de notaciones usadas:

- Notación decimal convierte la fracción de Snellen en un decimal, por ejemplo, Snellen 20/20 corresponde a 1.0 y Snellen 20/30 a 0.7.
- Notación métrica o M.
- Notación LogMAR.
- Notación de Monoyer escala en progresión aritmética en la que el tamaño relativo de los optotipos es de 10/10, 10/9, 10/8..., y la AV se expresa como 1.0, 0.9, 0.8,...
- Notación de Jaeger asigna números arbitrarios a cifras equivalentes de Snellen, se utiliza para expresar la AV de cerca.

Sistema decimal	Tabla de 6 m de Snellen	Tabla de 20 pies de Snellen
1.0	6/6	20/20
0.8	5/6	20/25
0.7	6/9	20/30
0.6	5/9	15/25
0.5	6/12	20/40
0.4	5/12	20/50
0.3	6/18	20/70
0.1	6/60	20/200

Tabla 16

TIPOS DE TEST.

Existe una gran variedad de test. Cada letra, número o dibujo del test se denomina optotipo. Algunos optotipos son más difíciles de reconocer que otros, por ejemplo, la letra “B” es de las más difíciles de reconocer, y es frecuentemente confundida con la “E” o con el número 8. Las letras “C”, “D” y “O” se confunden entre sí porque su forma es parecida. La letra más fácil de reconocer es la “L”, que solo se puede confundir con la “I”. Todo esto significa que el examinador debe tener en cuenta, por ejemplo, que no es lo mismo fallar una “B” que una “L”.

La mayoría de los test de letras y números que existen requieren cierta alfabetización y habilidad verbal. El test de la E volteada y el de la C de Landolt, no

requieren alfabetización (ya que son letras E o C en diferentes posiciones), pero si cierto grado de lateralidad, por lo que examinan otros componentes psicofísicos además de la visión. Los test de dibujos, como el de Ayeen, son más fáciles para los niños, pero también pueden confundir, ya que al igual que los de letras no todos los optotipos son igualmente reconocibles.

La mayoría de los test tienen una anotación a un lado o debajo de cada línea de optotipos, que compara el tamaño del optotipo con los de la línea estándar 20/20. Cuando el paciente sólo es capaz de leer correctamente la mitad de las letras de una determinada línea, el tamaño de ese optotipo se convierte en el denominador de la notación de Snellen para ese paciente, mientras que el numerador es la distancia entre el paciente y el test. Por ejemplo, si el paciente está a 20 pies del test y sólo es capaz de leer la mitad de los optotipos de la línea 20/40, su visión se anotará como 20/40, pero si el paciente está a 15 pies y lee la misma línea, su AV será de 15/40. Además el examinador tiene que anotar el número de optotipos que el paciente falla en la última línea capaz de leer. Por ejemplo, si el paciente falla 3 optotipos en la línea 20/40, se anotará $AV = 20/40-3$. Del mismo modo, si el paciente ve más de 2 optotipos de la siguiente línea inferior, se anotará $AV = 20/40+2$. Si el paciente lee de manera exacta, pero con lentitud (incluso los optotipos más grandes), escribiremos $AV = 20/20$ lentamente. Esta observación es muy importante y puede indicar un defecto campimétrico precoz.

EXÁMEN DE LA AGUDEZA VISUAL LEJANA.

En la primera visita la AV se debe tomar con y sin corrección. En la ficha del paciente se anotará al lado de la AV “cc” si lleva corrección y “sc” si no la lleva. En sucesivas visitas si el paciente usa gafas o lentes de contacto, la AV siempre se debe tomar con ellas puestas y así anotarlas en su ficha. Por convención se examina primero el ojo derecho, ocluyéndose el izquierdo. Antes de empezar el test se debe preguntar si el paciente está familiarizado con el optotipo que usemos, (esto es especialmente importante en los niños), ya que se tiende a memorizar la secuencia de imágenes. Se debe anotar el tipo de test utilizado.

Para tomar la AV se le dice al paciente que se siente a la distancia asignada (lo ideal es a 20 pies ó 6 metros de una pared bien iluminada donde esté el test). Se ocluye el ojo izquierdo sin que toque o presione el ojo, y se le dice al paciente que lea en voz alta los optotipos, empezando por los de mayor tamaño hasta que sólo identifique correctamente la mitad de los optotipos de una línea. Si el paciente no es capaz de leer los optotipos más grandes, se le dice que se vaya acercando despacio hacia el test, hasta que sea capaz de leer la primera línea (esa distancia será la que se anote en el numerador de la notación de Snellen). Si el paciente es incapaz de leer la primera línea a pesar de estar cerca, se le dice que cuente los dedos del examinador a una distancia de 1 metro, lo que se anota como AV = cuenta dedos a 1 m. Si no puede contar dedos el examinador moverá su mano enfrente del ojo, si el paciente lo ve, se anota como AV = movimiento de manos (m.m), si no lo ve, se apaga la luz y se enciende una linterna delante del ojo, preguntando si la ve, AV = percibe luz (p.l.), si es capaz de distinguir de dónde proviene, AV = percibe y proyecta luz (p.p.l), o si no la ve, AV = no percibe luz

(no p.l). Si la AV es menor de 20/20 se deberá repetir el test usando el agujero estenopeico. La prueba se realiza con y sin corrección. Después se repiten los mismos pasos con el ojo izquierdo, con ambos ojos simultáneamente y se anotan todos los hallazgos. Por ejemplo:

AV sc OD 20/200
OI 20/100
AO 20/80
AV cc OD 20/20
OI 20/25
AO 20/20

Tabla 17

Por último, también se debe anotar el poder de refracción de las lentes correctoras que necesite el paciente.

II.9.2. PRUEBAS PSICOFÍSICAS.

VISIÓN DEL COLOR.

La mejor forma de evaluar la discriminación del color es mediante la prueba de Farnsworth-Munsell 100 (F-M 100).

La alteración en la visión del color es más frecuente en diabéticos. Los primeros cambios se observan en el eje azul-amarillo, pero sin relación con edad, sexo, control metabólico, tipo de diabetes o tiempo de evolución de la misma³⁴⁰. Aunque en menor porcentaje también existen alteraciones en eje rojo-verde.

Hay más cambio en la visión del color medido por el FM 100 que si el paciente tiene edema o isquemia macular.

La pérdida de visión del color empeora según el tiempo de evolución y la gravedad de la retinopatía diabética. Se detiene algo con tratamiento del edema macular, pero hay una pérdida progresiva lenta (de años) en un gran porcentaje de pacientes.

Algunos diabéticos realizan autocontroles de su glucemia mediante tiras reactivas tornacolor. Se ha demostrado que hasta un 30% de los pacientes son incapaces de identificar de forma correcta los colores en dichas tiras de glucemia³⁴¹. En algunos subgrupos este porcentaje pudiera ser más alto, pues la visión de los colores está alterada en un 65% de los pacientes con retinopatías proliferativas. Las deficiencias en la visión del color son mayores en pacientes tratados con láser que en cualquier otro subgrupo³⁴², pero la falta de constancia y de reproducibilidad en los resultados ha disminuido la fiabilidad del test.

Las pruebas funcionales, incluidas las pruebas de visión del color, se correlacionan más con el edema macular que con problemas sin perfusión en el área macular.

PRUEBA DE SENSIBILIDAD AL CONTRASTE.

Es una prueba sencilla y eficaz para medir la capacidad de resolución espacial ocular.

Las deficiencias de sensibilidad al contraste se pueden correlacionar con la gravedad de la retinopatía diabética, pero no está claro si reflejan la reducción total de la sensibilidad al contraste o deficiencias para frecuencias espaciales específicas^{336,337}.

Las pruebas de discriminación del color y de sensibilidad al contraste se emplean para valorar la visión central. Las deficiencias observadas en ambas pruebas en pacientes diabéticos sugieren un origen fisiopatológico común todavía no aclarado. Se consideran una evidencia de una anomalía neurosensorial que precede y puede incluso contribuir al desarrollo de la enfermedad vascular retiniana y de la neuropatía óptica de los diabéticos³⁴⁵.

CAMPO VISUAL.

Las alteraciones del campo visual en diabéticos se producen como consecuencia de la propia enfermedad o de los tratamientos. Entre las alteraciones campimétricas relacionadas con la retinopatía diabética se incluyen la reducción general de la sensibilidad, la retracción concéntrica, defectos similares a los del glaucoma, escotomas relativos y defectos periféricos³⁴⁶. Se ha intentado relacionar las alteraciones campimétricas con las lesiones retinianas (áreas de isquemia, sin perfusión, áreas de tracción vitreoretiniana, exudados), pero la correlación no es fiable. En las áreas sin perfusión se observan muchas veces escotomas localizados, pero la relación no es constante. Tampoco se han descrito lesiones específicas típicas de la retinopatía diabética.

En pacientes con retinopatía proliferativa algunas anomalías del campo visual pueden ser consecuencia de la pérdida de células ganglionares a causa de la isquemia retiniana.

El campo visual empeora con la panfotocoagulación y en la mitad de casos el paciente presenta nictalopía persistente.

La perimetría mide mejor la sensibilidad retiniana que la agudeza visual, pero no sirve para establecer un diagnóstico precoz.

II.9.3 PRUEBAS FUNCIONALES.

Los pacientes diabéticos muestran frecuentemente alteraciones funcionales en la visión del color, la sensibilidad al contraste, el tiempo de recuperación al deslumbramiento, la electroretinografía y los potenciales evocados visuales, incluso antes de perder agudeza visual o presentar signos de retinopatía diabética oftalmoscópica. En el curso de la enfermedad, las pruebas funcionales se relacionan con la gravedad de la retinopatía y con los tratamientos de láser. Sin embargo, no se emplean de forma rutinaria para el seguimiento del desarrollo o progreso de la disfunción visual en la diabetes, debido en parte a que no se ha determinado de forma precisa la relación entre las alteraciones funcionales y morfológicas características de la diabetes.

La enfermedad vascular retiniana se considera el factor más importante en la etiología de la pérdida visual en pacientes diabéticos. El electroretinograma patrón

(ERGP), los potenciales oscilatorios (PO) y la respuesta de los conos S son exámenes no invasivos que evocan una respuesta eléctrica que posiblemente tiene su origen en las capas internas de la retina que tienen una densa vascularización.

ELECTROFISIOLOGÍA.

Las exploraciones electrofisiológicas más importantes son la electrorretinografía y los potenciales evocados visuales (PEV).

Electrorretinografía.

La diabetes méllitus afecta más gravemente la circulación de las capas internas de la retina, pero también lesiona en parte las capas medias y posiblemente las capas externas. Las células bipolares, ganglionares y amacrinas sinaptan en la plexiforme interna y los cuerpos celulares de las bipolares, horizontales, amacrinas y de las células de Müller se localizan en la capa nuclear interna adyacente. Evidencia de lesión a varios niveles de la retina se refleja por anomalías en la visión del color (a nivel de los fotorreceptores), pérdida de la sensibilidad de los conos S o azules (en las capas retinianas interna, media y posiblemente externa), PO (retina interna) y ERGP (retina interna).

Electrorretinograma normal.

El electrorretinograma (ERG) es de utilidad en la detección de las alteraciones funcionales de la retina.

La reducción de la amplitud y el retraso en el pico del tiempo implícito se ha relacionado con la gravedad de la retinopatía³⁴⁷⁻³⁵⁰. Tienen interés particular el ERG

con *bright flash* (ERG BF) y los PO, pues tienen sus frecuencias dominantes en la rama ascendente de la onda b.

Según nuestra experiencia el ERG registrado normalmente (e incluso el *bright flash*) tiene poco valor para evaluar la retina de pacientes diabéticos. Los tratamientos actuales (panfotocoagulación, crioterapia y vitrectomía) modifican mucho las respuestas esperadas electrofisiológicamente y por eso en la práctica habitual sólo empleamos el ERG normal o con *bright flash* en casos excepcionales. El ERG no evalúa la función macular, pues en casos de degeneración macular senil, isquemia o cicatrización macular puede aparecer normal. El ERG patrón y los PEV valoran la mácula, aunque se necesitan medios claros. El *bright flash* se emplea en hemorragias de vítreo, pero es difícil determinar la patología responsable de la alteración electrofisiológica, isquemia, desprendimiento o fotocoagulación periférica).

Potenciales oscilatorios.

La disminución en la amplitud de los PO en el curso de la diabetes se ha relacionado con la afectación de las células de Müller (muy sensibles a la hipoxia).

Se han descrito cambios precoces en los PO y en el ERG en diabéticos juveniles con 7 años de evolución de su diabetes, pero sin signos fotográficos de retinopatía diabética³⁵¹, y también se han observados casos con PO de amplitud reducida y retraso entre estímulo y respuesta en los estadios iniciales de la retinopatía³⁵². Sin embargo, los cambios en los potenciales oscilatorios no permiten diferenciar de forma reproducible

entre grupos de no diabéticos y diabéticos con RDNP mínima (sólo con microaneurimas y hemorragias puntiformes).

Se ha observado una relación entre la disminución de la amplitud de los PO y la gravedad de la retinopatía diabética, y por eso, se ha pensado que pudiera tener un cierto valor para predecir los casos con mayor riesgo de desarrollar retinopatía diabética proliferativa³⁵³⁻³⁵⁵. Después de la panfotocoagulación se observa en ocasiones un incremento de las amplitudes de los potenciales oscilatorios que indica una estabilización de la función retiniana³⁵⁶.

II.9.4. RETINÓGRAFOS NO MIDRIÁTICOS.

Los retinógrafos son cámaras fotográficas con un sistema óptico que envía la imagen retiniana a dos sistemas, uno visor y otro sensor. El sensor puede ser de fotografía analógica, vídeo, o digital. Las cámaras digitales ofrecen instantáneamente imágenes en color visualizables en un monitor y que pueden ser amplificadas, manipuladas y almacenadas en una base de datos informática. Las fotografías obtenidas pueden ser impresas con calidad fotográfica de alta resolución o enviarse a través de internet.

La calidad de la imagen digital depende del número de fotosensores (CCD) de la cámara. Cada imagen está compuesta por múltiples unidades llamadas píxeles provenientes de los fotosensores. Cuanto más número de píxeles contiene una fotografía digital, mayor es su resolución y, por tanto, la calidad de la misma.

Además, es posible modificar la amplitud del campo fotográfico obtenido, así como orientar la cámara hacia la zona de la retina deseada. En los distintos trabajos publicados existe gran variabilidad en relación con el número de fotografías y el tamaño del campo en las retinografías obtenidas³⁵⁷⁻³⁵⁸. La sensibilidad de estos aparatos para el diagnóstico de retinopatía diabética es bastante buena, sobre todo tras dilatación, y su utilización junto a la oftalmoscopia indirecta parece ser un método óptimo para screening de la RD.

Para la visualización óptima de la retina y su vascularización, es necesaria una correcta iluminación que oscila en un pequeño rango de 540 a 580 nm de longitud de onda (luz verde – amarillenta). Es por ello que muchas de las cámaras fundoscópicas utilizan luz con filtro verde (luz aneritra) para optimizar el contraste de los vasos y la retina. Esta luz verdosa permite una mejor identificación de los microaneurismas por lo que facilita el diagnóstico precoz de estas lesiones, aunque la mitad de ellos no presenta hiperfluorescencia en la angiografía fluoresceínica.

Además, muchos retinógrafos permiten la opción de realizar angiografías fluoresceínicas. Existe un buen número de retinógrafos de distintas casas comerciales. Unos requieren midriasis y otros, debido al tipo de lente utilizada, permiten obtener imágenes a través de pupilas sin dilatar (retinógrafos no midriáticos). Para el tratamiento de dichas imágenes se han desarrollado programas informáticos (software) específicos como son el IMAGENET usado por la casa Topcon u otros como OCULab PRO de Life Science Resource. Con ellos, es posible mejorar la nitidez de la imagen, ampliar, realizar mediciones y comparar medidas, así como realizar montajes

fotográficos para facilitar la interpretación diagnóstica. De todos modos, es necesario conocer que aunque las medidas obtenidas son muy aproximadas a la real, el verdadero tamaño sólo puede conocerse sabiendo el error refractivo, la curvatura corneal y la longitud axial de cada ojo.

Dentro de las cámaras empleadas para fotografiar la retina, han sido los retinógrafos no-midriáticos los aparatos utilizados cada vez más como método de cribado de la RD. La rapidez en que se realiza la prueba sin necesidad de dilatación pupilar, y su coste-efectividad cuando se usa en grandes poblaciones, han impulsado el desarrollo cada vez mayor de estos instrumentos. Por ello, también están proliferando los estudios para determinar su eficacia en el diagnóstico y estadiaje de la RD. Sin embargo, existe una gran disparidad de los resultados.

Esto es debido a diversos factores, entre los que se encuentran las diferentes casas comerciales que comercializan los retinógrafos, los distintos profesionales que realizan las exploraciones, las pruebas de referencia con los que se comparan, etc.



Figura 29

	TRC-NW6S	TRC-NW6SF
ÁNGULO DE COBERTURA	45°, 30°	45°
DIÁMETRO DE LA PUPILA PARA FOTOGRAFIAR	4,0 mm diámetro o más	3,7 mm diámetro o más
RANGO DE CORRECCIÓN DIOPTRÍAS DEL PACIENTE	Sin lentes de corrección:-13D a +12D(cuando se utilizan líneas partidas) Con lentes de corrección negativas:-12D a -33D Con lentes de corrección positivas:+9 a +40D	
FIJACIÓN PERIFÉRICA	8puntos interno	
INTENSIDAD DEL FLASH	Cambia automáticamente con el ángulo de 45° y 30° También es posible el ajuste manual con 9 pasos	
SISTEMA FLUORESCÉINIA	-	Filtro dentro/fuera: manual Memoria:B/N
DATOS DE LA FOTO	Plantilla, nombre e imágenes simultáneas	Temporizador o Plantilla nombre simultáneas
DATOS DEL SISTEMA	Datos(D/I;ángulo y 8 posiciones fijas)con una salida para IMAGEnet	
ALIMENTACIÓN	Frecuencia:50/60Hz Voltaje:CA seleccionable a 110,120,230,240V	
PESO	Cuerpo:24,5Kg, Codo video:1,0Kg	Cuerpo:24,9Kg Codo video:1,1Kg
DIMENSIONES	272(A)x505(P)x530(A)mm con el codo de vídeo	
CONSUMO DE POTENCIA	400VA(Máximo),100VA(Normal)	

Figura 30

	TRC-50DX	TRC-50DX(Tipo IA)
MODO DE CAPTURA	Color/libre rojo/FA	Color/libre rojo/FA/ICG/Auto Fluo
AUTOFLUORESCENCIA	Opcional	O
ÁNGULO DE COBERTURA	50°/35°/20°	
MAGNIFICACIÓN DE FOTOGRAFÍA	Con cámara 35 mm a 0 dioptrías;1,84x a 50°,2,45x a 35° 4,28x a 50°	
DISTANCIA DE TRABAJO	39mm	
COMPENSACIÓN DIÓPTRICA	0 -10D a +6D - -23D a -9D + +22D a +41D	
CONTADOR	O	
FIJACIÓN INTERNA	Opcional	O
LUZ	Para fotografía:Max 300WS Xenon	
ALIMENTACIÓN	100-120V,200-240V/50-60hZ	
CONSUMO	1500VA	1500VA
DIMENSIONES/PESO	340mm8W)x505(D)X506-715mm(H)/Aprox 35 Kg	

Figura 31

II.9.5. BIOMICROSCOPIA CON LÁMPARA DE HENDIDURA.

La biomicroscopía permite un conocimiento adecuado y en relieve de las diversas estructuras.



Figura 32

Con lentes de contacto

La lente de contacto más empleada es la de tipo Goldmann. Permite visualizar el fondo de una forma detallada con imagen recta en su porción central y permite observar la periferia retiniana con imagen refleja por medio de sus espejos. Las lentes de contacto denominadas panfundoscópicas y cuadrasféricas se emplean frecuentemente para realizar el tratamiento de panfotocoagulación. Ofrecen una excelente visión estereoscópica, pero su imagen es invertida.

Las lentes de contacto son incómodas para el paciente. Requieren el empleo de sustancias viscosas para favorecer el contacto y proteger la córnea, pero dejan una mala visión durante un tiempo hasta que se eliminan dichas sustancias.

Con lentes de no contacto

La biomicroscopía con lentes de no contacto (+60, +78, +90Dp) permite visualizar un amplio campo con una visión binocular estereoscópica magnificada y detallada con una buena iluminación. Llega hasta media periferia y su técnica de utilización es muy sencilla, sin tener los inconvenientes derivados del contacto de la lente con la córnea. Además, tiene una buena penetración cuando existe opacidad de medios. Tienen la desventaja de ofrecer una imagen invertida y de ser incómodas en pacientes con mala colaboración a los que se debe abrir la hendidura palpebral.

II.9.6. OFTALMOSCOPIA DIRECTA.

El oftalmoscopio de imagen recta es de utilidad en la retinopatía diabética, debido a su disponibilidad y facilidad de uso. Es un instrumento básico para los médicos generales, internistas y endocrinólogos. Con el oftalmoscopio directo se obtiene una imagen real (no invertida) de la retina y su buena magnificación permite ver pequeños detalles del fondo. No obstante, tiene importantes limitaciones, pues no permite visión binocular estereoscópica, que es importante en el estudio de la retinopatía diabética. El campo de visión es escaso y al no ofrecer una buena visión de conjunto pueden pasar desapercibidos detalles fundamentales. No permite una buena valoración de la periferia retiniana y tiene muy escasa capacidad de penetración a través de medios opacos.

II.9.7. OFTALMOSCOPIA INDIRECTA.

El oftalmoscopio indirecto permite observar una amplia zona de retina (unos 8 DD) y valorar toda la retina incluida la extrema periferia y pars plana; también posibilita la exploración binocular estereoscópica. Tiene el inconveniente de ofrecer una imagen invertida y una escasa magnificación que impide una correcta valoración de los detalles pequeños. Con el uso combinado de ambos tipos de oftalmoscopia se consigue una evaluación correcta de la retinopatía diabética en todos sus grados. Su empleo requiere bastante información y por ello su uso suele limitarse a los especialistas en oftalmología. El oftalmoscopio indirecto tiene una buena penetración cuando los medios son opacos y es por ello imprescindible cuando existen cataratas o hemorragias en el

vítreo. Dada su amplia zona de visión es apropiado para evaluar desprendimientos de retina extensos.

II.9.8. FOTOGRAFÍAS RETINIANAS.

Se emplean cámaras analógicas (con películas) y digitales midriáticas y no midriáticas para obtener imágenes planas o estereoscópicas en color o en blanco y negro. Los sistemas han mejorado en los últimos años y tiene un importante papel en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades oculares, incluida la retinopatía diabética. Las cámaras retinianas actuales proporcionan usualmente excelentes fotografías si se manejan de forma correcta por personal experimentado.

Imágenes planas

La clasificación de la retinopatía diabética se hace en base al examen clínico, que es altamente sensible y específico, pero las imágenes fotográficas proporcionan datos permanentes de gran valor para documentar y comparar la gravedad, el progreso y los efectos del tratamiento en el curso de la enfermedad. La fotografía del fondo es una técnica más sensible que el examen clínico, excepto en la valoración del engrosamiento retiniano y del desprendimiento o tracción del vítreo posterior. Permite detectar detalles de la enfermedad que pudieran pasar inadvertidos. La valoración oftalmoscópica de la RD es casi siempre acorde (85% de las veces) con los hallazgos fotográficos en los cambios más graves, pero puede haber discrepancia entre ambos en estadios precoces

con cambios mínimos, puesto que algunos microaneurismas se observan fotográficamente y pasan inadvertidos oftalmoscópicamente³⁵⁹.

El empleo de fotografías del fondo en color en imagen plana o estereoscópica se recomienda en el tratamiento de la retinopatía diabética. Es de valor en el examen inicial cuando la patología presente es significativa, para determinar el tiempo de seguimiento apropiado y también para documentar el progreso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

<p>Indicaciones de la fotografía del fondo de ojo</p> <ul style="list-style-type: none">* Documentar el progreso de la retinopatía** Documentar la respuesta al tratamiento*** Antes de la cirugía
--

Tabla 18

La fotografía en color no suele ser de valor en casos con retinopatía diabética mínima o cuando no existen cambios respecto a las fotografías previas.

Fotografías de campo único

Se emplean con frecuencia. En un estudio con diabéticos de tipo 1 y 2, se compararon consecutivamente fotografías en un solo campo sin dilatación pupilar con cámaras no midriáticas, exploración oftalmoscópica con dilatación farmacológica y fotografías de 30° en los siete campos estándar. La exploración fotográfica en un solo

campo sin dilatación fue más sensible y específica que la oftalmoscópica con dilatación pupilar³⁶⁰. La técnica es efectiva, fácil de usar (sólo una fotografía), económica y capaz de detectar la retinopatía, pero no sirve para detectar otras enfermedades retinianas como la DMAE. No debe sustituir a la exploración oftalmológica completa, pero puede servir en la evaluación inicial de la retinopatía diabética para identificar los pacientes que deben ser enviados al oftalmólogo. Los programas de exploración con retinografías de fondo son de gran valor en zonas con pocos medios, pero no sabemos qué porcentaje de pérdida visual evitan respecto a los exámenes de rutina en zonas con buenos servicios médicos. Siempre que sea posible es preferible una evaluación completa por un oftalmólogo con experiencia.

Muchos pacientes se pueden fotografiar sin dilatación pupilar, pero algunas imágenes no se ven bien si existe opacidad de medios y sólo se pueden clasificar si se realizan con dilatación (42 de 50 casos)³⁶¹. Los pacientes con ojos que no se pueden clasificar deben derivarse al oftalmólogo. Con sistemas digitales es menor el número de ojos que no se pueden clasificar.

No se sabe si las nuevas técnicas de fotografía digital (campo único de 45°) son tan sensibles y específicas como las tradicionales (siete campos estándar y 30°) para determinar el nivel de retinopatía. Con las cámaras digitales no midriáticas es difícil identificar la neovascularización inicial y el edema macular, pero pueden ser válidas si se toman imágenes estereoscópicas.

En algunos estudios los niveles de la RD se establecen de forma similar con cámaras no midriáticas que con la exploración clásica en siete campos y se

correlacionan bien con los exámenes realizados por retinólogos³⁶². Algunos sistemas digitales con sistemas estereoscópicos tienen alta sensibilidad (98,2%) y especificidad (89,7%) para diagnosticar la RD y referir los pacientes al oftalmólogo, pero los equipos son costosos³⁶³.

Un instrumento semiautomático (“digiscopio”) evalúa la agudeza visual y toma imágenes del fondo de ojo que transmite por vía telefónica a un centro de datos³⁶⁴. En un estudio piloto se visualizaron la mayoría de las lesiones de la RD, pero se necesitan más estudios para saber su utilidad. De forma similar se pueden tomar imágenes digitales del fondo o analógicas luego digitalizadas y enviarlas a cualquier parte por Internet sin necesidad de sistemas especiales.

Imágenes estereoscópicas.

La mejor manera de documentar el estado del fondo de ojos es mediante fotografías estereoscópicas. Dichas imágenes se obtienen con cámaras retinianas provistas de dispositivos especiales para tomar imágenes estereoscópicas simultáneas o con las cámaras retinianas corrientes por el método de paralaje. Con este último método se obtienen imágenes estereoscópicas excelentes con el empleo de una sola cámara retiniana. Se basa en el paralaje inducido por la córnea. Para ello se toman dos fotografías, una en el lado temporal de la pupila y la otra en el lado nasal de la misma. Se recomienda un desplazamiento lateral entre ambas de 3,5 mm para obtener una estereopsis óptima, pero cualquier desplazamiento lateral puede crear imágenes estereoscópicas.



Figura 33

Las imágenes estereoscópicas usualmente son más efectivas con campos pequeños y tienen ventajas sobre las imágenes planas. Para valoración de detalles son preferibles las imágenes estereoscópicas con campos pequeños (aumentos mayores), pero como valoración de conjunto del estado de la enfermedad es más rápido emplear los campos amplios (50° - 60°) del retinógrafo en lugar de realizar múltiples fotografías con campos menores (30°).

Campos estándar.

La cobertura más completa se obtiene realizando fotografías estereoscópicas en color de los “siete campos” estándar (30°) descritos en la clasificación modificada de Airlie House³⁶⁵. El campo 1 está centrado en el disco óptico, el campo 2, centrado en la mácula, el campo 3 es temporal y los campos 4 a 7 son tangenciales a unas líneas horizontales que pasan por los polos superior e inferior del disco óptico y a una línea vertical que pasa por su centro. El campo 4 está en el cuadrante temporal superior, el 5 temporal inferior, el 6 nasal superior y el 7 nasal inferior. Cualquier otra parte de la retina fotografiada para demostrar características de alto riesgo se puede considerar

campo 8. Esta exploración sigue siendo la mejor, la más completa, más precisa y más reproducible, pero es laboriosa de obtener y requiere un equipo sofisticado, fotógrafos muy preparados para realizarla y personal especializado, para leer las fotografías después de procesar las películas³⁶⁶.

II.9.9. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.

Desde su desarrollo en 1991³⁶⁷, la Tomografía de Coherencia Óptica (conocida popularmente por sus siglas en inglés OCT) ha llegado a ser una importante ayuda en el diagnóstico y valoración de la patología retiniana. Su capacidad para medir el espesor de la retina y mostrar un corte tomográfico con imágenes de la mácula cuya resolución se acerca cada vez más al modelo ideal del corte histológico, la han hecho de gran valor en la clínica diaria y en el estudio de muchas enfermedades retinianas de las cuales la diabetes es una de las patologías más frecuentes e importantes.

La OCT es una técnica no invasiva, sin contacto y un nuevo método diagnóstico de imagen del fondo de ojo que genera cortes transversales (tomografías) de la retina con una resolución axial igual o menor a 10 micras (comparada a las 150 micras de los ultrasonidos) y transversal de 20 micras, cuyo funcionamiento se basa en una técnica de medición óptica, la interferometría de baja coherencia³⁶⁷⁻³⁶⁹, un principio análogo a la ecografía pero con tres diferencias fundamentales: no existe contacto con el tejido examinado, utiliza ondas de luz en lugar de acústicas y necesita medios transparentes.

Comercialmente disponible desde 1995, la OCT se ha investigado en una amplia variedad de aplicaciones clínica³⁷⁰⁻³⁷¹, y ha significado una importante contribución al estudio de la patología de la mácula mostrando información complementaria a la biomicroscopía, fotografía del fondo de ojo y angiografía fluoresceínica.

Sus principales ventajas consisten en ser un método simple, rápido, sensible, reproducible, no invasivo y que no produce molestias. Es una ayuda al diagnóstico de la patología retiniana permitiendo almacenar información, cuantificar la lesión en espesor, volumen y superficie, evaluar la indicación terapéutica, seguir su evolución espontánea o tras tratamiento médico, láser o quirúrgico. Sus principales limitaciones, aparte de la ya mencionada necesidad de medios transparentes, es que se limita al polo posterior y a un diámetro pupilar superior a 3 mm.

PRINCIPIOS FÍSICOS Y ADQUISICIÓN DE IMÁGENES.

El sistema utiliza una fuente lumínica (un diodo superluminescente) que proyecta en la retina un haz luminoso que opera en los 840 nanómetros y barre la retina emitiendo pulsos ópticos cortos dirigidos a un espejo parcialmente reflectante (beamsplitter) que la bifurca en dos direcciones: un haz es transmitido hacia el ojo y el otro reflejado hacia un espejo de referencia. La reflectividad obtenida de las estructuras intraoculares a diferentes distancias, es comparada con la emitida por el espejo de referencia y procesada por un detector que envía la información al monitor del ordenador encargado de mostrar la imagen final.

Las imágenes obtenidas son el resultado de la realización de múltiples medidas axiales en diferentes puntos de un eje transversal. Cada medida longitudinal muestra el comportamiento de una porción de tejido frente a un haz de luz y se expresa en función de la reflectividad presente³⁷²⁻³⁷³. La alta reflectividad implica un bloqueo parcial o total al paso de luz (exudados duros, fibrosis) y la baja reflectividad expresa la poca o nula resistencia al paso de la luz (edema, desprendimiento seroso). Las imágenes resultantes se muestran en una falsa escala de color donde el espectro rojo-blanco se corresponde con alta reflectividad y el negro-azul a baja reflectividad.

Para la adquisición de imágenes utilizamos un aparato (OCT Stratus 3, versión 4.0 Zeiss Humphrey Systems, Dublín, California) y hacemos la exploración siempre con el ojo contralateral ocluido, pues el aparato tiene un sistema de fijación interna que es preferible a la fijación externa que puede ser algo inestable y así nos aseguramos de que los cortes estén centrados en la fovea, además de que podemos desplazar el punto de fijación interna a nuestra voluntad para hacer el estudio sobre zonas algo excéntricas a la mácula cuando nos interese.



Figura 34

Aunque se puede hacer la exploración con la pupila sin dilatar siempre que tenga un tamaño superior a 3 mm, a veces las imágenes pueden salir truncadas o con una señal débil, por lo que es preferible hacer la prueba, previa dilatación.

Para la obtención de los barridos podemos elegir entre 19 protocolos de adquisición de tomografías y 18 de análisis, diseñados para el examen de los pacientes con patología de la retina o glaucoma. Los protocolos mas útiles en mácula son “Fast Macular Thickness Map, Maclar Thichness Map, Line, Radial Lines, Raster Lines y Repeat”³⁷⁴. El más utilizado en mácula es el Fast Macular Thickness Map, que está diseñado para usar con el análisis de espesor retiniano y puede utilizarse para comparar los cambios de espesor y volumen en un solo ojo, entre ambos ojos o en sesiones diferentes. Es un protocolo que tarda solo 1,92 segundos en adquirir seis escáneres de 6 mm de longitud; en cada barrido se realizan más de 100 medidas ópticas retinianas y el tamaño y el número total de 6 escáneres es fijo y no se puede modificar.

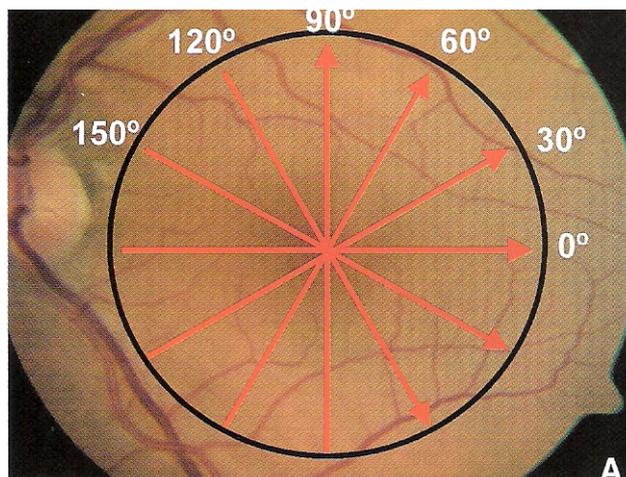


Figura 35

INTERPRETACIÓN DE LA OCT NORMAL DE LA RETINA.

La interpretación de las imágenes de la OCT se basa en un análisis cualitativo, que nos dará información sobre la disposición de las capas y morfología de la retina y un análisis cuantitativo que nos suministrará datos numéricos o en color del espesor de la retina.

Análisis cualitativo: La interpretación de imágenes en la OCT la podemos comparar a la que hacemos en la angiografía fluoresceínica (hiper e hipofluorescencias) o en la ecografía (señales hiper o hipoecoicas) y considerar zonas hiperreflectivas e hiporreflectivas.

Toda la retina se encuentra entre dos bandas hiperreflectivas: la capa de fibras nerviosas en su parte interna, que aumenta su espesor y por tanto su reflectividad a medida que se acerca al nervio óptico y el epitelio pigmentario-coriocapilar que marca el límite posterior de la retina en la OCT. Ésta, se basa en el poder de discriminación de estructuras con diferente reflectividad y por lo tanto no puede diferenciar entre estructuras similares como ocurre entre el epitelio pigmentario y coriocapilar por ejemplo. Estudios previos intentaron correlacionar las imágenes de la OCT con capas específicas de la retina describiendo una fuerte correlación entre las bandas de la OCT y capas retinianas específicas³⁷⁵⁻³⁷⁶.

El vítreo anterior a la retina se ve como un espacio oscuro, pues no es reflectivo. La interfase vítreo-retiniana es la que hay entre este vítreo oscuro y la hiperreflectividad de la capa de fibras nerviosas, aunque otros autores mostraron que esta banda de alta

reflectividad no es específica de la capa de fibras nerviosas³⁷⁷. Inmediatamente por delante del epitelio pigmentario se encuentra una zona fina reflectante, que es la capa de fotorreceptores y por delante de ella se hallan capas que alternan zonas de moderada y baja intensidad representando la retina neurosensorial. Las capas plexiforme interna y externa son más reflectantes que la nuclear interna y la externa³⁷⁸.

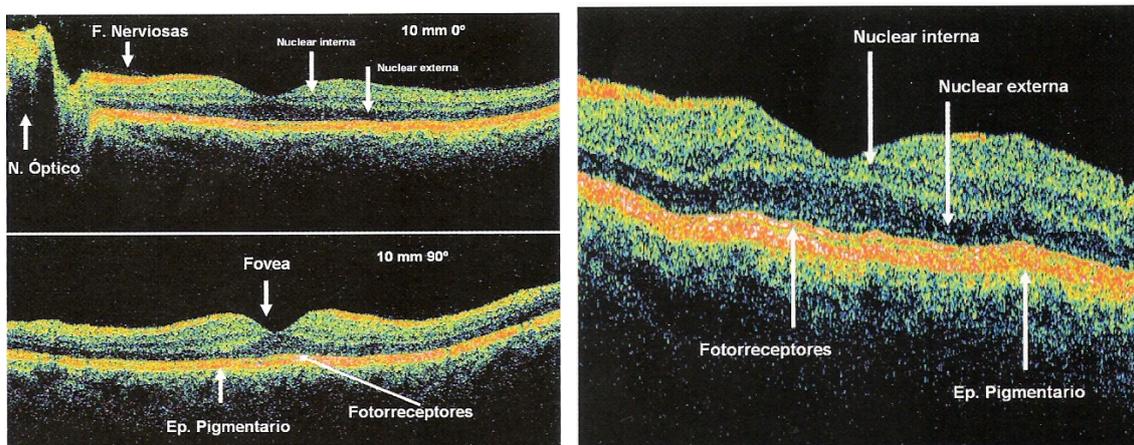


Figura 36

Los vasos retinianos principales situados en la capa de fibras nerviosas y su contenido hemático no son visibles salvo por la evidencia de un cono de sombra que se forma sobre las capas posteriores de la retina³⁷⁹. La coroides y la esclera no se ven con detalle pues la señal queda atenuada por las estructuras retinianas.

Recientemente ha sido desarrollado una nueva generación de OCT de alta resolución que supone una mejora en la visualización de las estructuras morfológicas de la retina, como la capa de células ganglionares, fotorreceptores, limitante externa o la capa del epitelio pigmentario³⁸⁰⁻³⁸³.

Análisis cuantitativo.

Además de la interpretación de la morfología de la retina en el estudio con OCT, podemos y debemos hacer un análisis cuantitativo, para lo cual utilizaremos los protocolos de análisis del software del sistema. Lo primero que debemos tener en cuenta es que los mapas se pueden mostrar en dos escalas, de 3,5 mm ó 6 mm. de diámetro, pues en caso contrario podemos cometer errores en el momento de la interpretación de los resultados.

Medición del espesor retiniano.

Se han desarrollado informáticamente algoritmos de procesado de imágenes para identificar automáticamente los límites anterior y posterior de la retina neurosensorial y así poder medir el espesor retiniano, que es importante para cuantificar el edema macular o acumulación anómala de fluido en la retina neurosensorial ³⁷⁵ y monitorizar los cambios que se producen en la retina tras actuaciones terapéuticas ³⁸⁴. Para que las mediciones sean correctas es importante una buena calidad de las tomografías, pues el ruido de la señal y las imágenes degradadas afectan considerablemente a los resultados que podrían ser erróneos. Debemos tener en cuenta que las condiciones del ruido de la señal pueden variar con el tamaño de la pupila, el alineamiento del aparato, cataratas y otras opacidades de medios.

El objetivo es identificar los límites retinianos a pesar de las variaciones en la morfología intrarretiniana (por ejemplo, en la retinopatía diabética suele haber exudados

duros hiperreflectantes y espacios cistoides hiporreflectantes) y en las condiciones de la señal-ruido de las imágenes.

El primer paso para medir cuantitativamente el espesor retiniano es la detección de los límites, que es también conocido como segmentación, para lo que, como hemos dicho antes, se han desarrollado unos algoritmos computacionales. Se asume que el límite anterior de la retina se encuentra en la interfase vitreoretiniana y es detectado por el aumento de reflectividad que ocurre en esta interfase.

El límite entre la capa de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores se identifica como una zona delgada y altamente reflectante en la retina que identificamos como límite posterior.

Como la unión entre los segmentos externos e internos de los fotorreceptores y especialmente el complejo epitelio pigmentario-coriocapilar producen alta reflectividad, no siempre se pueden identificar estas dos zonas en las imágenes de la OCT, y es por ello por lo que las técnicas actuales de procesado de imágenes del espesor retiniano detectan la parte más anterior del límite hiperreflectivo posterior de la retina.

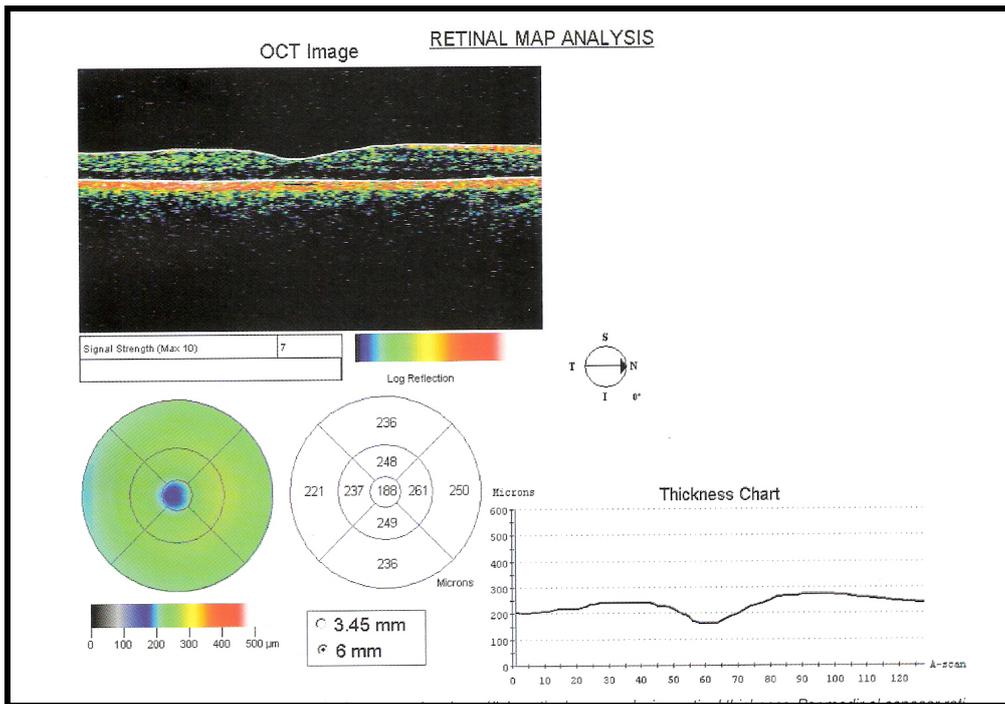


Figura 37

Análisis y mapeo topográfico de la retina.

El espesor retiniano puede ser extraído de los diferentes barridos de la OCT para formar datos topográficos en dos dimensiones. Para ello se desarrolló un protocolo para hacer cortes tomográficos y mostrar el espesor macular, consistente en 6 escáneres radiales consecutivos, centrados en la fovea³⁶⁸. Los datos del espesor retiniano se muestran de dos maneras complementarias: numéricamente o en falso color. Para la interpretación cuantitativa la mácula se divide en 9 regiones, similares a las 9 áreas de estudio del *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*³⁸⁵, que incluyen un círculo central de 1000 micras de diámetro (región foveal), un anillo interno de 3000 micras y un anillo externo hasta las 6000 micras de diámetro. Cada uno de estos anillos interno y externo está dividido en 4 cuadrantes. En cada una de las nueve regiones, se expresa el

espesor retiniano medio, que puede ser mostrado como un mapa topográfico en falso color y los valores del espesor retiniano entre 0 y 500 micras se muestran en un grado de color que va desde el menor espesor del azul, al mayor del rojo y así poder compararla directamente con la imagen del fondo de ojo y saber rápidamente si hay zonas engrosadas y cuáles son.

Estos mismos datos numéricos de espesor pueden ser expresados también en volumen (Retinal Thickness Volume Analysis, Retinal Thickness Volume Tabular) y tanto uno como el otro son útiles para valorar los cambios que se producen en el seguimiento de un mismo paciente y patología (Retinal Thickness Volume Change). Estos cambios se expresan numéricamente y en una escala de falso color en donde su interpretación es muy rápida y sencilla: los colores verdes corresponden a las zonas que no han cambiado su grosor, los colores azules son zonas de adelgazamiento con respecto a la OCT previa y los colores rojos corresponden a las zonas que han aumentado de espesor.

Hay que tener en cuenta que los nombres de los 9 sectores en que la OCT divide el mapa topográfico, son idénticos para las dos escalas en que se pueden mostrar en la pantalla. Mientras que para el grosor macular no hay diferencias marcadas entre la escala de 3,5 y la de 6 mm. si las hay para el volumen lo cual es importante ya que puede conducir a errores significativos en la interpretación de la eficacia de un tratamiento. Una comparación de volúmenes entre un barrido inicial de 6 mm. y su seguimiento posterior en 3,5 mm. sugeriría de manera errónea un efecto beneficioso de una fotocoagulación focal por ejemplo³⁸⁶.

Las medidas del espesor retiniano obtenidas con la OCT presentan buena reproductibilidad^{368,387-392}, incluso aunque haya cambios en la intensidad de la señal³⁷⁷. Si queremos una mayor precisión de la zona foveal es preferible usar la escala de 3,5mm. ya que un área con un diámetro de 1.000 micras es demasiado grande para una perfecta valoración del espesor de la región foveolar que tiene un diámetro aproximado de 350 micras, por lo que para esto es más aconsejable usar la escala de 3,5 mm. que se corresponde con un diámetro de 500 micras en su anillo central encontrando unos valores medios de 152 ± 15 ³⁹⁰. Con la escala de 6 mm. los valores del anillo central son muy similares entre los diversos autores con mínimas diferencias: 170 ± 18 micras³⁹¹, 178 ± 17 ³⁹⁰, 174 ± 18 ³⁶⁸, ó 187 ³⁷⁹.

OCT Y RETINOPATÍA DIABÉTICA.

En el mundo desarrollado, la Retinopatía Diabética (RD) es la principal causa de ceguera en personas por debajo de los 65 años y el edema macular diabético (EDM) es una de las principales causas de pérdida de visión y la primera en la retinopatía diabética³⁹³. La prevalencia del edema macular diabético después de 15 años o más de evolución de la enfermedad, es del 20% en los diabéticos Tipo 1, 25% en los pacientes Tipo 2 en tratamiento con insulina y del 14% en los de Tipo 2 sin tratamiento con insulina³⁹⁴. Más de la mitad de los pacientes con edema macular diabético, sufrirán una pérdida de agudeza visual de dos o más líneas de visión pasados dos años de seguimiento³⁹⁵.

El EMD se puede producir en cualquier estado de la enfermedad, ya sea en la Retinopatía Diabética No Proliferante (RDNP) como en la Retinopatía Diabética Proliferante (RDP). La Tomografía de Coherencia Óptica se ha revelado como una técnica útil e imprescindible en la valoración del paciente diabético, en la indicación terapéutica y en el seguimiento de la enfermedad. Nos permite conocer la arquitectura de la retina, la relación vitreoretiniana y medir el espesor macular de una forma segura gracias a la reflectividad de los límites anterior y posterior de la retina neurosensorial. Es más útil para el seguimiento del EMD que la angiografía fluoresceínica que ayuda a identificar las lesiones tratables pero no muestra los cambios que se producen en las capas de la retina. Diversos estudios han demostrado que es más sensible que la biomicroscopía ³⁹⁶⁻³⁹⁸ y nos ayuda a distinguir a aquellos pacientes que tiene un componente vítreo en la génesis del EMD, o una retinosquisis, lo cual es muy importante en el planteamiento terapéutico y la realización de una vitrectomía.

En la RD nos podemos encontrar una serie de lesiones básicas que se comportaran de diferente manera:

Lesiones hiperreflectantes

- a) *Exudados duros*: son lesiones hiperreflectantes, que suelen aparecer en las capas medias de la retina y bloquean el paso de la luz hacia la retina más posterior dando lugar a una sombra oscura por detrás de ellos. La OCT demuestra su localización intrarretiniana que generalmente es en la retina neurosensorial, pero en ojos con desprendimiento seroso retiniano, los exudados duros tienden a

depositarse no solo en la retina sino también en el espacio subretiniano, siendo un signo de mal pronóstico³⁹⁹.

- b) *Sangre*: produce aumento de la reflectividad, discreta cuando es delgada, pero más acusada cuando es gruesa, pudiendo bloquear el paso de luz a estructuras subyacentes.
- c) *Cicatrices*: todas las lesiones fibróticas, incluso las secundarias a fotocoagulaciones intensas pueden ser hiperreflectantes en mayor o menor grado.
- d) *Tejido prerretiniano fibrogial*: característico en la RDP y que da lugar a lesiones hiperreflectantes. Lo mismo ocurre cuando aparecen alteraciones en la interfase vítreo-retiniana como en los síndromes de las hialoides posterior traccionada o en la membrana epimacular. Así pues, la OCT es un buen método para valorar la interfase retiniana y descartar el origen vítreo, del edema macular.

Lesiones hiporreflectantes:

- a) *Fluido seroso*: El edema macular es una de las lesiones más frecuentes del diabético y es la principal causa de imagen hipofluorescente en la OCT, mostrando claramente los sitios de acumulación de fluido como espacios óptimamente vacíos.

- b) *Desprendimiento de retina traccional del RDP*: la zona del desprendimiento aparecerá hiporreflectiva, mientras que el tejido fibro-vascular tendrá una marcada reflectividad.

Estudios del grosor macular en pacientes diabéticos sin y con EMD.

La reproducibilidad de las medidas es muy buena ³⁹⁰⁻⁴⁰⁰ en pacientes con EMD y no se ve afectada a pesar de la presencia de exudados duros que bloquean el paso de la luz hacia al epitelio pigmentario o la posible inestabilidad de la fijación ³⁹⁰, aunque las medidas pueden mostrar variaciones temporales horarias, siendo el grosor macular más grueso al levantarse por la mañana pudiendo disminuir posteriormente hasta en 50 micras ⁴⁰¹. En pacientes diabéticos sin retinopatía los valores de espesor macular fueron similares a los de la población general: 174 ± 19 micras ³⁹¹, 179 ± 17 micras ³⁶⁸, 158 ± 20 ⁴⁰², 153 ± 15 ⁴⁰³ ó 156 ± 28 micras ³⁹².

En ojos con RDNP pero sin edema macular los valores del espesor macular siguen estando dentro de los límites normales 177 ± 23 ³⁹¹, 174 ± 38 ³⁹⁷, 169 ± 33 ³⁹². Por el contrario en ojos diabéticos con edema macular foveal aumenta considerablemente: 256 ± 114 ³⁶⁸, 371 ± 180 micras ³⁹², 255 ± 138 micras ³⁹⁷, $476,2 \pm 146,6$ ⁴⁰⁴. Este último autor encontró además que en estos ojos la retina en las 2000 micras centrales estaba significativamente más engrosada en el cuadrante inferior.

Se ha visto también que en pacientes con EMD, el grosor retiniano central se correlaciona inversamente con la agudeza visual ^{368,405}, y también con el electroretinograma multifocal ⁴⁰⁶.

CLASIFICACIÓN POR OCT DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO.

Para clasificar los cambios morfológicos que ocurren en la OCT han sido descritos varios patrones^{399,407}. Nosotros seguiremos la clasificación propuesta por Panozzo y colaboradores⁴⁰⁸⁻⁴⁰⁹, en donde hacen una identificación de los cambios morfológicos y las tracciones y proponen una serie de imágenes estándar.

Cambios morfológicos.

E1: *Engrosamiento simple*: Se trata de un engrosamiento retiniano sin cambios cistoides definidos. Es el llamado engrosamiento retiniano tipo “esponja”³⁹⁹. La retina recuerda a una esponja con sus capas internas manteniendo una reflectividad normal y áreas de baja reflectividad localizadas en las capas más externas. Probablemente representa un edema recientemente formado con hinchamiento citoplasmático de las células de Müller o pequeños depósitos extracelulares.

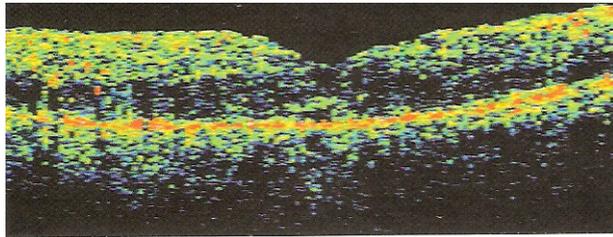


Figura 38

Es el patrón mas frecuente, Otani ³⁹⁹ lo encuentra en el 88% de los 59 ojos con EMD estudiados, y Panozzo ⁴⁰⁸ en el 7% de los 136 ojos estudiados, pero en el 86,7% combinado con otras formas.

E2: *Engrosamiento cistoide*: Es el engrosamiento de la retina asociada a quistes (edema macular cistoide) definidos como espacios sin reflectividad, circulares u ovoides, con un diámetro horizontal mínimo de 150 micras y vertical de 300 micras. Otani ³⁹⁹ lo encontró aislado o asociado a otras formas en el 47% de los casos y Panozzo ⁴⁰⁸ en el 2,9% cuando estaba aislado, pero era muy frecuente (82,4%) en combinación con el tipo esponja. El número y configuración de los espacios cistoides es variable y se puede subdividir en:

E2a: *Engrosamiento moderado* con 2-4 pequeños quistes centrales (diámetro horizontal menor de 200 micras y vertical de 400 micras). Lo encontraron en el 27,9% de la serie.

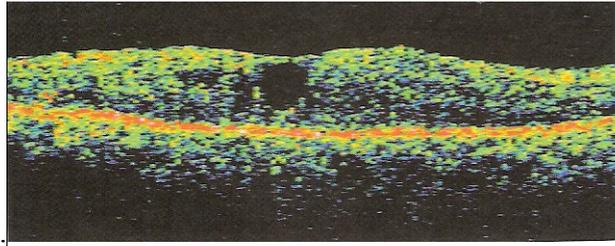


Figura 39

E2b: *Quistes intermedios con configuración petaloide o quiste central grande* (diámetro horizontal menor de 300 micras y vertical menor de 600 micras). Lo encontraron en el 30,9%.

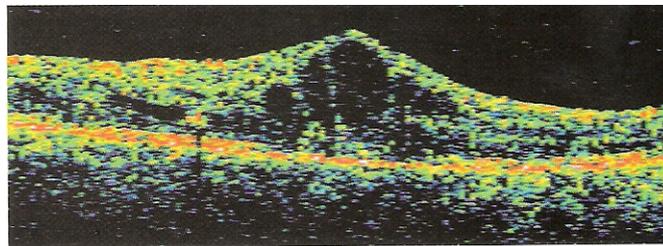


Figura 40

E2c: *Grave coalescencia de quistes* que da a la retina un aspecto quístico y que encontraron en el 20,6% de los ojos analizados.

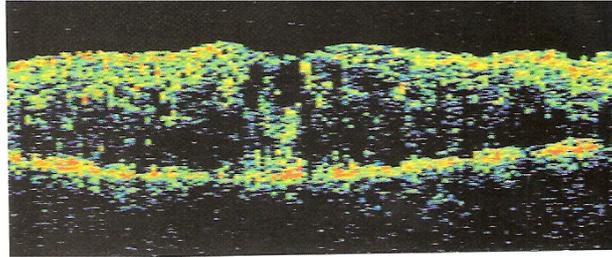


Figura 41

E3: *Desprendimiento neuroepitelial*: Presencia de fluido subretiniano (espacio sin reflectividad) encima del epitelio pigmentario. Es el Desprendimiento Seroso de la Retina, que aunque es raro puede verse cercano al 15% en las series de Otani y de Panozzo.

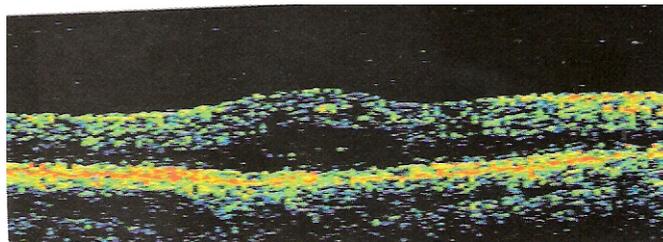


Figura 42

El desprendimiento seroso retiniano frecuentemente se desarrolla o aumenta durante la reabsorción del edema macular^{405,410}. El fluido proteináceo puede salir de estos espacios potenciales y condensarse produciendo exudados duros (ya que estos se forman del propio fluido que contiene lípidos y proteínas) en la capa plexiforme externa y en el espacio subretiniano. Los exudados duros subretinianos se acumulan pues sobre la reabsorción del desprendimiento seroso retiniano y parecen bloquear la interacción entre la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario siendo un indicador de mal pronóstico por lo que ha sido sugerida su extracción quirúrgica³⁹⁹.

Cambios traccionales.

T0: *Ausencia de hiperreflectividad epiretiniana.*

T1: *Línea plana de hiperreflectividad continua y adherida a la retina sin distorsión retiniana significativa.*

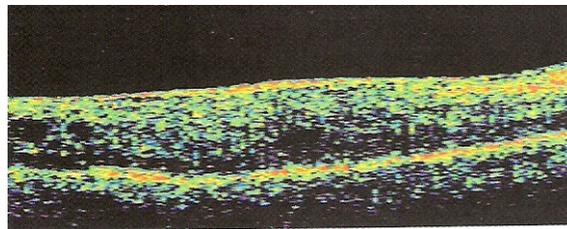


Figura 43

T2: *Línea hiperreflectiva continua con múltiples puntos de adherencia retiniana y distorsión significativa.*

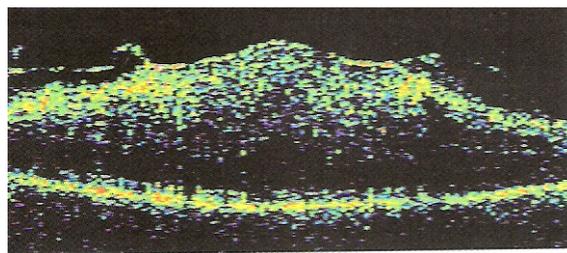


Figura 44

T3: *Tracción antero-posterior con configuración en alas de gaviota “gull wings”, que es la situación menos frecuente.*

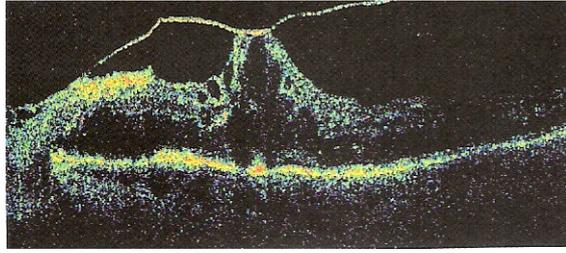


Figura 45

Por lo tanto, en algunos casos el edema macular puede estar asociado con cambios en la superficie retiniana interna determinada por tracción focal o difusa de una hialoides posterior engrosada y tirante, de la membrana limitante interna, de membranas epirretinianas ^{411,412} o de proliferación fibro-vascular. De hecho se han publicado casos de resolución del edema cuando se ha producido la separación espontánea de unas hialoides que traccionaba de la fovea ^{413,414}.

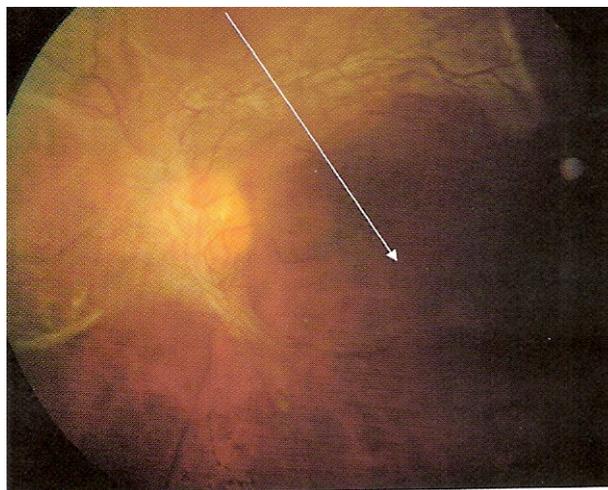


Figura 46

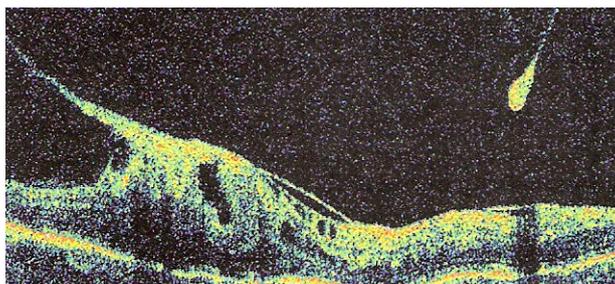


Figura 47

La OCT es más sensible que la biomicroscopía para identificar estas adherencias vitreoretinianas que habitualmente son focales y muy próximas a la fovea (lo que confirma hallazgos previos sobre la fuerte adherencia vítreo-retiniana foveal que puede contribuir a la patofisiología de algunos edemas maculares), pero también pueden ser multifocales⁴¹⁵. No debemos olvidar que la OCT puede tener algunas limitaciones que pueden hacernos subestimar la verdadera incidencia de las adherencias vítreo-retinianas, como adherencias a distancia de la zona macular escaneada, elevación del vítreo más allá del campo de exploración de la OCT o escasa resolución de la señal, por lo que es muy importante la experiencia del explorador.

En el EMC del diabético el objetivo del tratamiento es recuperar la función macular al restablecer la anatomofisiología de la mácula. Para ello hay que prevenir el progresivo depósito de fluido intrarretiniano y detritus proteináceos y relajar las fuerzas de tracción sobre la fovea. Están disponibles diferentes opciones terapéuticas, como la fotocoagulación focal o rejilla que sigue siendo por ahora el tratamiento estándar, inyecciones intravítreas de esteroides, y vitrectomía con o sin pelado de la membrana limitante interna.

En la indicación y evaluación del efecto de cada tratamiento juega un papel importante la OCT. Así se ha demostrado su utilidad para valorar y demostrar la

eficacia de la fotocoagulación focal/rejilla⁴¹⁶, la recuperación más rápida del engrosamiento macular después de realizar panfotocoagulación cada dos semanas en lugar de semanalmente⁴¹⁷, la desaparición del edema macular a corto plazo tras la inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona⁴¹⁸⁻⁴²⁰, o su importancia en la monitorización y cambios morfológicos antes y después de la vitrectomía⁴²¹⁻⁴²³, comprobándose que la reducción del espesor retiniano no es completa hasta el cuarto mes después de una vitrectomía⁴²⁴ o que esta es sólo eficaz en casos de edema macular diabético difuso cuando la OCT demuestra tracción⁴²⁵.

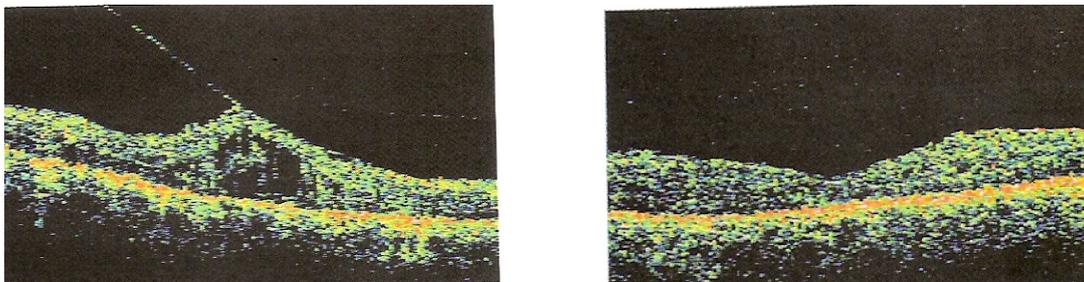


Figura 48

II.9.10. AGF.

La angiografía fluoresceínica (AGF) es una técnica de gran ayuda en el estudio de la retinopatía diabética. Consiste en inyectar en la vena cubital del antebrazo un contraste (fluoresceína sódica en solución acuosa) y realizar fotografías seriadas con un retinógrafo, para observar la distinta fluorescencia de las estructuras oculares y el cambio de la misma con el paso del tiempo.

La prueba debe realizarse tras obtener un consentimiento informado por escrito pues, aunque la morbilidad es mínima, pueden aparecer complicaciones médicas graves

(1 de cada 2000) como reacciones anafilácticas, broncoespasmo o edema laríngeo e incluso la muerte (1 de cada 200.000 pacientes). Afortunadamente, los efectos secundarios, de aparecer, son de carácter leve (2-10%) como prurito, náuseas y vómitos, o moderadas (1-2%) como reacciones vasovagales y urticarias. Por este motivo, la AGF no está indicada como prueba de rutina o valoración de base en el examen de la retinopatía diabética.

Está demostrado que cuando no se aprecian signos de retinopatía diabética, o ésta es leve, la AGF se observa normal, incluso en la periferia retiniana. Tampoco es necesaria para diagnosticar edema macular clínicamente significativo o retinopatía diabética proliferativa, pues ambos son diagnosticados por examen clínico. No obstante, puede realizarse en EMCS como orientación en el tratamiento láser focal de los microaneurismas responsables, y para un posible diagnóstico diferencial con otras patologías. En algunos ojos con abundantes signos de isquemia retiniana es difícil establecer correctamente la severidad de la RD basados en la exploración clínica y en ellos está indicada la AGF para ayudar a identificar áreas de no-perfusión capilar y de neovascularización inicial. De acuerdo con las directrices establecidas por la Academia Americana de Oftalmología, la angiografía tiene usualmente las indicaciones siguientes: como guía para establecer el patrón del tratamiento del EMCS, evaluar una pérdida visual inexplicada (como la existencia de maculopatía isquémica u otras patologías), determinar la extensión de las zonas de no-perfusión, y diferenciar neovasos de AMIR.

El edema macular diabético está presente en aproximadamente en el 10% de los pacientes que presentan retinopatía diabética. Angiográficamente, puede diferenciarse una forma focal, por fuga desde microaneurismas, y otro difuso, cuyo mecanismo es

más complejo. En el EM difuso intervienen tanto la ruptura de las barreras hemato-retinianas interna y externa, como efecto producido por tracción vítreo-retiniana.

Además, mediante la AGF, puede observarse si existen territorios de isquemia en la red capilar perifoveal macular. Las fugas de fluoresceína y pérdida capilar se han correlacionado con los estadios avanzados de la enfermedad. Está ampliamente aceptado que este detrimento en la red capilar es un factor de riesgo de progresión de la RDNP en RDP. También se ha sugerido como un factor predictor de progresión en RD el mayor número de microaneurismas centrales encontrados.

Por otro lado, la AGF puede ayudar a distinguir entre EM diabético y otras patologías que muestran hiperfluorescencia macular, como son el edema macular cistoide, la oclusión de ramas venosas, en coriorretinopatía serosa central, membranas neovasculares coroideas, etc.

II.10. CONTROLES OFTALMOLÓGICOS Y ACTITUD TERAPEÚTICA.

La evidencia del beneficio de la panfotocoagulación retiniana con láser y otras técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la RD, fue corroborada por los resultados de los tres mayores estudios realizados en pacientes diabéticos: the *Diabetic Retinopathy Study* (DRS), the *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) y the *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study* (DVRs). Estos trabajos han propiciado una gran reducción del riesgo de pérdida visual severa, con el adecuado diagnóstico de RD y su tratamiento en el momento preciso. No obstante, permanece siendo una de las principales causas de ceguera por hemorragias vítreas no resueltas, desprendimiento traccional de retina o edema macular. Sin embargo, con la panfotocoagulación retiniana en pacientes con RD proliferativa (RDP), se puede reducir el riesgo en 5 años de pérdida visual severa (PVS) a menos de un 5%. Además, un paciente con edema macular clínicamente significativo (EMCS) con la aplicación de láser focalmente puede reducir el riesgo de pérdida visual moderada (PVM) por debajo del 12%. Es por ello fundamental identificar los ojos con riesgo de pérdida de visión para poder adecuar el tratamiento con láser apropiado en el momento necesario. Este control, todavía es más importante en los pacientes con problemas médicos asociados que potencian la progresión y el desarrollo de las lesiones vasculares sistémicas producidas por la diabetes y, por lo tanto, en la retina. Estos factores incluyen el embarazo, la hiperglucemia crónica, hipertensión, nefropatía, hiperlipidemia y neuropatía cardiovascular autónoma. Los niveles de hemoglobina glicosilada $A1_c$ se han mostrado útiles como buen marcador del control metabólico de la DM, siendo los pacientes con menores cifras encontradas los que presentaron menores complicaciones micro y

macrovasculares. El mayor tiempo de evolución de la DM también fue determinante en todos los estudios.

El **DRS** demostró que la panfotocoagulación retiniana con láser reduce significativamente el riesgo de PVS ($AV < 0,025$) en pacientes con RDP (en más de un 50%), y particularmente cuando tienen características de alto riesgo (reduciendo la probabilidad en 5 años a un 20-50%). A pesar de ello, la aplicación del láser puede decrecer la agudeza (normalmente, en una línea) y reducir el campo visual. El láser xenón presentó este efecto secundario más frecuente que el láser argón.

El **ETDRS** proporcionó la información concerniente al momento adecuado para la panfotocoagulación retiniana con láser y demostró que la fotocoagulación focal reduce el riesgo de PVM ($AV = 0,25-0,5$) en más del 50%, por lo que debe considerarse ante un edema macular clínicamente significativo. La panfotocoagulación no está indicada para la RDNP leve y moderada, pero tiene que ser considerada en los estadios avanzados con riesgo de pérdida visual. La aplicación del láser consigue la regresión de los neovasos en un 20% y en el resto, disminuye en muchos casos las características de alto riesgo. La panfotocoagulación retiniana con láser argón, con o sin aplicación focal añadida, ha disminuido el riesgo de pérdida visual severa a un 2-10%. La panfotocoagulación macular en rejilla actualmente está en desuso.

El riesgo de pérdida visual moderada en tres años cuando teniendo EM no se realiza fotocoagulación focal con láser, resultó ser en el ETDRS de aproximadamente un 30%. El tratamiento en el EMCS consigue reducir este riesgo a menos de un 15%, es decir, disminuye el riesgo de PVM en un 50%. Además posibilita en algunos casos una

mejora de una o más líneas de visión. Sin embargo, la panfotocoagulación no es efectiva para el manejo del EM, e incluso llega a ser perjudicial. La gran cantidad de factores inflamatorios liberados tras la aplicación del láser en la retina, desestructura aún más las barreras hemato-retinianas empeorando el EM. Por ello, en los ojos con EM, que además precisan panfotocoagulación retiniana, debe aplicarse el láser en la mácula focalmente unas 6 u 8 semanas antes. En la actualidad, está siendo de gran ayuda en estos casos, la aplicación conjunta de inyecciones intravítreas de triamcinolona, por sus propiedades antiinflamatorias.

El **DRVS** definió las principales indicaciones de la vitrectomía posterior en pacientes con hemorragia vítrea y RD proliferativa con características de alto riesgo en ojos con visión útil. La vitrectomía precoz fue especialmente útil en pacientes con AV>0,025 con hemorragia vítrea severa en diabéticos de tipo 1. Los nuevos avances tanto en instrumental y técnicas quirúrgicas, como en la aplicación de endoláser, han mejorado todavía aún más los resultados alcanzados por el DVRS y por tanto el pronóstico de éstos pacientes.

Actualmente, las indicaciones de realizar una vitrectomía posterior en pacientes con RD son la hemorragia vítrea persistente, el desprendimiento traccional macular o el regmatógeno, la proliferación fibrovascular progresiva activa, el edema macular asociado a tracción de la hialoides posterior, la existencia de una hemorragia pre-macular densa y hemorragias vítreas densas con rubeosis de iris

Los avances en éstos últimos años han girado en torno a las técnicas quirúrgicas aplicables al edema macular crónico, causa más importante de ceguera (85%) en los

pacientes diabéticos. Muchos han sido también los estudios en este aspecto. El mero hecho de realizar la vitrectomía posterior y eliminar la hialoides posterior engrosada parece mejorar el edema, y el grosor foveal disminuye en un 40% cuando se observa con la OCT. El mecanismo parece ser debido a la eliminación de la tracción vítreo-retiniana, disminución de la permeabilidad vascular y estabilización de las barreras hemato-retiniana. Además, al quitar el vítreo, también se elimina el soporte sobre el que crecen los astrocitos, y desaparecen el VEGF con otros factores vasoproliferativos. La mejoría biomicroscopía y angiográfica se observa entre el 50% y el 93%, pero la agudeza visual no alcanza tan buenos resultados (hasta un 43%). Los factores negativos que empobrecen los resultados son la mala agudeza visual previa ($AV < 0,1$), la isquemia macular, presencia de hemorragias o exudados duros subfoveales, así como la alteración del EPR macular. La presencia de EM cistoide predice un pronóstico pobre en los pacientes diabéticos.

Nuevos estudios sugieren que la eliminación de la membrana limitante interna puede acelerar el tiempo de recuperación visual, así como parece disminuir las recidivas tardías, reducir la necesidad de láser postquirúrgico, y presentar menos riesgos de agujeros lamelares y membranas epirretinianas secundarios a la cirugía. Como conclusión, la tendencia es a realizar cada vez más vitrectomías en pacientes con edema macular diabético difuso con o sin tracción vítreo-retiniana. También puede plantearse esta cirugía ante un EM focal múltiple, cuando los microaneurismas responsables del edema están muy próximos a la fovea ($< 500\mu\text{m}$) y no es posible aplicar láser.

Las últimas novedades terapéuticas en retinopatía diabética desarrolladas durante estos años, han sido la introducción de fármacos en la cavidad vítrea para

mejorar el edema macular y enlentecer la proliferación neovascular. La **triamcinolona intravítrea** está siendo ampliamente utilizada en edema macular diabético refractario a otros tratamientos. Se ha visto una mejoría objetiva tanto en el grosor foveal, como en muchos casos, en la agudeza visual, pero el efecto beneficioso conseguido suele ser transitorio. Próximamente, se podrá comprobar los efectos producidos por otros fármacos en estudio, sobre todo los orientados a la inhibición del VEGF y de otros factores vasoproliferativos.

II.10.1. RECOMENDACIONES ACTUALES PARA EL SEGUIMIENTO FUNDUSCÓPICO DEL PACIENTE DIABÉTICO.

Los estudios anteriormente descritos avalan la necesidad de disponer de un protocolo para el diagnóstico precoz y seguimiento de los pacientes con diabetes mellitus. El hallazgo a tiempo de lesiones potencialmente tratables de RD, puede enlentecer o evitar una pérdida progresiva de la visión de estos pacientes, proporcionando una mayor calidad de vida, que permita a los diabéticos seguir ejerciendo sus actividades. Por tanto, el seguimiento periódico de los exámenes retinianos es obligatorio para determinar el estadio de la enfermedad que pueda establecer un pronóstico e indicación terapéutica, si es necesaria.

Para el adecuado control de los ojos en pacientes diabéticos, es esencial concienciar a todos los implicados, como son oftalmólogos, endocrinólogos, médicos de atención primaria, pacientes y familiares.

Todos los pacientes deben conocer que la retinopatía diabética es una complicación común de la DM, incluso cuando se tiene buena visión. Por ello, tienen que realizar sus revisiones periódicamente con la frecuencia que le indique su médico. En principio, éstas serán anuales desde que se diagnostica una alteración en el metabolismo de la glucosa, y dependiendo del estadio de la enfermedad en que se encuentre, podrá ser acortado este período de tiempo. Los diabéticos tipo 1 comenzarán sus controles oftalmológicos al quinto año desde el diagnóstico, y las mujeres con diabetes gestacional deberán ser vistas en cada trimestre de embarazo⁴²⁶.

Tabla. Momento de la primera revisión oftalmológica.

(Asociación Americana de la Diabetes, 1997)

Diagnóstico	1ª Revisión Oftalmológica
Diabetes Mellitus tipo 1	A los 5 años del diagnósticos
Diabetes Mellitus tipo 2	En el momento del diagnóstico
Intolerancia a la glucosa	En el momento del diagnóstico
Diabetes gestacional y diabéticas embarazadas	En el momento del diagnóstico, y después, cada trimestre.

Tabla 19

Para el control periódico del fondo de ojo es recomendable disponer de la posibilidad de realizar fotografías. Con ellas, es más fácil determinar la progresión y el estadio de la enfermedad, así como su interpretación por otros especialistas cuando sea necesario. Cuanto más avanzado es el estadio de RD, más frecuentes deberán ser las

revisiones oftalmológicas ya que las posibilidades de evolucionar a RDP con características de alto riesgo, cada vez serán mayores y la aplicación del tratamiento láser puede retrasar esta progresión. Por ello, las recomendaciones para el examen oftalmológico periódico en dependencia del estadio en que se encuentre el paciente son las reflejadas en la tabla que a continuación se indica. En ella puede también observarse la necesidad de realizar una AGF o tener que aplicar terapia con láser⁴²⁷.

Estadio de RD	AGF	Panfotocoagulación	Láser focal	Seguimiento meses
RDNP LEVE				
Sin EM:	No	No	No	12
Con EM:	A veces, puede	No	No	4 – 6
EMCS:	SI	No	Si	2 - 4
RDNP MODERADA				
Sin EM:	No	No	No	6 – 8
Con EM:	A veces, puede	No	No	4 – 6
EMCS:	SI	No	Si	2 – 4
RDNP SEVERA				
Sin EM:	No	A veces. Si otros	No	3 – 4
Con EM:	A veces, puede	fact. vasc.	Puede	2 – 3
EMCS:	SI	¿PFC, tras focal? ¿PFC, tras focal?	Si	2 – 3
RDNP MUY SEVERA				
Sin EM:	No	Si	No	2 – 3
Con EM:	A veces, puede	¿PFC, tras focal?	Puede	2 – 3
EMCS:	SI	¿PFC, tras focal?	Si	2 - 3
RDP sin CAR				
Sin EM:	No	Si	No	2 – 3
Con EM:	A veces, puede	¿PFC, tras focal?	Puede	2 – 3
EMCS:	SI	Si, tras focal	Si	2 – 3
RDP con CAR				
Sin EM:	No	Si	No	2 – 3
Con EM:	Si	Si, tras focal	Generalmente	2 – 3
EMCS:	Si	Si, tras focal	Si	1 - 2

Tabla 20. Retinopatía diabética. Clasificación y actitud terapéutica

En España, tenemos cerca de tres millones de diabéticos. Si se recomienda al menos una revisión anual del fondo de ojo, nos podemos hacer a la idea del gran volumen asistencial y el enorme coste sanitario que genera esta patología. Actualmente, hay varios meses de demora para poder ser visitado por el oftalmólogo y la oftalmoscopia indirecta empleada requiere de un tiempo de espera hasta la midriasis que permita su realización. Muchos pacientes ya no acogen de buen grado el simple hecho de tenerles que dilatar la pupila, y otros, en previsión de ello, son reacios a acudir a la consulta e incluso evitarlo si es posible. Con la utilización de retinógrafos no midriáticos es posible realizar fotografías retinianas sin necesidad de dilatar la pupilar y almacenarlas en una base de datos informática. De este modo, se acorta el tiempo de exploración, y se facilita el intercambio de información con otros profesionales especializados.

Pero, ¿hasta qué punto son válidos estos aparatos?, ¿tienen las fotografías conseguidas la calidad adecuada para su correcta interpretación?. Y, ¿pueden realmente llegar a sustituir a la exploración oftalmoscópica convencional en la valoración de un paciente diabético?, o ¿son útiles únicamente en algunas condiciones?. Estas, y otras preguntas pretenden ser aclaradas con el siguiente trabajo. Ante todo, nuestro objetivo más importante era llegar a conocer y cuantificar qué papel pueden desempeñar los retinógrafos no midriáticos en el diagnóstico precoz de la retinopatía diabética. Y, en caso de detectar lesiones en la retina, exponer su utilidad y validez para el seguimiento de los distintos estadios de la enfermedad, realizando el número adecuado de fotografías retinianas y con la amplitud de campo necesaria en cada una de ellas.

La Asociación Británica para la Diabetes sugiere que la técnica a emplear para el cribado debería tener una sensibilidad de al menos el 80% y una especificidad del 95% con respecto al patrón oro con un porcentaje de verdaderos positivos del 55% y menos de un 5% de fracasos en la técnica ⁴²⁸. Del mismo modo, se propuso que la detección de RD que amenaza la visión deber ser referida al oftalmólogo antes de una semana y hacer llegar un informe al médico responsable en menos de dos semanas. También, se aconseja re-examinar un 5% de pacientes cada año con un método de referencia (gold estándar).

II.11. ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS.

La realización de estudios multicéntricos tiene como objetivo el analizar enfermedades que constituyen un grave problema público de salud y en el que existen por ejemplo, factores de riesgo no bien identificados o alternativas terapéuticas cuya eficacia debe ser confirmada.

La alta prevalencia de la DM ha permitido la realización de este tipo de estudios. De hecho, la RD ha sido una de las patologías más extensamente estudiadas mediante ensayos clínicos multicéntricos, estudios que se iniciaron en la década de los setenta y que continúan en la actualidad ⁴³¹. Estas investigaciones han hecho posible durante los últimos años conocer los factores de riesgo asociados a la progresión de la RD y homogeneizar las pautas de tratamiento a los pacientes con RD. La mayor parte de los conocimientos actuales en la historia natural, diagnóstico y tratamiento de la RD se basan en los resultados de estos estudios multicéntricos. La trascendencia de los mismos, hace que sea importante el conocer, al menos su existencia y por ello hacemos una breve referencia a los más importantes.

De forma general, los estudios multicéntricos sobre DM y RD, todos ellos, estudios randomizados, controlados y prospectivos, han servido para comprobar la eficacia del tratamiento con láser sobre la isquemia retiniana o sobre el edema macular así como la eficacia de la cirugía (vitrectomía) en estos pacientes. Por otra parte, también han demostrado el papel de los factores de riesgo asociados a la progresión de la RD comprobándose la importancia del control metabólico, la hipertensión arterial o la hiperlipemia para evitar la pérdida de agudeza visual en estos pacientes.

Los estudios multicéntricos principales son:

1. *Diabetic Retinopathy Study. DRS* (Estudio sobre la Retinopatía Diabética)⁴³²⁻⁴³⁴. En este gran ensayo clínico multicéntrico que se inicia en 1971, se estudian 1758 pacientes diabéticos con una RD severa o RD proliferativa y se les realiza un seguimiento de 5 años. En este estudio se preguntan si la panretinofotocoagulación (PRFC) sería efectiva para prevenir la pérdida visual severa (PVS; definida con una AV $\leq 5/200$ en dos visitas consecutivas con 4 meses de intervalo) en pacientes que presentaban una RD proliferativa. Llegan a la conclusión de que los ojos con RD proliferativa tratados con PRFC tenían una reducción del 50% en el riesgo de PVS. Así, la tasa de episodios acumulados a los 5 años para la pérdida visual severa fue del 32% para los ojos no tratados y del 13,9% para los ojos tratados.

2. *Early Treatment Diabetes Retinopathy Study. ETDRS* (Estudio sobre el tratamiento precoz de la RD)⁴³⁵⁻⁴⁴¹. Este estudio multicéntrico que incluye a 3928 pacientes con un seguimiento mínimo de 3 años, se diseña para evaluar la eficacia del tratamiento con fotocoagulación y el tratamiento con aspirina en pacientes que presentan una RD en un estadio menos severo que aquellos pacientes estudiados en el DRS. Así, su objetivo era abordar tres preguntas clínicas en el curso de la RD, ¿cuándo es más eficaz iniciar el tratamiento mediante fotocoagulación?; ¿es eficaz la fotocoagulación en el tratamiento del edema macular?, y ¿es eficaz la aspirina para alterar el curso de la RD?. La contestación a la primera pregunta fue que un tratamiento panretiniano tan pronto como se desarrollaba una RD proliferativa de alto riesgo (sus características se analizarán en la clasificación de la RD) podía traducirse en un 90% de disminución del riesgo de pérdida visual severa y que la fotocoagulación panretiniana

temprana (en retinopatías que se aproximan a las características de alto riesgo) podía disminuir (50%) la tasa de desarrollo de una RD proliferativa de alto riesgo en comparación con el retraso de la fotocoagulación. No se recomienda la PRFC en la RDNP leve o moderada, ya que el riesgo de PVS a los 5 años en estos pacientes es muy bajo. Un seguimiento cuidadoso en estos casos es lo recomendado. En relación a la segunda pregunta el ETDRS puso de manifiesto que el tratamiento del edema macular clínicamente significativo (EMCS; aquél que amenaza el centro de la mácula y por tanto la visión) con fotocoagulación con láser focal o en rejilla, podía reducir hasta en un 50% el riesgo de pérdida visual moderada (PVM; definida como la pérdida de 3 ó más líneas entre visitas consecutivas con 4 meses de intervalo), aumentar la posibilidad de mejoría visual y disminuir la pérdida de visión de los colores secundaria a este EMCS, cuando se comparaba con ojos no tratados. Si no desarrolla un EMCS no se aprecia este beneficio. El tratamiento con aspirina no alteraba el curso de la RD, ni aumentaba la frecuencia de las hemorragias vítreas, sin embargo demostró su eficacia para disminuir (un 17%) la morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

Si bien estos dos estudios (DRS y ETDRS), demostraron que la fotocoagulación retiniana disminuía sustancialmente el riesgo de pérdida visual severa, en los pacientes con RD Proliferativa y que el tratamiento del edema macular con fotocoagulación focal o en rejilla podía disminuir en un 50% el riesgo de pérdida visual secundario al edema macular, la maculopatía diabética sigue siendo la principal causa de ceguera en pacientes con RD y se están investigando tratamientos más efectivos.

3. *Diabetic Retinopath Vitrectomy Study. DRVS* (Estudio sobre Vitrectomía para la Retinopatía Diabética)⁴⁴²⁻⁴⁴⁴. Este estudio multicéntrico se inicia en 1976, con un

seguimiento a 2 y 4 años y se diseña para evaluar los riesgos y los beneficios de realizar de forma precoz una vitrectomía en ojos con RD proliferativa severa o con hemorragia vítrea. Las conclusiones a las que llegan son:

- que la vitrectomía precoz parece beneficiosa en pacientes con neovascularización severa que no responden al tratamiento convencional con láser y que todavía mantienen una visión útil ($AV \geq 10/200$).
- que en pacientes con hemorragia vítrea reciente (< de 6 meses de evolución), la vitrectomía precoz aumenta las probabilidades de tener una agudeza visual \geq de 20/40 frente al tratamiento conservador. Si bien este beneficio se apreciaba sólo en diabéticos tipo 1, en diabéticos tipo 2, se podía realizar de forma diferida, ya que la vitrectomía precoz no aumentaba las posibilidades de alcanzar buenas agudezas visuales a los 2 y 4 años y además en estos pacientes, el riesgo de llegar a no percibir luz (NPL) era el mismo, se realizase una cirugía precoz o diferida. Por tanto, la vitrectomía diferida parecía la mejor alternativa en estos pacientes, siempre que coexistiera un desprendimiento de retina traccional que afectase a la mácula y especialmente en pacientes con una adecuada visión en el otro ojo.

Si bien se debe ser cauto a la hora de interpretar los resultados de este estudio ya que el mismo fue realizado antes de que se estableciera el tratamiento con PRFC periférica de los pacientes con RDP.

4. *Diabetes Control and Complications Trial. DCCT* (Ensayo de Complicaciones y Control de la Diabetes)⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁷. Este estudio que se inicia en 1982, se crea con el propósito de combatir las complicaciones crónicas de los pacientes con diabetes. Así, se estudian los efectos que el tratamiento intensivo versus el tratamiento convencional de estos pacientes sobre el desarrollo y progresión de la retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad cardiovascular. Se incluyen en este ensayo clínico a 1441 diabéticos tipo 1 y se establecen dos cohortes de estudio. Uno, con diagnóstico reciente de diabetes (1-5) y sin evidencia de RD (grupo de prevención primaria) y otro, con más años de evolución de la diabetes (1 – 15 años) y con una RD Leve o Moderada (grupo de prevención secundaria). En ambos grupos, se asigna de forma randomizada, a unos, terapia intensiva con insulina (tratamiento con 3-4 inyecciones de insulina o con bombas de infusión subcutánea continua de insulina para conseguir hemoglobinas glicosiladas, Hb Alc < 6 -7%) y a otros, terapia convencional (en donde se permiten mayores cifras de glucemia y de HbA1c). En el primer grupo (prevención primaria) se preguntan si el control intensivo u optimizado de la glucemia retrasa la aparición de RD y en el segundo (prevención secundaria) si la terapia optimizada podría enlentecer la progresión de la RD. Se comparan en ambos grupos la incidencia y progresión de otras complicaciones microvasculares entre los pacientes que reciben terapia intensiva y los que reciben tratamiento convencional.

Se llega a la conclusión de que todas las complicaciones microvasculares pueden disminuir significativamente y la progresión de las mismas puede retrasarse en los pacientes que siguen un tratamiento intensivo y un control glucémico optimizado. Así, en los pacientes tratados con terapia intensiva, disminuyó significativamente la tasa de nuevos casos de retinopatía (29%) , la progresión continua de la retinopatía (76%), la

progresión hacia una retinopatía no proliferativa severa (61%), el desarrollo de una RDP (47%), el riesgo de desarrollar un EMCS (23%) y la necesidad de un tratamiento con láser para el edema macular o la retinopatía proliferativa (59%) en comparación con los pacientes que seguían un tratamiento convencional. El tratamiento optimizado con insulina se tradujo en un mayor beneficio cuando se inició de forma temprana en el curso de la diabetes, pero fue beneficioso en todos los niveles de reducción de hemoglobina glicosilada, independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad. Señalar, que puede encontrarse un empeoramiento transitorio de la RD en los primeros 6-12 meses en los pacientes en los que se inicia una pauta con terapia intensiva, empeoramiento que se estabiliza a los 2-3 años de tratamiento siendo a la larga claramente beneficioso.

5. *The United Kingdom Prospective Diabetes Study. UKPDS* (Estudio prospectivo de la Diabetes del Reino Unido)^{448,449}. Similar al DCCT, pero realizado en 3.867 pacientes diabéticos tipo 2. en este estudio también se observa el beneficio que el tratamiento optimizado con insulina de estos pacientes tiene para disminuir el riesgo de desarrollo y progresión de las complicaciones microvasculares. El control intensivo de la glucemia ($HbA1c < 7\%$) en los diabéticos tipo 2 con RD se tradujo en una disminución en el riesgo de progresión de la RD (17%), en el riesgo de desarrollar una hemorragia vítrea (23%), de padecer ceguera legal (16%), de precisar cirugía de la catarata (34%) y también disminuía la necesidad de una fotocoagulación con láser (29%). Este ensayo clínico mostró también el efecto beneficioso que el control de otros factores de riesgo, como la hiperlipemia o la hipertensión arterial (HTA), pueden tener para aminorar la progresión de la RD y el edema macular (EM) en estos pacientes.

6. *The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy. WESDR* (Estudio epidemiológico de la RD en Wisconsin)^{429,430,450,455}. Este estudio epidemiológico, en el que se incluyen a 10.135 diabéticos, tipo 1 (diagnosticados antes de los 30 años) y tipo 2 (diagnosticados después de los 30 años), nos ha ayudado a conocer, qué pacientes diabéticos y en función de qué, tienen riesgo de desarrollar RD o de que progrese la misma. Los hallazgos principales del WESDR, avalados también por otros estudios fueron, el ver que RD severa era rara en los primeros cinco años del diagnóstico de la diabetes y que el riesgo de progresión a una RD severa aumentaba sustancialmente con la duración de la enfermedad. Además, en el WESDR se identificaron también otros factores de riesgo para la RD en los pacientes con diabetes, como las mayores cifras de hemoglobina glicosilada, la hipertensión arterial (HTA) o los niveles elevados de microalbuminuria. Así pacientes diabéticos con cifras elevadas de HbA1c o en los que existe microalbuminuria, se observa tienen tres veces más riesgo de presentar RD, que aquellos en los que el control glucémico es mejor (cifras más bajas de HbA1c) o en los que no existe afectación renal (microalbuminuria). Se trata de un estudio con un seguimiento a 4, 10 ó 14 años, que nos ha permitido ir conociendo aspectos importantes en la historia natural de la RD, como su progresión, la incidencia a lo largo plazo de EM y su relación con determinados factores sistémicos como, la HTA y el tratamiento de la misma, los niveles de lípidos plasmáticos, los niveles de glucemia o HbA1c. El WESDR puso de manifiesto por ejemplo, que la prevalencia del EMCS era mayor en los diabéticos tipo 2 que en los tipo 1 y en todos (tipo 1 y 2) era mayor esta prevalencia con la duración de la diabetes.

Cada uno de estos estudios está recogido en varias publicaciones que describen aspectos complementarios de la enfermedad y en la actualidad, a través de ellos,

conocemos los casos de riesgo, los momentos adecuados para intervenir y las modalidades terapéuticas más eficaces en el paciente con RD. Muchos de los aspectos que iremos reseñando a lo largo de este trabajo están basados en estos estudios además de en otros artículos importantes sobre RD aparecidos en los últimos años.

El sistema sanitario debería reflexionar sobre la atención adecuada y coordinada al paciente diabético. La asistencia oftalmológica del paciente diabético, debería incluir su diagnóstico precoz mediante sistema de cribaje dado que la enfermedad puede ser asintomática en fases incipientes o incluso con lesiones severas en la periferia de la retina. Además, las complicaciones de la RD podrían prevenirse en gran parte si los pacientes fueran evaluados a tiempo y tratados de forma adecuada. Los datos del estudio multicéntrico ETDRS sugieren que la ceguera podría reducirse del 50% al 5% con un tratamiento apropiado de la RD Proliferante. Además, el paciente diabético debería recibir una asistencia integral, de forma que el tratamiento de su enfermedad ocular se realizara de forma paralela al tratamiento y seguimiento de su control metabólico y de otros factores sistémicos por parte del endocrinólogo. Los estudios multicéntricos, DCCT y UKPDS, han puesto de manifiesto como el adecuado control de la glucemia y de factores de riesgo como la hipertensión arterial, el aumento de lípidos sanguíneos, etc. tanto en diabéticos tipo 1, como en diabéticos tipo 2, pueden disminuir la progresión de las complicaciones microvasculares, entre ellas la retinopatía. Por tanto los tratamientos aplicados a los enfermos diabéticos, ya sean oculares, cardiovasculares, etc., muestran su eficacia real cuando se realizan en el contexto de uno buen control glucémico y de otros factores de riesgo sistémicos. El paciente diabético debe ser evaluado y tratado de forma conjunta por endocrinólogos y oftalmólogos. Esta integración (control metabólico adecuado y tratamiento óptimo de las complicaciones

crónicas de la diabetes) es posible realizarla de forma adecuada en las Unidades de Diabetes. Estas unidades permiten coordinar la asistencia diabetológica y tratar una enfermedad, que es plurimetabólica y multifactorial y con complicaciones en distintos órganos, de una forma más adecuada y optimizada. Sin embargo, desgraciadamente, estamos todavía lejos de alcanzar esta coordinación. Sirva como ejemplo el hecho de que en países, próximos al nuestro, como Francia se cifra en un 50% el número de diabéticos con RD severa a los que no se ha realizado ningún control oftalmológico desde el principio de la enfermedad sistémica hasta el momento de la aparición de la enfermedad ocular⁴⁵⁶.

También se hace necesaria la coordinación de la asistencia diabetológica entre la medicina primaria y la especializada. En cuanto a la asistencia oftalmológica que a estos pacientes se refiere, las nuevas técnicas de telemedicina y un esfuerzo por parte de la administración sanitaria, debería establecer una adecuada atención al paciente diabético con la introducción, por ejemplo, de retinógrafos de no midriasis en los centros de salud de atención primaria. Estos aparatos estarían conectados a los servicios de oftalmología, en un intento de poder tratar adecuadamente y en el momento necesario a los pacientes con RD. De esta forma, se disminuirían los déficits visuales secundarios a esta frecuente afección ocular. Una buena planificación iría en beneficio no sólo de estos pacientes sino que a la larga contribuiría a disminuir el gasto sanitario que los mismos originan.

Se han realizado estudios pilotos ya en España, Europa y Estados Unidos⁴⁵⁷⁻⁴⁶¹.

II.12. ESTUDIOS COMPARATIVOS.

AUTOR	MÉTODOS COMPARADOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES	OBSERVACIONES
Brown J.C. ⁴⁶² Arch ophthalmol 2004	BMC con lentes de contacto vs OCT	Buena concordancia cuando es normal Moderada >300micras Pobre 201-300 m	BMC es relativamente insensible para detección de espesor foveal medio(201-300 m) en rel con OCT	172 ojos,95 pacientes De 1 a 4 oftalmólogos especialistas en retina
Browning ⁴⁶³ D.J. Ophthalmology 2004	BMC lente 78D vs OCT	Kappa 0,63(foveal) Kappa 0,36-0,42(parafoveal)	BMC es menos sensible que OCT para EMD	Pacientes con EMD provenientes de centros privados.
Rudnisky ⁴⁶⁴ C.J. Ophthalmology 2002	Fotografía estereoscópica vs BMC con lentes de contacto	<i>Concordancia:</i> 83,6% EMCS tot 83,6%EMCS 1 96,1%EMCS 2 88,5% EMCS3 70,0% EM 77,9% Microaneurism 83,7% Hem intraretinia 73,1% Ex duros <i>Sensibilidad:</i> 50%EMCS al 90,6% EMCS tot <i>Especificidad:</i> 90% EM al 99%EMCS 2	Fotografías es suficientemente sensible y específica para identificar EMCS. Buena correlación con los estándares aceptados	207 ojos,105 pac diabéticos Criterios EDTRS
Kiri A. ⁴⁶⁵ Am J Ophthalmol 1996	Fotografía vs BMC con lentes de contacto	Kappa 0,52 para EMCS Kappa 0,58 para EFC 88% para detección EMCS 84% detección EFC	Buena concordancia Cámara Nidek es conveniente para la detección EMCS	208 ojos de pac DM 3 Especialistas de retina al azar Cámara Nidek 3Dx
Kinyoun J. ⁴⁶⁶ Ophthalmology 1989	Oftalmoscopia con lentes de contacto vs fotografía.	Acuerdo Kappa Ex.Duros 92% 0,84 Engrosam 87% 0,74 EFC 89% 0,74 EMCS 87% 0,73	Buena concordancia sobre todo EMCS	3356 ojos Estudio ETDRS Fotografía color 30 grados
Peter J. ⁴⁶⁷ Clinical Exp Ophthalmol 2006	Telemedicina vs Exploración y fotografía por especialista de retina	Telemedicina: Sensibilidad 38% Especificidad 95% Fotografía: Sensibilidad 75% Especificidad 95%	Fotografía mejor que telemedicina. Mejor S y E si esta valorado por especialista en oftalmología	Australia. Monitor 21" LCD Videoconferencia
Chow S.P. ⁴⁶⁸ Ophthalmology 2006	RNNM vs exploración oftalmológica	<i>Concordancia:</i> 95,4% catarata 91,3% DMAE 98,6% lesión coroidea 98,2% pat sistémica 99,6% MER 100% Atrofia C-R	Buena concordancia	560 ojos Especialistas en retina

AUTOR	MÉTODOS COMPARA DOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES	OBSERVA CIONES
		100% Embolia ret 100% Retinosis pigmen 100% Hialosis Asteroid <i>Kappa:</i> 0,80 DM 0,71 DMAE 0,73 Lesión coroidea		
Kisilevsky ⁴⁶⁹ M.Arch. Ophthalmol 2006	HRT II vs BMC con lentes de contacto	<i>Kendall:</i> 0,80	Buena concordancia	20 pacientes con RD
Nussenblat ⁴⁷⁰ R.B. Ophthalmology 1987	AV vs AGF	Buena correlación entre AV y espesor de retina Pobre correlación entre AGF y espesor de retina		
Strom C. ⁴⁷¹ Investigative Ophthalmology 2002	Fotografía 40 grados vs OCT	Concordancia por localización 89,4% <i>Kappa</i> 0,69 Concordancia por engrosamiento 84,1% <i>Kappa</i> 0,79	Buena concordancia	84 ojos,47 pacientes DM Fotografía de 40 grados Compara área de engrosamiento y localización
Woong S. ⁴⁷² Am J Ophthalmol 2004	OCT vs AGF	<i>Prevalencia:</i> <i>OCT tipo1</i> 73% fuga focal 58,9% fuga difusa 3,8% fuga cistoide <i>OCT tipo 2 y 3A</i> 57,7% fuga cistoide 20,6% fuga focal 28,6% fuga difusa	Buena correlación	145 ojos,91 pacientes con EMCS División OCT: Tipo 1,2,3A y 3B
Pires I. ⁴⁷³ Arch Ophthalmol 2002	RTA vs OCT	RTA detecta aumento del espesor en una o más localizaciones en 24 de 28 ojos. OCT encuentra aumento de espesor en 3 de 28 ojos % de aumento detectado por RTA del 0,3-73,5% Por OCT 0,3-4,8%	OCT es menos sensible que RTA en aumentos localizados de espesor retiniano en estadios iniciales de RD.	28 ojos DM tipoII RDNP moderada
Hee M. ⁴⁷⁴ Arch Ophthalmol 1995	AV vs OCT OCT vs LH	Coefficiente de correlación AV(losMAR) y OCT(EFC) 76%	Buena correlación lineal entre AV y EFC OCT es más sensible que BMC para detectar pequeños aumentos de espesor retiniano (100micras)	49 pacientes DM 25 pacientes EM secundario a oclusión venosa uveítis,MER,extrac ción de catarata.

Tabla 21

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO

III. HIPOTESIS DE TRABAJO.

III.1. HIPOTESIS CONCEPTUAL.

La utilización de las pruebas diagnósticas (agudeza visual, sensibilidad al contraste, campo visual, fotografías retinianas, examen clínico con lámpara de hendidura) son instrumentos válidos para la valoración y diagnóstico de edema macular diabético.

III.2. HIPOTESIS OPERATIVA.

Las pruebas diagnósticas (agudeza visual, sensibilidad al contraste, campo visual, fotografías retinianas, examen clínico con lámpara de hendidura), tienen al menos una sensibilidad mayor al 80%, una especificidad mayor al 90% y una concordancia mayor al 80% ($p < 0,05$) en relación con la exploración realizada con la OCT para la detección del edema macular diabético.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV. MATERIAL Y METODOS.

IV.1. Población.

Constituyeron la población objetivo de este estudio todas aquellas personas que residiendo en Zaragoza, eran diabéticas y mostraban algún grado de retinopatía diabética.

La provincia de Zaragoza cuenta con una población aproximadamente de 932.500 habitantes (Censo de 2007: 932.502 habitantes). La prevalencia de la Diabetes Mellitus en Aragón es del 6,1%, lo que en términos absolutos supone más de 56.800 diabéticos en la provincia de Zaragoza, la mitad de los cuales desconoce su condición.

La retinopatía diabética es una complicación de la Diabetes Mellitus. Estudios realizados en España cifran su prevalencia en torno al 40% de los diabéticos. Sin embargo, la prevalencia encontrada en Zaragoza recientemente, fue del 24,1%. Es decir, en Zaragoza deben presentar retinopatía diabética alrededor de 13.709 diabéticos.

En la actualidad, se ha estimado que un 57,9% de los diabéticos diagnosticados en Zaragoza no han sido nunca explorados adecuadamente para el despistaje de su posible retinopatía diabética. De ellos, excluyendo aquellos pacientes diabéticos que conociendo la necesidad de realizar controles oftalmológicos no acuden a la visita médica, se determinó que un 19,13% presentan lesiones de retinopatía diabética.

La prevalencia encontrada para el edema macular diabético fue del 16% ⁴⁷⁵.

IV.2. Muestra.

Se realizó una selección de pacientes diabéticos que acudían a las consultas del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza, y que presentaban algún grado de retinopatía diabética.

Además para completar el tamaño muestral, se obtuvieron más pacientes provenientes del Servicio de Endocrinología del mismo Hospital. A dichos pacientes se les explicó por teléfono las características del estudio, realizándose en aquellos que expresaron su conformidad un cribaje para determinar si presentaban algún grado de retinopatía. Los diabéticos citados para esta fase cumplían los siguientes criterios:

- No poseer ninguna otra enfermedad oftalmológica conocida u opacidades en los medios oculares que impidan la buena visualización del fondo de ojo.
- Vivir en Zaragoza.
- La pupila debía dilatar con facilidad y a ser posible con rapidez.

A todos los pacientes, tras informales adecuadamente, se les solicitó su colaboración en el estudio garantizando la confidencialidad de la información facilitada.

Para el cálculo del **tamaño muestral** necesario para realizar las estimaciones pertinentes se utilizó la fórmula para la estimación de proporciones en poblaciones finitas, correspondiente al muestro irrestrictamente aleatorio:

$$n = \frac{Nk^2pq}{(N-1)e^2 + k^2pq}$$

Considerando los siguientes valores:

N: Tamaño poblacional.

k: Valor de la distribución normal correspondiente al nivel de confianza del 95%.

e: Error máximo de la estimación por intervalo.

p: Estimador de la proporción poblacional o prevalencia de la enfermedad.

q: 1-p.

Para un tamaño poblacional de 10.000, un valor de $K = 1,96$, un error máximo de 0,05 y una proporción estimada en la población de 0,16 el tamaño necesario para la estimación es de 202 sujetos. En nuestra muestra el número de casos válidos fue de 210, lo que supera el tamaño necesario para estimar estos parámetros.

IV.3. Exploración.

Para la exploración de los pacientes conformes con el estudio, se utilizaron diversas pruebas no invasivas, intentando determinar la sensibilidad, especificidad de cada una de ellas en el diagnóstico y valoración del edema macular diabético.

A cada paciente se le realizó (previa citación telefónica) un registro con sus datos de filiación, edad, tipo de diabetes, duración de la misma, tratamientos utilizados, patologías sistémicas y oculares concomitantes, de cara a realizar un estudio epidemiológico de los pacientes diabéticos de nuestra área de Salud.

Una vez realizada la ficha (filiación y datos epidemiológicos) se determinó la mejor agudeza visual del paciente sin corrección, con corrección y a través del agujero estenopeico y medición de la sensibilidad al contraste utilizando el optotipo CSV-1000. Se procedió a la exploración del polo anterior del paciente para verificar que no existiera ninguna contraindicación para la dilatación pupilar, y que existiera transparencia de medios que facilitaran la exploración de cada paciente, seleccionando de esta manera a los mismos, para evitar una posible mala calidad de las pruebas a validar.

Posteriormente se realizó (previa dilatación pupilar con colirio de tropicamida al 1%), la exploración clínica del fondo de ojo mediante oftalmoscopio indirecto y biomicroscopía retiniana en la lámpara de hendidura con lentes de no contacto. Las lentes empleadas en la visualización del fondo de ojo fueron las de 20 dioptrías para el oftalmoscopio binocular y para la lámpara de hendidura se utilizaron las lentes de no

contacto 78DP, 90DP y Super Field. Posteriormente se realizaron fotografías retinianas de 35° y 50° (simples a color, utilizando filtros verdes y fotos estereoscópicas).

Por último se realizó una tomografía de coherencia óptica (OCT), para el diagnóstico del edema macular diabético. Todas estas pruebas no invasivas fueron comparadas con la OCT, para determinar la sensibilidad y especificidad de cada una de ellas, en la detección de la maculopatía diabética.

Los pacientes fueron visitados por un oftalmólogo y por una endocrinóloga, entrenados en el diagnóstico, pertenecientes al Hospital Clínico de Zaragoza.

Las imágenes pertenecientes a la fotografías retinianas fueron analizadas por tres observadores, que establecieron el diagnóstico en función de los criterios de edema macular y de edema macular clínicamente significativo establecidos por la clasificación ETDRS.

De este modo las retinografías fueron clasificadas en:

- pacientes sin edema macular diabético.
- pacientes con edema macular diabético:
 - * pacientes con edema macular clínicamente significativo.
 - * pacientes con edema macular no clínicamente significativo.

Para la exploración clínica con oftalmoscopia indirecta y con lámpara de hendidura los pacientes fueron evaluados por dos oftalmólogos del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Lozano Blesa, utilizando los criterios descritos por la clasificación ETDRS para el edema macular.

De este modo los pacientes fueron clasificados en:

- paciente sin edema macular diabético

- paciente con edema macular diabético

Tras la exploración, a todos los pacientes se les entregó un informe con el resultado de la exploración. En el supuesto de presentar algún grado de retinopatía tratable o edema macular diabético o cualquier otra anomalía en el fondo de ojo se citó en las consultas de oftalmología para estudio o tratamiento en caso de precisarlos.

IV.4. Estudio estadístico.

Tras la recogida de datos se confeccionó una base informatizada con la hoja de cálculo Excel 2007 y se realizó un análisis de los resultados obtenidos con el programa estadístico SPSS 15.0 para Windows.

Para mayor simplicidad y practicidad en el manejo de los datos, fueron agrupados como edema macular y como ausencia de edema macular y dentro del primer grupo (edema macular), clínicamente significativo y no clínicamente significativo.

Se realizaron las pruebas de validez comparativas de cada una de las exploraciones efectuadas (agudeza visual, sensibilidad al contraste, campo visual, fotografías retinianas, examen clínico con lámpara de hendidura) con la prueba considerada como gold estándar en el edema macular diabético que es la OCT.

Se obtuvieron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de cada una de las pruebas en relación a la prueba gold estándar.

Se calculó además la concordancia (índice Kappa) para cada una de las exploraciones entre sí y en relación con la OCT en el diagnóstico del edema macular y del edema macular clínicamente significativo.

Para la comparación de las proporciones de sensibilidad se ha utilizado el contraste de hipótesis paramétrico para la diferencia de proporciones con una diferencia nula.

Para facilitar la interpretación de los resultados, debido a que para el edema macular existe un método diagnóstico mucho más sensible como es la OCT, decidimos también realizar otro análisis donde se separó el edema del resto de las lesiones de la retina.

Al tratarse de una variable de tipo ordinal además del cálculo del coeficiente Kappa, procedimos al cálculo del coeficiente Kappa ponderado. Con variables ordinales, como es nuestro caso, e incluso con cualitativas politómicas, el coeficiente Kappa tiene el inconveniente de que considera igualmente grave un desacuerdo del estilo de diagnosticar “normal” cuando es “severo”, que diagnosticar “moderado” cuando es “severo”. Para corregir esto, puede utilizarse el coeficiente Kappa ponderado.

El contraste de hipótesis para Kappa se realizó mediante el estadístico z:

$$z = \frac{K - K_0}{\sqrt{\frac{F_a}{N(N - F_a)}}$$

Donde N es el tamaño muestral y F_a son las frecuencias esperadas por azar. Para la significación de K respecto a 0 se sustituye este valor en K_0 . En las pruebas presentadas en las tablas se propuso un $K_0 = 0,80$ y la significación corresponde a un contraste bilateral. El nivel de confianza escogido para las diferentes pruebas fue del 95%.

IV.5. Interpretación de la medida de la agudeza visual.

Para que la medición de la AV, sea útil debe ser estandarizada utilizando unos convenios de notación definidos. De esta manera para la medición de la AV lejana, se

realizó a una distancia asignada de 6 metros ó 20 pies, ocluyendo en primer lugar el ojo izquierdo y diciéndole al paciente que lea en voz alta los optotipos empezando por los de mayor tamaño hasta que sólo identifique correctamente los optotipos de una línea.

Como convenios de notación hemos utilizado como medida de la AV, **la notación de Snellen**, que escribe una fracción en la que el numerador corresponde a la distancia entre el ojo y optotipo expresada en pies o en metros, mientras que el número del denominador corresponde a la distancia a la cual el sujeto puede leer esa figura.

En los casos de los pacientes analfabetos o con problemas verbales se utilizó el test de la **E volteada** o la **C de Landolt**.

En caso de que el paciente fuese incapaz de leer la primera línea, se le dijo, que contase los dedos del examinador a la distancia de 1 metro lo que se anotó como AV= cuenta dedos a un metro. En caso de no poder contar los dedos, el examinador movía su mano enfrente del ojo del paciente, si el paciente lo veía AV= movimiento de manos, en caso contrario, se apaga la luz y se enciende una linterna, preguntando si la ve, (AV= percibe luz (PL) y si es capaz de distinguir de donde proviene, AV= percibe y proyecta luz (PPL), o sino la ve, AV= no percibe luz.

Además se examinó la AV a través del agujero estenoico, el cual elimina el defecto refractivo al permitir únicamente la entrada de los rayos de luz centrales, que son paralelos y no requieren ser refractados por la córnea y el cristalino. Si el agujero estenoico mejora la AV del paciente en dos o más líneas lo más probable es que exista un error de refracción, graduándose al paciente y realizando una nueva determinación de la AV. En el caso contrario se deberá a un defecto refractivo extremo

o a otra causa independiente de la refracción, pudiendo ser indicativo de alteración en la función macular y en nuestro caso de edema macular diabético.

IV.6. Interpretación de las pruebas de sensibilidad al contraste.

La medida de la función de sensibilidad al contraste, consiste en determinar el umbral de detección para diferentes frecuencias espaciales. Para realizar el procedimiento de medida, la iluminación del test tiene que ser uniforme, utilizando la refracción del paciente con la que se obtenga la máxima AV. En primer lugar, realizamos la medida de manera monocular, casi siempre empezando por el ojo derecho, en el caso de que las agudezas visuales de ambos ojos sean similares, pero en caso de presentar diferente AV, se comenzó la medición por el ojo de peor AV.

Se utilizo el test CSV-1000E que estudia la sensibilidad al contraste en 4 frecuencias espaciales, de 3, 6, 12 y 18 ciclos/grado, situados en cuatro filas de manera que representa dos láminas circulares en cada nivel de contraste para cada frecuencia espacial. Ambas están situadas una encima de otra, en una de las láminas se representa la red sinusoidal mientras que la otra representa un patrón gris uniforme. Para cada frecuencia espacial se representan ocho niveles de contraste, en pasos de 0,14 unidades logarítmicas, en forma de columnas.

El paciente debe identificar cual es la lámina circular que presenta la red sinusoidal en cada nivel de contraste, indicando si esta se sitúa en el círculo superior o en el inferior.

Por tanto es un test con dos respuestas alternativas en el que, se determina el nivel de contraste para cada frecuencia espacial, tomando como puntuación la determinada por el CSV 1000-E para dicho nivel. Dicha puntuación no se ajusta a una relación lineal, ya que los incrementos existentes de un nivel a otro, van creciendo conforme aumenta el nivel.

Para obtener una buena calidad métrica de la variable, es aconsejable una transformación de los valores obtenidos en orden a poder utilizar las medidas y pruebas paramétricas posteriores. Es por ello que se recomienda utilizar una transformación logarítmica del valor alcanzado en cada una de las cuatro frecuencias espaciales a partir de los valores estipulados por el CSV, calculando el logaritmo decimal de dichos valores.

Valores del CSV-1000E para la sensibilidad al contraste:

Fila (CPD)	S	1	2	3	4	5	6	7	8
A (3.0)	5	10	15	22	31	43	61	85	120
B (6.0)	8	16	24	36	50	70	99	138	193
C (12.0)	4	8	12	18	25	35	50	70	99
D (18.0)	1.5	3	4.5	7	9.5	13	18	25	36

Tabla 22

IV.7. Interpretación de campo visual.

Se define el campo visual como aquel espacio en el que un objeto puede ser visto mientras la mirada permanece fija en posición primaria, no es un plano bidimensional sino una estructura tridimensional semejante a una colina de visión. Se extiende unos 60° nasalmente, 90° temporalmente, 50° superiormente y 70° inferiormente.

La perimetría es un método para evaluar el campo visual. Debido a la naturaleza subjetiva de las respuestas del paciente, se han hecho esfuerzos para estandarizar muchos aspectos de la prueba en un intento de eliminar el mayor número posible de variables.

De los distintos tipos de protocolos utilizados para su valoración, hemos escogido el **fast macular** para valorar la sensibilidad del mismo ante la existencia de una posible patología a dicho nivel.

Umbral macular:

- *recuento de impresión:* Numérico
 - Profundidad del defecto
 - Escala de grises
- *estrategia de prueba:* Umbral completo de datos anteriores
 - Umbral completo
 - Umbral rápido

La estrategia de prueba “umbral completo” utiliza los niveles de umbral determinados en cuatro puntos primarios al principio de la prueba, como nivel inicial para el examen de los puntos próximos. Los resultados en estos puntos próximos o secundarios son luego usados como niveles de comienzo para otros y así sucesivamente.

Las otras dos estrategias requieren la existencia de datos previos del paciente en la base de datos.

Criterios mínimos para la existencia de escotomas:

- *criterios estrictos:* >3 puntos, con depresión igual o mayor que 5 db
3 ó más puntos con depresión igual o mayor a 10 db
- *criterios moderados :* 3 ó más puntos con depresión igual o mayor a 5 db
2 ó más puntos con depresión igual o mayor a 10 db
- *criterio liberal:* 2 ó más puntos con depresión igual o mayor a 5 db
1 punto con depresión igual o mayor a 10 db

IV.8. Biomicroscopía con lámpara de hendidura

La biomicroscopía (BMC con la lámpara de hendidura) permite un conocimiento adecuado y en relieve de las diversas estructuras oculares. Tradicionalmente ha sido utilizada como prueba de referencia en el examen clínico del fondo de ojo y en nuestro

caso, para descartar la existencia de retinopatía diabética, estudiarla y valorar la presencia de edema macular.

Para la exploración clínica se utilizaron lentes de 20 DP para la oftalmoscopia indirecta y para la BMC lentes de no contacto (78 DP, Super field, 90 DP), que permiten visualizar un amplio campo con una buena iluminación y con una visión binocular estereoscópica magnificada y detallada.

Los pacientes fueron examinados por dos oftalmólogos del Hospital Clínico Lozano Blesa y calificados como presencia o ausencia de edema macular siguiendo los criterios establecidos por la ETDRS.

IV.9. Interpretación de las retinografías.

Tras la realización de las fotografías, se realizó un análisis secuencial de los campos retinográficos.

Se realizaron retinografías de 50° y 35° centrados en el polo posterior del paciente utilizando fotos a color, filtro verde y montaje de dos fotografías para lograr la estereopsis de manera que se obtenían 8 posibles composiciones fotográficas para establecer el diagnóstico de la maculopatía diabética, siguiendo los criterios definidos por el ETDRS.

Foto 1: retinografía a color de 50° (imagen plana).

Foto 2: retinografía en verde de 50° (imagen plana).

Foto 3: 2 retinografías a color de 50° (imagen estereoscópica).

Foto 4: 2 retinografías en verde de 50° (imagen estereoscópica).

Foto 5: retinografía a color de 35° (imagen plana).

Foto 6: retinografía en verde de 35° (imagen plana).

Foto 7: 2 retinografías a color de 35° (imagen estereoscópica).

Foto 8: 2 retinografías en verde de 35° (imagen estereoscópica).

Dichas imágenes fueron evaluadas por tres expertos, pertenecientes al Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Lozano Blesa, catalogando las imágenes como ausencia o presencia de edema macular, y dentro de éste último si era clínicamente significativo o no en función de los criterios establecidos por la ETDRS.

Todos los datos clínicos, interpretación de las exploraciones y otras anotaciones fueron recogidas en fichas individuales para cada uno de los pacientes.

IV.10. Interpretación de la OCT.

Para la interpretación cuantitativa del espesor retiniano, la mácula se divide en 9 regiones similares a las 9 áreas del estudio del ETDRS, que incluyen un círculo central de 1000 micras de diámetro (región foveal) un anillo interno de 3000 micras y un anillo externo hasta las 6000 micras de diámetro.

Si queremos una mayor precisión de la zona foveal es preferible usar la escala de 3,5 mm., ya que un área con un diámetro de 1000 micras es demasiado grande para una perfecta valoración del espesor de la región foveolar que tiene un diámetro aproximado de 350 micras, por lo que para esto es mas aconsejable usar la escala de 3,5 mm., que se corresponde con un diámetro de 500 micras en su anillo central encontrando unos valores medios de 152 +/-15.

De esta manera consideraremos que la **prueba es positiva para EM** cuando exista algún engrosamiento en cualquiera de estas 9 regiones establecidas en la OCT. Para considerar que esta prueba (OCT) es **positiva en la detección del EMCS** nos hemos guiado por esta segunda escala de 3,5 mm. que establece un diámetro interno de 500 micras, de manera que constatamos un EMCS por la OCT cuando exista:

- un aumento del espesor macular a nivel de la fovea (círculo interno 500 micras).
- que exista una zona de engrosamiento retiniano de tamaño igual ó superior a un área de disco, localizado a menos de un diámetro de disco, del centro de

la mácula, (4 cuadrantes inner adyacentes a la fôvea), ya que la distancia de estos cuadrantes al centro de la mácula es menor, a un área de disco, si escogemos la escala del OCT de 3,5mm, en donde el anillo interno es de 500 micras de **diámetro**.

V. RESULTADOS

V. RESULTADOS.

V.1. AGUDEZA VISUAL.

Respecto al EMC (espesor macular central) y la agudeza visual en log MAR (ángulo de mínima resolución).

Tabla de coeficientes:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,599(a)	,359	,356	80,165

a Variables predictoras: (Constante), LOG MAR

b Variable dependiente: EMC

Tabla 23. Coeficientes de correlación y determinación.

La correlación entre Log MAR y espesor de la fovea (0,599) nos está indicando, por ser positiva, una relación directa, es decir, que cuanto mayor es el espesor mayor es el Mínimo Ángulo de Resolución, indicando una peor agudeza visual. La significación de esta correlación es muy alta ($p < 0,0001$).

Establecemos una ecuación de regresión tomando el EMC como variable dependiente y el LogMAR como independiente. El resultado es altamente significativo ($F=102,529$ y $p < 0,0001$), indicando que la relación es muy fuerte y que el ajuste a una ecuación lineal es muy significativo.

Presentamos la tabla del ANOVA para la significación de la ecuación de regresión:

Modelo		Suma de		Media		Sig.
		cuadrados	gl	cuadrática	F	
1	Regresión	658893,022	1	658893,022	102,529	,000(a)
	Residual	1176029,757	183	6426,392		
	Total	1834922,778	184			

a Variables predictoras: (Constante), Log MAR

b Variable dependiente: EMC

Tabla 24. Análisis de Varianza para la significación de la regresión de EMC sobre LogMAR

Y los coeficientes para la predicción del grosor de la fovea a partir de LogMAR:

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típico	Beta		
1	(Constante)	205,945	8,263		24,923	,000
	LOG MAR	173,124	17,097	,599	10,126	,000

a Variable dependiente: Fovea

Tabla 25. Ordenada en el origen (constante) y pendiente de la ecuación, y su significación

A partir de estos coeficientes podemos expresar una relación que nos permita predecir el EMC a partir de LogMAR:

$$EMC' = 205,945 + 173,124 \cdot \text{LogMAR}$$

Según la ecuación, para una agudeza visual perfecta (LogMAR=0) el valor medio del EMC sería de 205,945 y que por cada unidad de aumento del LogMAR, el espesor foveal aumentaría en 173,124 micras.

Veamos esto mediante la gráfica que representa el diagrama de dispersión y la ecuación lineal teórica encontrada.

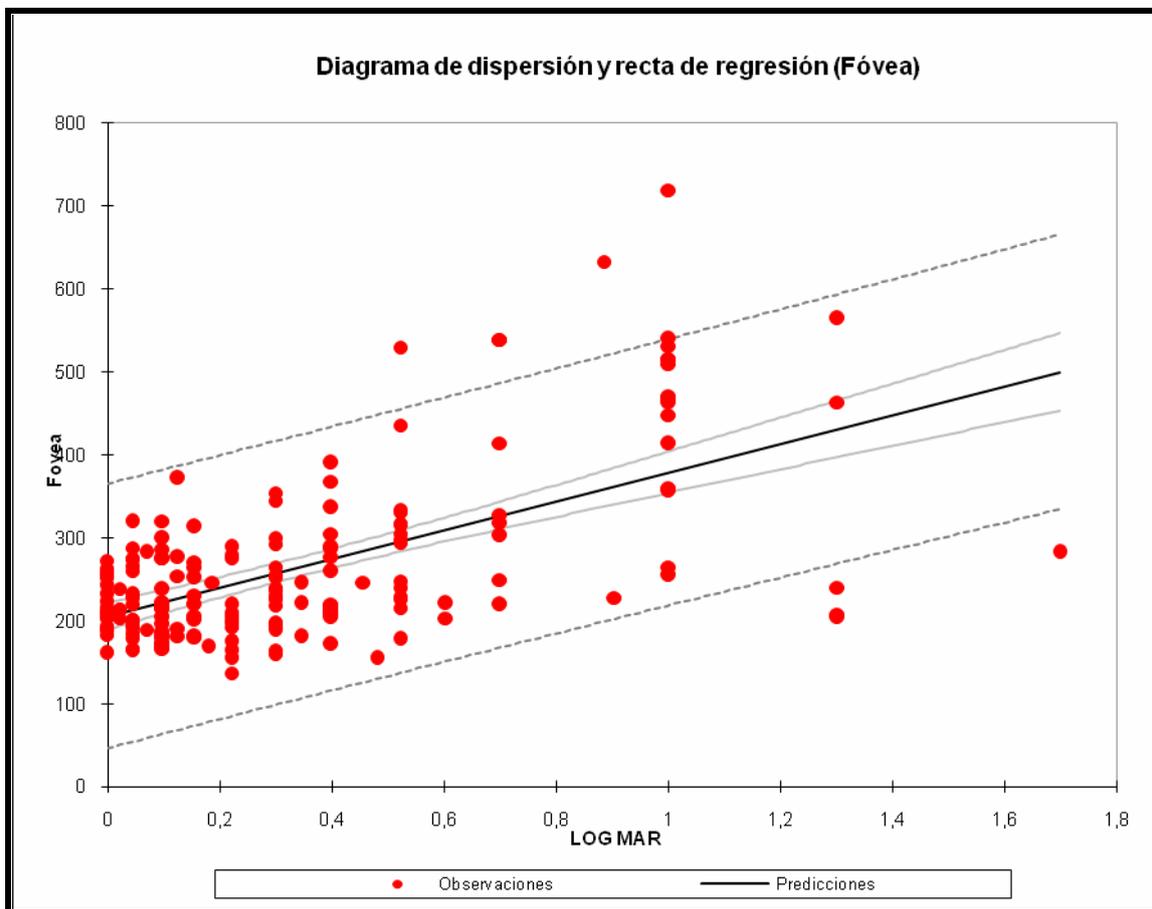


Ilustración 1. Ajuste gráfico de los puntos del diagrama de dispersión a la ecuación teórica propuesta (línea central más oscura) e intervalo al 95% (líneas discontinuas) para la región foveal

De las 210 observaciones válidas, vemos que tan sólo 7 se alejan del intervalo de confianza al 95% delimitado por las líneas discontinuas. Esto nos indica la bondad de la ecuación a la hora de predecir el EMC. Ocurre lo mismo cuando tomamos el espesor macular medido en las cinco regiones interiores, en donde la ecuación es:

$$EMC' = 251,438 + 122,945 \cdot \text{LogMAR}$$

Indicándonos un mayor espesor inicial en micras para estas áreas (a partir de la ordenada que es ahora de 215,438) y una menor influencia de éstas áreas en la agudeza visual (pendiente más pequeña).

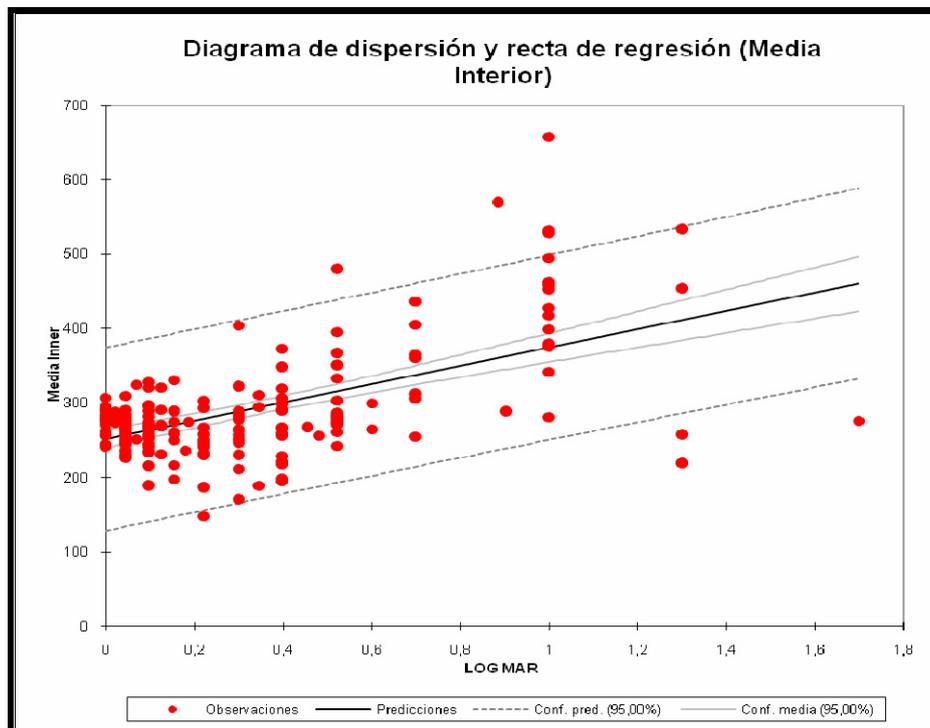


Ilustración 2. Ajuste gráfico de los puntos del diagrama de dispersión a la ecuación teórica propuesta (línea central más oscura) e intervalo al 95% (líneas discontinuas) para la región interior

También en las cuatro regiones exteriores (outer) obtenemos un resultado similar:

$$EMC' = 225,023 + 100,102 \cdot \text{LogMAR}$$

Con un espesor inicial intermedio entre las dos anteriores (225,023), y una influencia menor todavía en la agudeza visual por parte de estas áreas exteriores.

Y su correspondiente gráfica:

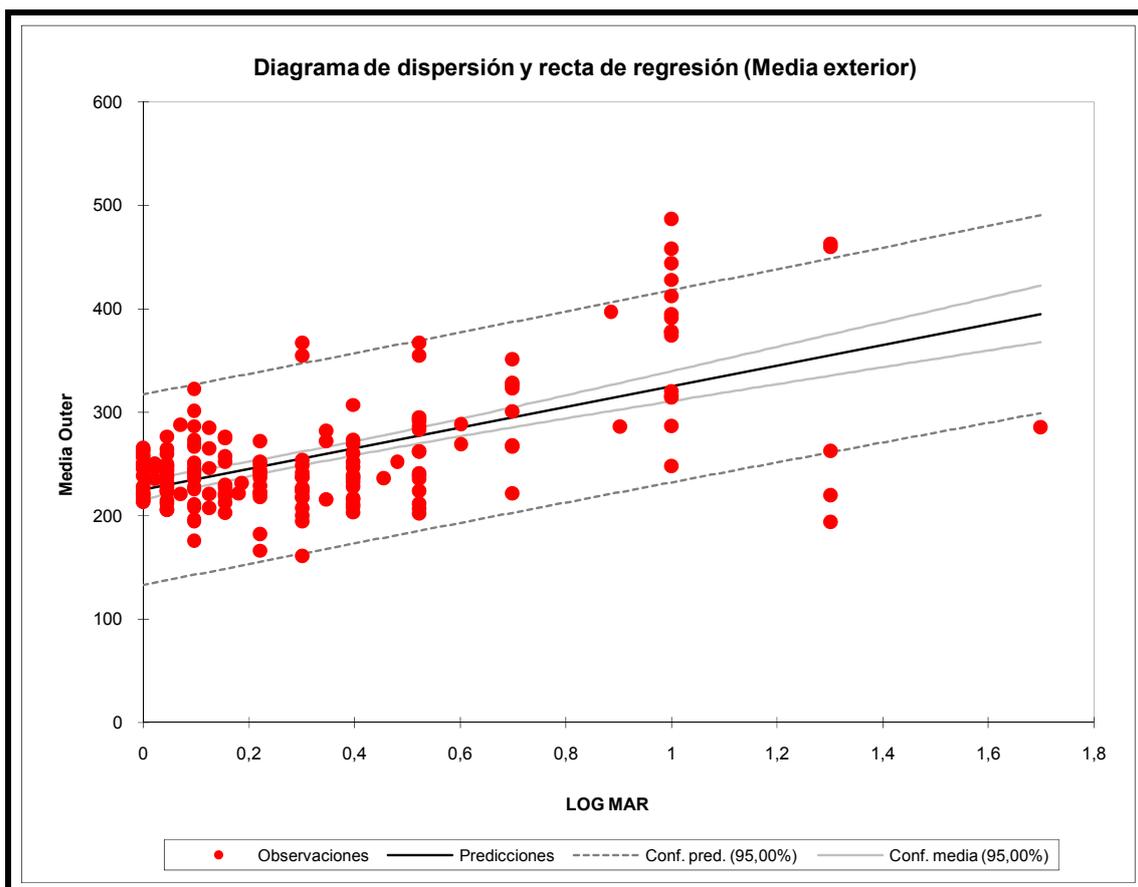


Ilustración 3. Ajuste gráfico de los puntos del diagrama de dispersión a la ecuación teórica propuesta (línea central más oscura) e intervalo al 95% (líneas discontinuas) para la región exterior

Todas estas ecuaciones tienen una significación muy alta, con una probabilidad asociada al estadístico (F) menor de 0,0001, a partir de los resultados de los ANOVA para la regresión.

La siguiente gráfica nos muestra la agudeza visual a partir de los valores de EMC divididos en tramos.

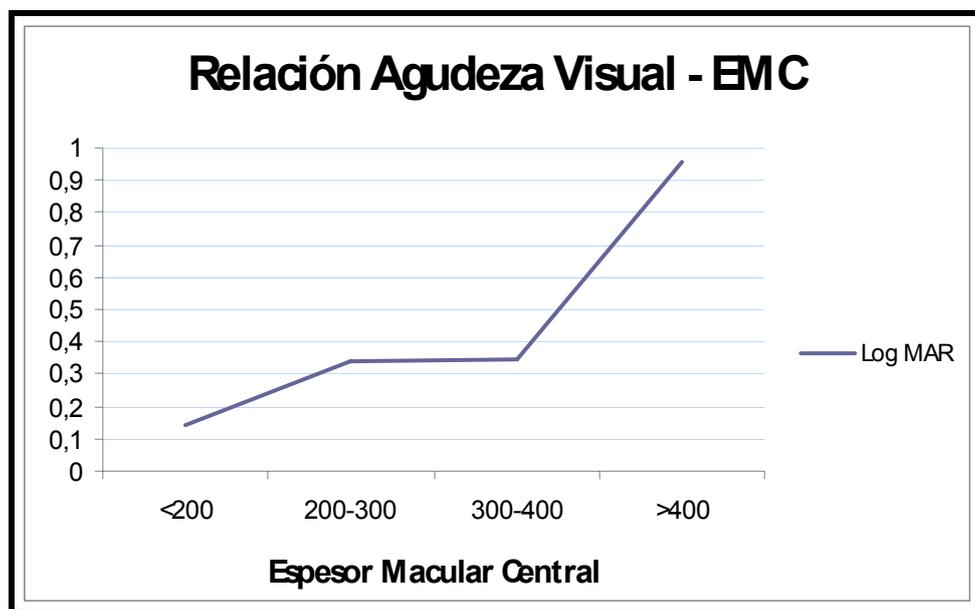


Ilustración 4. Variación de la agudeza visual en función del EMC

Como se puede observar, el aumento en el déficit de la agudeza visual empieza siendo muy suave, para aumentar a partir de 400 micras de manera casi exponencial.

V.2. SENSIBILIDAD AL CONTRASTE.

Gráfica general sin distinguir por edades.

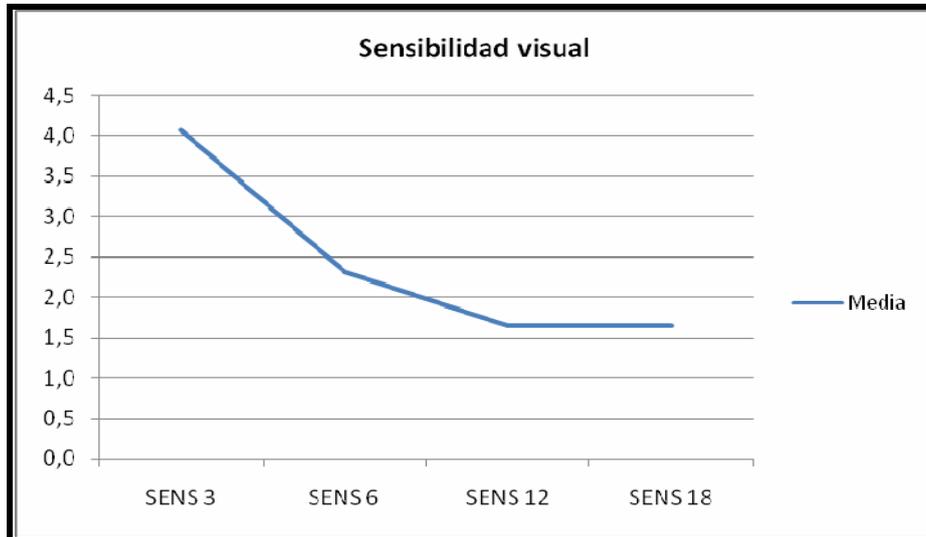


Ilustración 5. Valores medios de sensibilidad visual en función de los cuatro valores de contraste

Tabla de datos por edad:

<i>EDAD</i>	<i>SENS 3</i>	<i>SENS 6</i>	<i>SENS 12</i>	<i>SENS 18</i>
Menos de 50	5,8	3,7	2,8	3,0
De 50 a 59	4,7	2,4	1,5	1,3
De 60 a 69	3,6	1,8	1,3	1,4
Más de 70	2,1	1,4	1,0	0,9
Media	4,1	2,3	1,7	1,6

Tabla 26. Valores de sensibilidad al contraste por rangos de edad

Y las correlaciones obtenidas:

		EDAD	LogMAR	logSENS 3	logSENS 6	logSENS 12	logSENS 18	Media SENS
EDAD	Correlación de Pearson	1	,408(**)	-,419(**)	-,376(**)	-,399(**)	-,412(**)	-,476(**)
	Sig. (bilateral)		,001	,000	,000	,000	,000	,000
	N	92	60	92	92	92	92	91
LogMAR	Correlación de Pearson	,408(**)	1	-,698(**)	-,523(**)	-,523(**)	-,522(**)	-,589(**)
	Sig. (bilateral)	,001		,000	,000	,000	,000	,000
	N	60	69	69	69	69	69	68
logSENS 3	Correlación de Pearson	-,419(**)	-,698(**)	1	,800(**)	,710(**)	,685(**)	,918(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,000	,000	,000	,000
	N	92	69	104	104	104	104	102
logSENS 6	Correlación de Pearson	-,376(**)	-,523(**)	,800(**)	1	,750(**)	,679(**)	,899(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000		,000	,000	,000
	N	92	69	104	104	104	104	102
logSENS 12	Correlación de Pearson	-,399(**)	-,523(**)	,710(**)	,750(**)	1	,849(**)	,872(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000		,000	,000
	N	92	69	104	104	104	104	102
logSENS 18	Correlación de Pearson	-,412(**)	-,522(**)	,685(**)	,679(**)	,849(**)	1	,834(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000		,000
	N	92	69	104	104	104	104	102
Media SENS	Correlación de Pearson	-,476(**)	-,589(**)	,918(**)	,899(**)	,872(**)	,834(**)	1
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	91	68	102	102	102	102	102

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

Tabla 27. Correlaciones entre las distintas variables implicadas en las pruebas

Se calcularon también las correlaciones no paramétricas, pero los resultados obtenidos no fueron significativamente diferentes. Por tanto, se muestran la correlaciones obtenidas mediante el coeficiente de correlación de Pearson que es el más conocido.

Luego la gráfica por edades, en donde las diferencias entre los grupos de edad, aunque las hay, no son significativas.

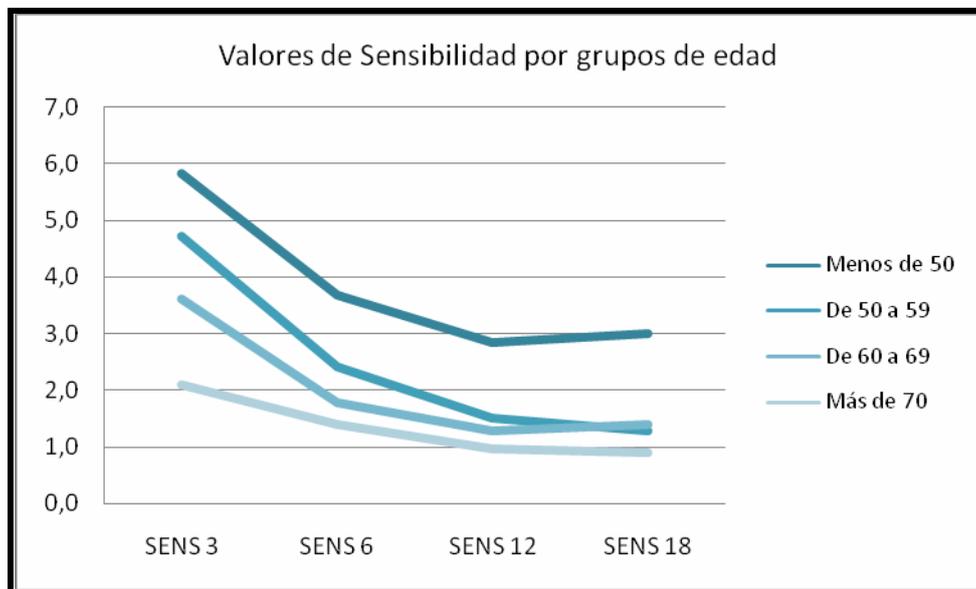


Ilustración 6. Pautas de sensibilidad al contraste en función de la edad

	SENS 3	SENS 6	SENS 12	SENS 18
Menos de 50	100%	100%	100%	100%
De 50 a 59	81%	66%	54%	43%
De 60 a 69	62%	49%	46%	47%
Más de 70	36%	38%	34%	30%
Media	70%	63%	58%	55%

Tabla 28. Porcentajes de sensibilidad con respecto al grupo de menor edad (menos de 50)

	SENS 3	SENS 6	SENS 12	SENS 18
Menos de 50	0%	0%	0%	0%
De 50 a 59	-19%	-34%	-46%	-57%
De 60 a 69	-38%	-51%	-54%	-53%
Más de 70	-64%	-62%	-66%	-70%
Media	-30%	-37%	-42%	-45%

Tabla 29. Porcentaje de variación de la sensibilidad respecto al grupo de menor edad (menos de 50)

EMC	SENS 3	SENS 6	SENS 12	SENS 18	LogMAR
<200	0,473	0,205	0,105	0,176	0,143
200-300	0,553	0,321	0,186	0,217	0,343
300-400	0,661	0,407	0,181	0,156	0,344
>400	0,325	0,120	0,120	0,095	0,954

Tabla 30. Estudio de la variación de sensibilidad en función del EMC y valores medios de agudeza visual (LogMAR)

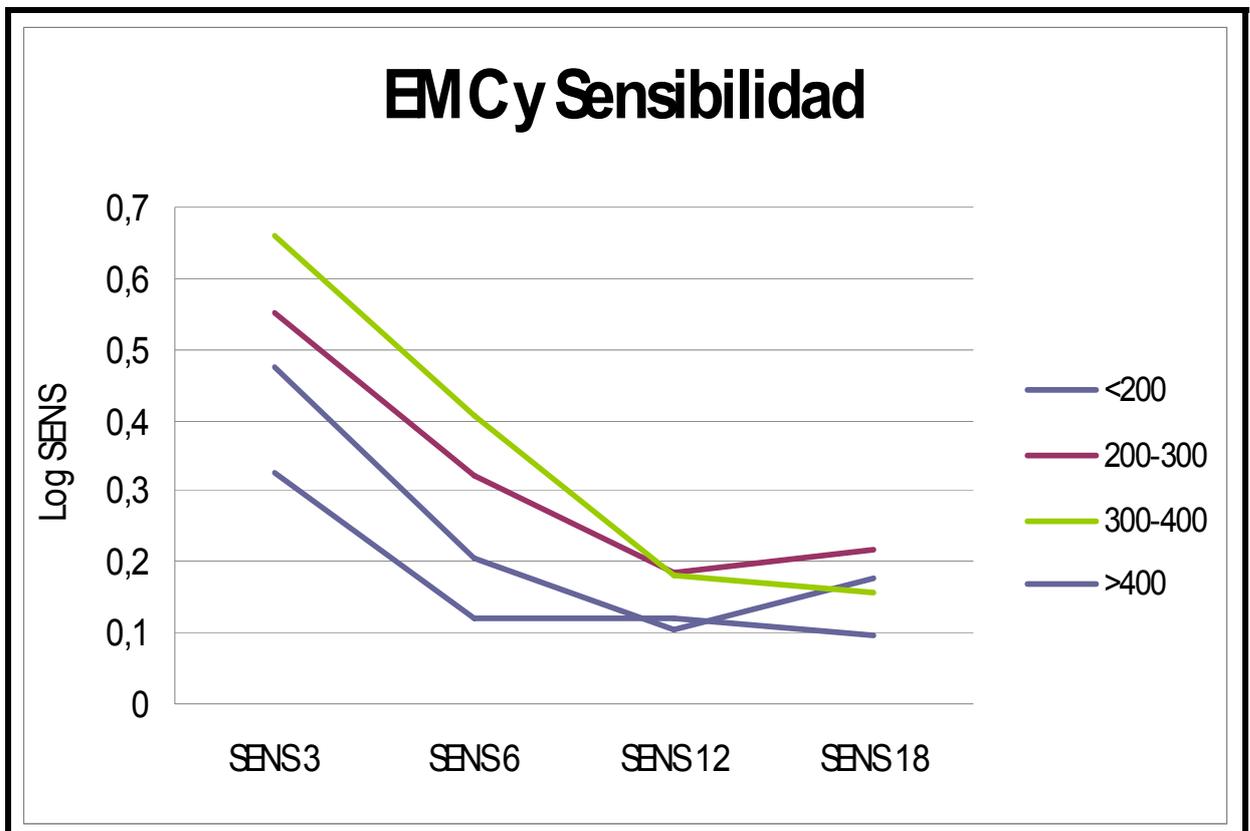


Ilustración 7. Gráficas correspondientes a la variación de sensibilidad por tramos de EMC

V.3. CAMPO VISUAL.

A continuación se presentan las tablas de contingencia para cada uno de los tres expertos, a partir del diagnóstico mediante el campo visual, y su concordancia con la prueba OCT.

Experto 1:

	OCT		
	EDEMA	NO EDEMA	
Campo visual +	15	3	18
Campo visual -	8	7	15
	23	10	33

Tabla 31. Tabla de contingencia entre el diagnóstico del experto 1 y el de OCT

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
Kappa	0,31	-4,5%	66,2%
Sensibilidad	65,2%	44,9%	a 81,2%
Especificidad	70,0%	39,7%	a 89,2%
Valor predictivo positivo	83,3%	60,8%	a 94,2%
Valor predictivo negativo	46,7%	24,8%	a 69,9%
Proporción de falsos positivos	30,0%	10,8%	a 60,3%
Proporción de falsos negativos	34,8%	18,8%	a 55,1%
Exactitud	66,7%	49,6%	a 80,2%
Odds ratio diagnóstica	4,38	0,88	a 21,71
Índice J de Youden	0,4		
CPP o LR(+)	2,17	0,81	a 5,87
CPN o LR(-)	0,50	0,26	a 0,94

Tabla 32. Coeficientes derivados de la tabla anterior

CÁLCULO DE LAS PROBABILIDADES POST-PRUEBA (Teorema de Bayes)			
Prevalencia estimada	16,0%		
		Intervalo de confianza al 95%	
Probabilidad post-prueba positiva (PPPP)	29,3%	13,5%	a 52,4%
Probabilidad post-prueba negativa (PPPN)	8,6%	1,8%	a 32,3%

Tabla 33. Probabilidades a posteriori a partir de la prevalencia estimada

Experto 2:

	OCT		
	EDEMA	NO EDEMA	
Campo visual +	17	5	22
Campo visual -	6	8	14
	23	13	36

Tabla 34. Tabla de contingencia entre el diagnóstico del experto 2 y el de OCT

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
Kappa	0,35	0,1%	69,6%
Sensibilidad	73,9%	53,5%	a 87,5%
Especificidad	61,5%	35,5%	a 82,3%
Valor predictivo positivo	77,3%	56,6%	a 89,9%
Valor predictivo negativo	57,1%	32,6%	a 78,6%
Proporción de falsos positivos	38,5%	17,7%	a 64,5%
Proporción de falsos negativos	26,1%	12,5%	a 46,5%
Exactitud	69,4%	53,1%	a 82,0%
Odds ratio diagnóstica	4,53	1,06	a 19,41

Índice J de Youden	0,4		
CPP o LR(+)	1,92	0,93	a 3,98
CPN o LR(-)	0,42	0,20	a 0,91

Tabla 35. Coeficientes derivados de la tabla anterior

CÁLCULO DE LAS PROBABILIDADES POST-PRUEBA (Teorema de Bayes)			
Prevalencia estimada	16,0%		
		Intervalo de confianza al 95%	
Probabilidad post-prueba positiva (PPPP)	26,8%	12,8%	a 47,7%
Probabilidad post-prueba negativa (PPPN)	7,5%	1,4%	a 32,3%

Tabla 36. Probabilidades a posteriori a partir de la prevalencia estimada

Experto 3:

	OCT		
	EDEMA	NO EDEMA	
Campo visual +	16	2	18
Campo visual -	7	9	16
	23	11	34

Tabla 37. Tabla de contingencia entre el diagnóstico del experto 3 y el de OCT

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
Kappa	0,46	11,6%	80,3%
Sensibilidad	69,6%	49,1%	a 84,4%
Especificidad	81,8%	52,3%	a 94,9%
Valor predictivo positivo	88,9%	67,2%	a 96,9%
Valor predictivo negativo	56,3%	33,2%	a 76,9%
Proporción de falsos positivos	18,2%	5,1%	a 47,7%
Proporción de falsos negativos	30,4%	15,6%	a 50,9%
Exactitud	73,5%	56,9%	a 85,4%
Odds ratio diagnóstica	10,29	1,75	a 60,45
Índice J de Youden	0,5		
CPP o LR(+)	3,83	1,06	a 13,79
CPN o LR(-)	0,37	0,19	a 0,72

Tabla 38. Coeficientes derivados de la tabla anterior

CÁLCULO DE LAS PROBABILIDADES POST-PRUEBA (Teorema de Bayes)			
Prevalencia estimada	16,0%		
		Intervalo de confianza al 95%	
Probabilidad post-prueba positiva (PPPP)	42,2%	22,8%	a 64,3%
Probabilidad post-prueba negativa (PPPN)	6,6%	1,2%	a 28,8%

Tabla 39. Probabilidades a posteriori a partir de la prevalencia estimada

V.4. OFTALMOSCOPIA INDIRECTA Y BIOMICROSCOPIA CON LAMPARA DE HENDIDURA.

Para cada una de las lámparas hemos calculado los coeficientes Kappa para analizar las coincidencias en el diagnóstico:

Lámpara	Kappa	Límite Inferior (95%)	Límite Superior (95%)
20	0,9378	0,79	1
20 VERDE	0,9212	0,78	1
78	0,9212	0,78	1
SF	0,9118	0,77	1
90	0,8638	0,73	1
90 VERDE	0,8644	0,73	1

Tabla 40. Coeficientes Kappa e intervalos de confianza al 95% para los dos expertos utilizados.

El coeficiente Kappa de Cohen se utiliza aquí con el objetivo de averiguar la concordancia entre los juicios realizados por dos expertos respecto a la misma característica. La ventaja de este coeficiente es que controla las posibles coincidencias debidas al azar eliminando su influencia.

$K = \frac{P_c - P_a}{1 - P_a}$ donde P_c es la proporción de acuerdos y P_a es la proporción esperada por

mero azar. El contraste de hipótesis para Kappa se realiza mediante el estadístico siguiente

$$z = \frac{K - K_0}{\sqrt{\frac{F_a}{N(N - F_a)}}}$$

donde N es el tamaño muestral y F_a son las frecuencias esperadas por

azar. Para la significación de K respecto a 0 se sustituye este valor en K_0 .

Todas las pruebas arrojan una significación muy alta para los acuerdos interjueces con $p < 0,0001$, por lo que podemos afirmar que la fiabilidad de las clasificaciones es muy alta.

Cabe destacar sin embargo que esta concordancia disminuye ligeramente conforme la prueba va siendo más precisa. De $K=0,9378$ para la lámpara de 20 a $K=0,8644$ para la de 90 verde. En este caso estos coeficientes nos indican fiabilidad ya que no existe un criterio externo con el que comparar y ambos expertos se consideran como dos mediciones equivalentes.

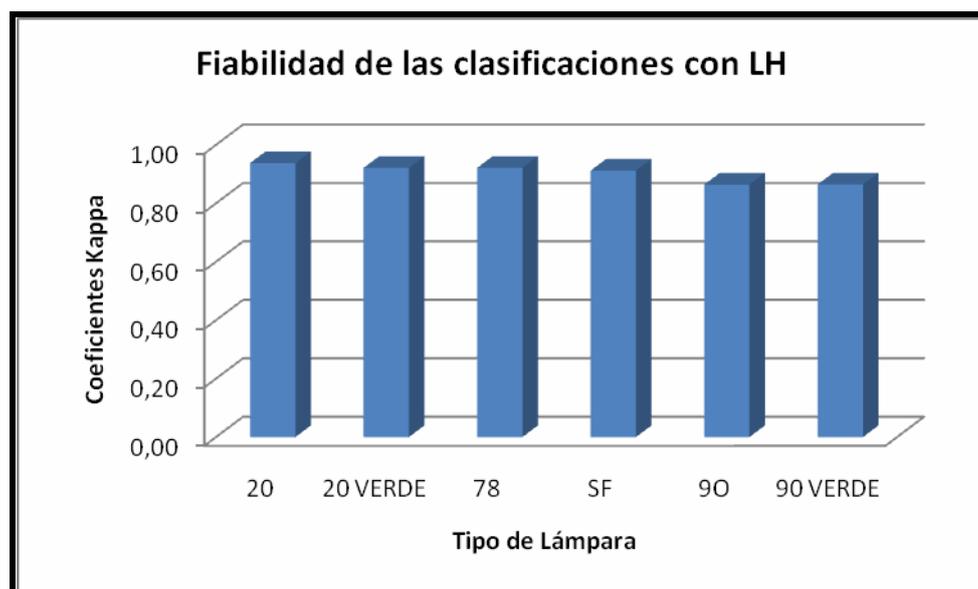


Ilustración 8. Valores de fiabilidad para los dos expertos con las lámparas de hendidura

Ahora vamos a calcular los valores de concordancia de uno de los expertos con la prueba OCT considerada como criterio, así como la sensibilidad, especificidad y coeficientes derivados.

Experto 1:

Prueba	Kappa	Sensibilidad	Especificidad
20	0,5580	0,63	0,95
20 VERDE	0,7060	0,77	0,95
78	0,6634	0,74	0,94
SF	0,6959	0,78	0,94
90	0,7500	0,84	0,92
90 VERDE	0,7827	0,88	0,91

Tabla 41. Valores de concordancia sensibilidad y especificidad con respecto a la OCT (Experto 1)

Los coeficientes Kappa que se han calculado utilizando la OCT como criterio, nos hablan aquí de validez de las decisiones. Si bien son todos muy significativos ($p < 0,0001$) observamos cierto desacuerdo en la capacidad de diagnóstico de la LH y la de la OCT.

La sensibilidad de las lámparas oscila entre 0,63 y 0,88 que es la más alta para la lámpara de 90 verde. Esto nos indicaría que de todos los casos que tienen EM en función de la medida de la OCT, la lámpara es capaz de detectar el 88% y por el contrario, de todos los que no poseen esa característica la lámpara 90 verde coincide en el diagnóstico en el 91% de los casos.

Lo vemos en la gráfica:

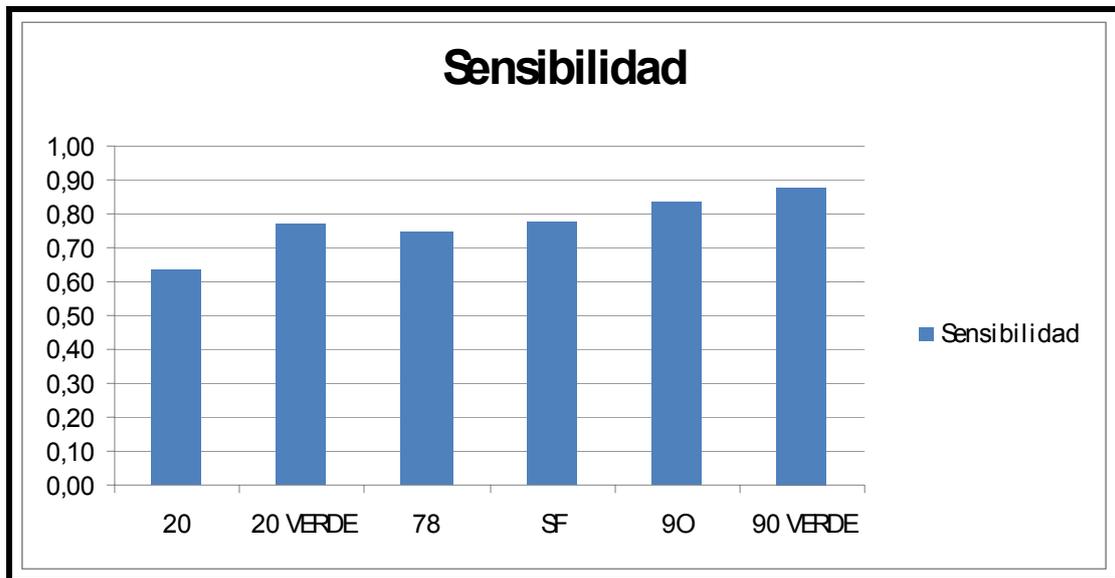


Ilustración 9. Gráfica de sensibilidad para la comparación con la OCT (Experto 1)

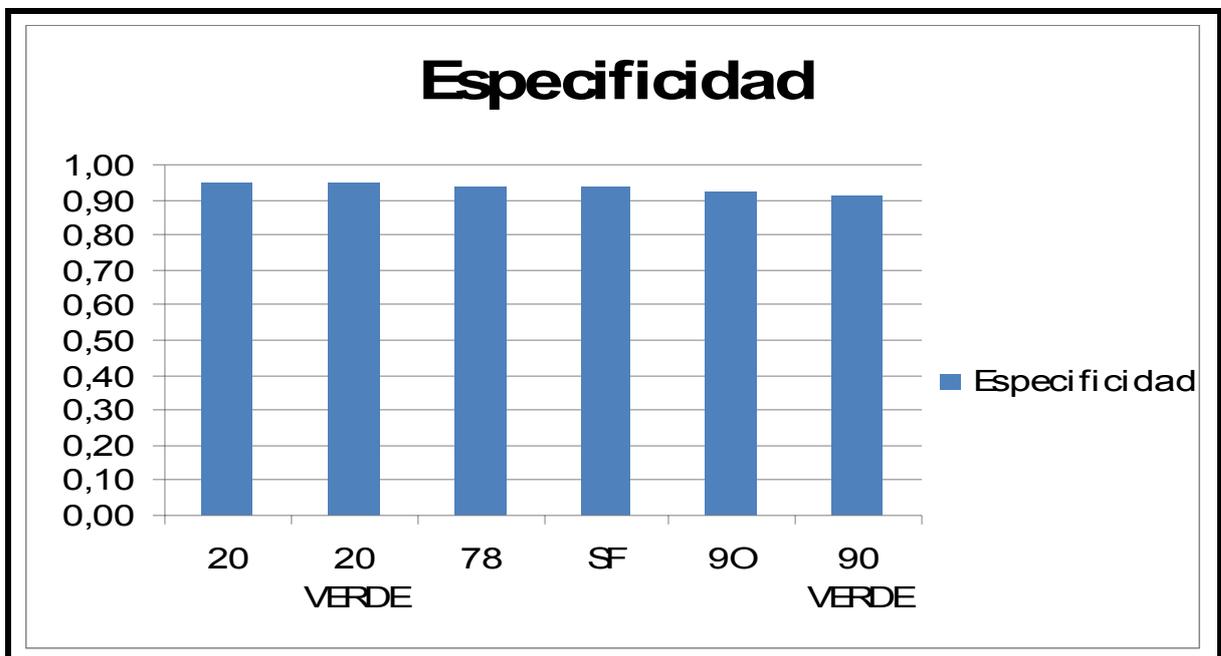


Ilustración 10. Gráfica de especificidad para la comparación con la OCT (Experto 1)

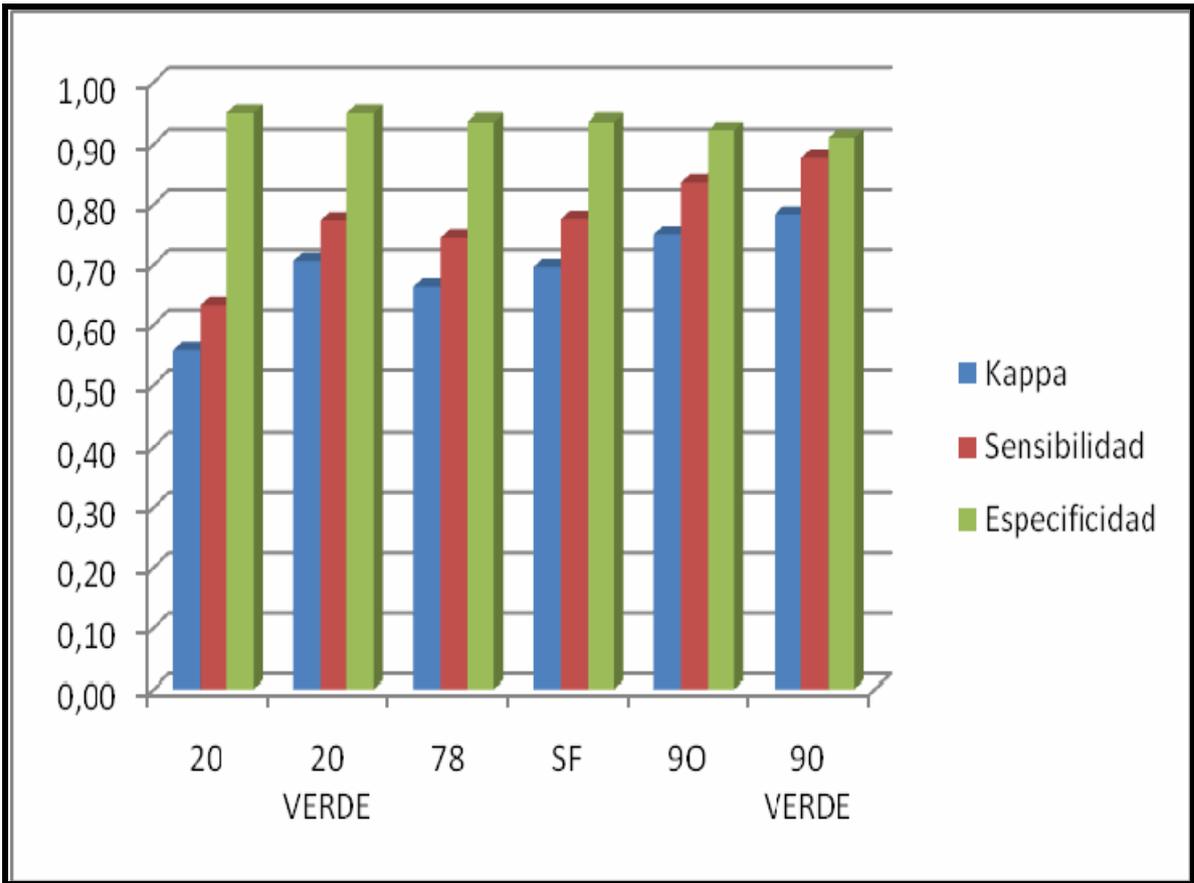


Ilustración 11. Gráfica conjunta para todos los coeficientes mencionados (Experto 1)

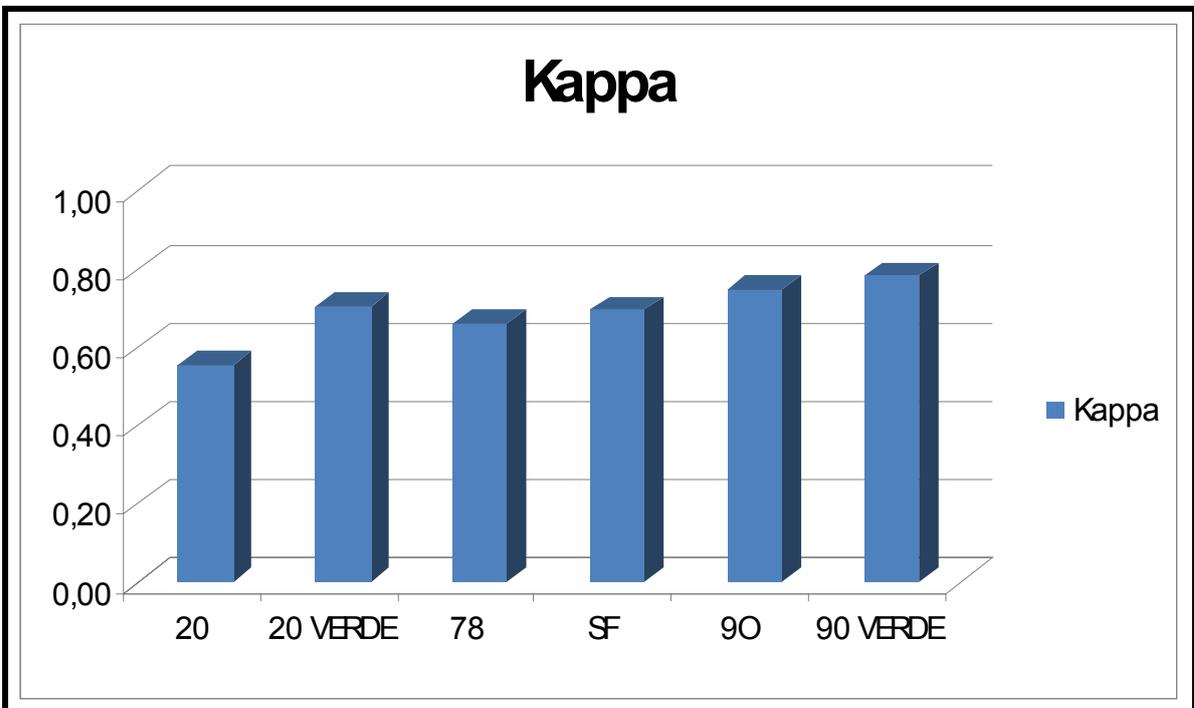


Ilustración 12. Gráfica de coeficientes Kappa para la comparación con la OCT (Experto 1)

	20	20 VERDE	78	SF	90	90 VERDE
Sensibilidad	63,3%	77,3%	74,5%	77,6%	83,7%	80,4%
Especificidad	94,9%	94,9%	93,6%	93,6%	92,3%	90,8%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	93,9%	94,9%	93,6%	93,8%	93,2%	91,8%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	67,3%	77,1%	74,5%	76,8%	81,8%	78,4%
Verdaderos Positivos (VP)	62	75	73	76	82	78
Falsos Positivos (FP)	4	4	5	5	6	7
Verdaderos Negativos (VN)	74	74	73	73	72	69
Falsos Negativos (FN)	36	22	25	22	16	19
Exactitud (Pc)	77%	85%	83%	85%	88%	85%
Seguridad Diagnóstica (J)	0,58	0,72	0,68	0,71	0,76	0,71
Verosimilitud Positiva (L+)	12,34	15,08	11,62	12,10	10,88	8,73
Verosimilitud Negativa (L-)	0,39	0,24	0,27	0,24	0,18	0,22
Prevalencia estimada	16%	16%	16%	16%	16%	16%
Probabilidad Post Prueba Positiva (PPPP)	70,1%	74,2%	68,9%	69,7%	67,4%	62,4%
Probabilidad Post Prueba Negativa (PPPN)	7%	4%	5%	4%	3%	4%
N	176	175	176	176	176	173

Tabla 42. Tabla de coeficientes y probabilidades resultantes de la comparación del diagnóstico mediante lámpara de hendidura con respecto a la OCT (Experto 1)

Comentaremos brevemente estos coeficientes:

El valor predictivo positivo (VPP) nos habla de la utilidad de la prueba para confirmar un diagnóstico, frente al valor predictivo negativo que se refiere a su utilidad para descartarlo.

La exactitud es una medida global de la prueba. Presenta la proporción de aciertos, sean estos positivos o negativos. Tiene el inconveniente de no descartar las clasificaciones coincidentes por azar.

El índice J de Youden expresa la calidad del diagnóstico también considerada globalmente, cuanto más se aproxima a 1 mayor es la seguridad diagnóstica.

Para la verosimilitud pensaremos que un valor de 1 implica una clasificación nada útil, como la realizada por azar. Conforme LR+ aumenta, se incrementa también el poder discriminante de la prueba, es decir el poder diferenciar los casos positivos de los negativos.

LR >10 → incrementos amplios
LR 5-10 → incrementos moderados
LR 2-5 → incrementos pequeños
LR 1-2 → incrementos insignificantes
LR=1 → no generan cambios
LR 0,5-1 → descensos insignificantes
LR 0,2-0,5 → descensos pequeños
LR 0,1-0,2 → descensos moderados
LR <0,1 → descensos amplios

Tabla 43. Interpretación de los cocientes de verosimilitud

Por último PPPP nos dice la probabilidad de que un sujeto que ha dado positivo en la prueba tenga realmente la característica, y PPPN la probabilidad de que un sujeto al que se le ha diagnosticado como negativo, no posea en realidad dicha característica.

Li	Ls	
71,4%	87,1%	Sensibilidad
82,2%	95,5%	Especificidad
84,0%	96,0%	Valor Predictivo Positivo (VPP)
68,7%	85,7%	Valor Predictivo Negativo (VPN)

Tabla 44. Intervalos de confianza para los índices más importantes en la lámpara de 90 verde

Experto 2:

Prueba	Kappa	Sensibilidad	Especificidad
20	0,5106	0,60	0,93
20 VERDE	0,6153	0,71	0,92
78	0,6272	0,71	0,93
SF	0,6153	0,71	0,92
90	0,6359	0,74	0,91
90 VERDE	0,7001	0,80	0,91

Tabla 45. Valores de concordancia, sensibilidad y especificidad con respecto a la OCT (Experto 2)

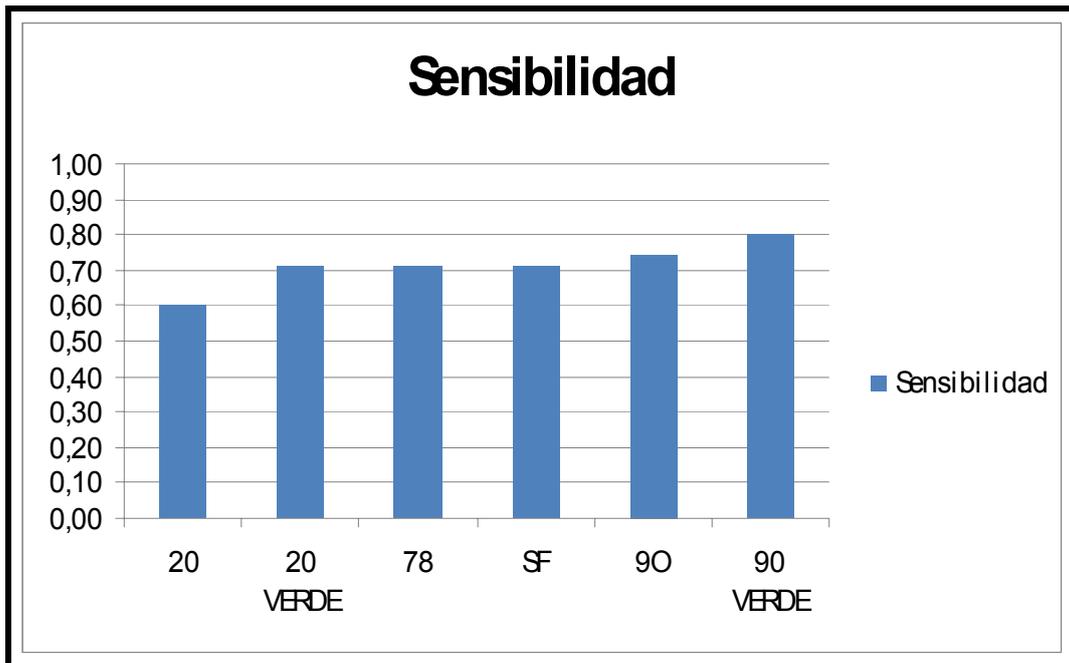


Ilustración 13. Gráfica de sensibilidad para la comparación con la OCT (Experto 2)

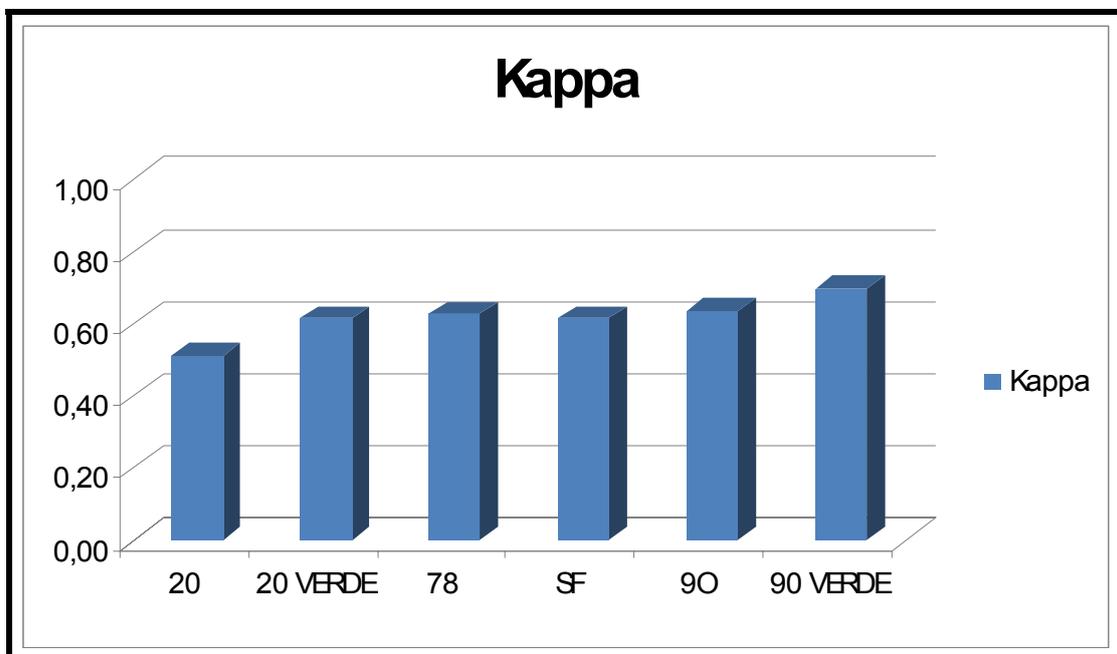


Ilustración 14. Gráfica de coeficientes Kappa para la comparación con la OCT (Experto 2)

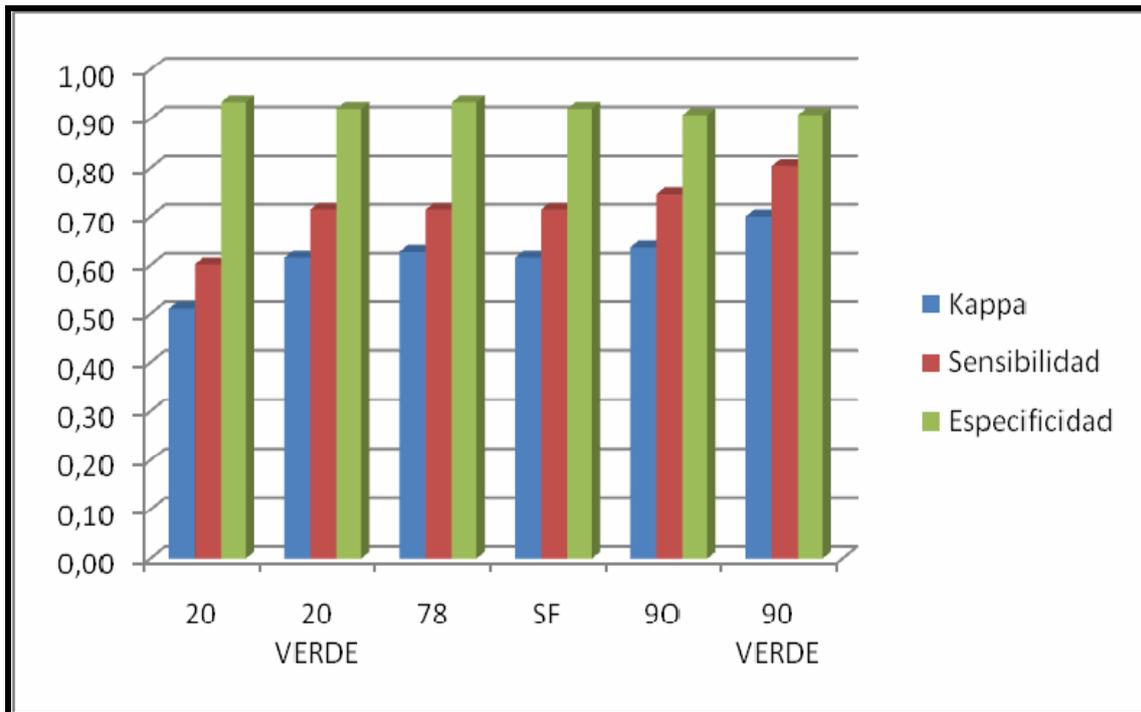


Ilustración 15. Gráfica conjunta para todos los coeficientes mencionados (Experto 2)

	20	20 VERDE	78	SF	90	90 VERDE
Sensibilidad	60,2%	71,4%	71,4%	71,4%	74,5%	80,4%
Especificidad	93,4%	92,1%	93,4%	92,1%	90,8%	90,8%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	92,2%	92,1%	93,3%	92,1%	91,3%	91,8%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	64,5%	71,4%	71,7%	71,4%	73,4%	78,4%
Verdaderos Positivos (VP)	59	70	70	70	73	78
Falsos Positivos (FP)	5	6	5	6	7	7
Verdaderos Negativos (VN)	71	70	71	70	69	69
Falsos Negativos (FN)	39	28	28	28	25	19
Exactitud (Pc)	75%	80%	81%	80%	82%	85%
Seguridad Diagnóstica (J)	0,54	0,64	0,65	0,64	0,65	0,71
Verosimilitud Positiva (L+)	9,15	9,05	10,86	9,05	8,09	8,73

Verosimilitud Negativa (L-)	0,43	0,31	0,31	0,31	0,28	0,22
Prevalencia estimada	16%	16%	16%	16%	16%	16%
Probabilidad Post Prueba Positiva (PPPP)	63,5%	63,3%	67,4%	63,3%	60,6%	62,4%
Probabilidad Post Prueba Negativa (PPPN)	8%	6%	6%	6%	5%	4%
N	174	174	174	174	174	173

Tabla 46. Tabla de coeficientes y probabilidades resultantes de la comparación del diagnóstico mediante lámpara de hendidura con respecto a la OCT (Experto 2)

IC para 90 verde		
Li	Ls	
71,4%	87,1%	Sensibilidad
82,2%	95,5%	Especificidad
84,0%	96,0%	Valor Predictivo Positivo (VPP)
68,7%	85,7%	Valor Predictivo Negativo (VPN)

Tabla 47. Intervalos de confianza para los índices más importantes en la lámpara de 90 verde

V.5. FOTOGRAFIAS RETINIANAS.

1) Para el EM (Edema macular diabético):

Experto 1	COLOR	2COLOR	VERDE	2VERDE	COLOR	2COLOR	VERDE	2VERDE
	45	45	45	45	30	30	30	30
Sensibilidad	72,6%	80,2%	79,2%	89,6%	77,1%	87,6%	89,5%	94,3%
Especificidad	93,5%	95,2%	92,1%	91,9%	93,3%	94,9%	91,7%	91,5%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	95,1%	96,6%	94,4%	95,0%	95,3%	96,8%	94,9%	95,2%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	66,7%	74,1%	72,5%	83,8%	70,0%	81,2%	83,3%	90,0%
Verdaderos Positivos (VP)	77	85	84	95	81	92	94	99
Falsos Positivos (FP)	4	3	5	5	4	3	5	5
Verdaderos Negativos (VN)	58	60	58	57	56	56	55	54
Falsos Negativos (FN)	29	21	22	11	24	13	11	6
Exactitud (Pc)	80%	86%	84%	90%	83%	90%	90%	93%
Seguridad Diagnóstica (J)	0,66	0,75	0,71	0,82	0,70	0,83	0,81	0,86
Verosimilitud Positiva (L+)	11,26	16,84	9,98	11,11	11,57	17,23	10,74	11,13
Verosimilitud Negativa (L-)	0,29	0,21	0,23	0,11	0,24	0,13	0,11	0,06
Prevalencia estimada	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%
Probabilidad Post Prueba Positiva (PPPP)	68,2%	76,2%	65,5%	67,9%	68,8%	76,6%	67,2%	67,9%
Probabilidad Post Prueba Negativa (PPPN)	5%	4%	4%	2%	4%	2%	2%	1%
N	168	169	169	168	165	164	165	164

Tabla 48. Índices, coeficientes y valores de probabilidad para la comparación de las fotografías retinianas con el diagnóstico mediante la OCT para Edema Macular (Experto 1)

Experto 2	COLOR	2COLOR	VERDE	2VERDE	COLOR	2COLOR	VERDE	2VERDE
	45	45	45	45	30	30	30	30
Sensibilidad	70,8%	80,2%	81,1%	88,7%	77,9%	86,7%	86,7%	93,3%
Especificidad	95,2%	95,2%	95,2%	91,9%	96,7%	95,0%	93,4%	93,3%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	96,2%	96,6%	96,6%	94,9%	97,6%	96,8%	95,8%	96,1%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	65,6%	74,1%	75,0%	82,6%	72,0%	80,3%	80,3%	88,9%
Verdaderos Positivos (VP)	75	85	86	94	81	91	91	98
Falsos Positivos (FP)	3	3	3	5	2	3	4	4
Verdaderos Negativos (VN)	59	60	60	57	59	57	57	56
Falsos Negativos (FN)	31	21	20	12	23	14	14	7
Exactitud (Pc)	80%	86%	86%	90%	85%	90%	89%	93%
Seguridad Diagnóstica (J)	0,66	0,75	0,76	0,81	0,75	0,82	0,80	0,87
Verosimilitud Positiva (L+)	14,62	16,84	17,04	11,00	23,75	17,33	13,22	14,00
Verosimilitud Negativa (L-)	0,31	0,21	0,20	0,12	0,23	0,14	0,14	0,07
Prevalencia estimada	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%
Probabilidad Post Prueba Positiva (PPPP)	73,6%	76,2%	76,4%	67,7%	81,9%	76,8%	71,6%	72,7%
Probabilidad Post Prueba Negativa (PPPN)	6%	4%	4%	2%	4%	3%	3%	1%
N	168	169	169	168	165	165	166	165

Tabla 49. Índices, coeficientes y valores de probabilidad para la comparación de las fotografías retinianas con el diagnóstico mediante la OCT para Edema Macular (Experto 2)

Experto 3	COLOR	2COLOR	VERDE	2VERDE	COLOR	2COLOR	VERDE	2VERDE
	45	45	45	45	30	30	30	30
Sensibilidad	71,7%	80,2%	80,2%	88,7%	76,2%	85,7%	84,8%	92,4%
Especificidad	98,4%	96,8%	98,4%	93,5%	98,4%	96,7%	95,1%	93,3%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	98,7%	97,7%	98,8%	95,9%	98,8%	97,8%	96,7%	96,0%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	67,4%	74,4%	74,7%	82,9%	70,6%	79,5%	78,4%	87,5%
Verdaderos Positivos (VP)	76	85	85	94	80	90	89	97
Falsos Positivos (FP)	1	2	1	4	1	2	3	4
Verdaderos Negativos (VN)	62	61	62	58	60	58	58	56
Falsos Negativos (FN)	30	21	21	12	25	15	16	8
Exactitud (Pc)	82%	86%	87%	90%	84%	90%	89%	93%
Seguridad Diagnóstica (J)	0,70	0,77	0,79	0,82	0,75	0,82	0,80	0,86
Verosimilitud Positiva (L+)	45,17	25,26	50,52	13,75	46,48	25,71	17,23	13,86
Verosimilitud Negativa (L-)	0,29	0,20	0,20	0,12	0,24	0,15	0,16	0,08
Prevalencia estimada	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%
Probabilidad Post Prueba Positiva (PPPP)	89,6%	82,8%	90,6%	72,4%	89,9%	83,0%	76,7%	72,5%
Probabilidad Post Prueba Negativa (PPPN)	5%	4%	4%	2%	4%	3%	3%	2%
N	169	169	169	168	166	165	166	165

Tabla 50. Índices, coeficientes y valores de probabilidad para la comparación de las fotografías retinianas con el diagnóstico mediante la OCT para Edema Macular (Experto 3)

Y las gráficas:

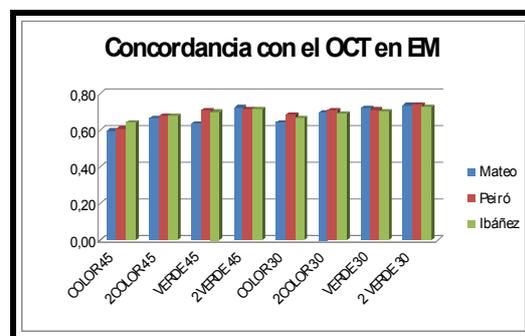
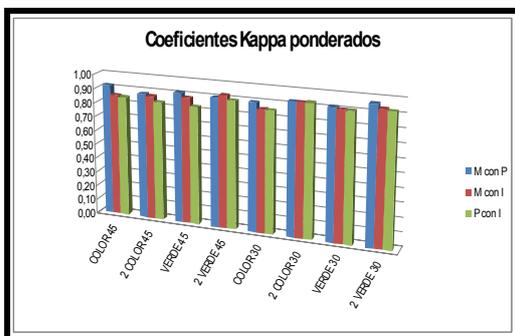
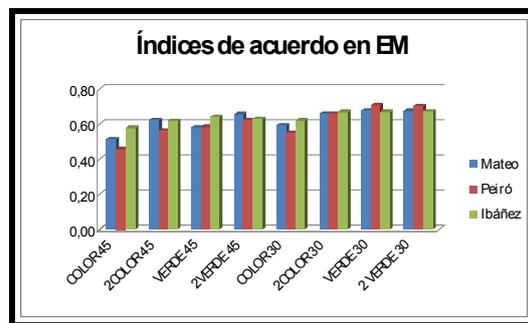
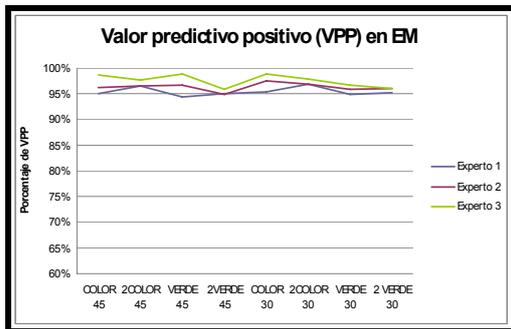
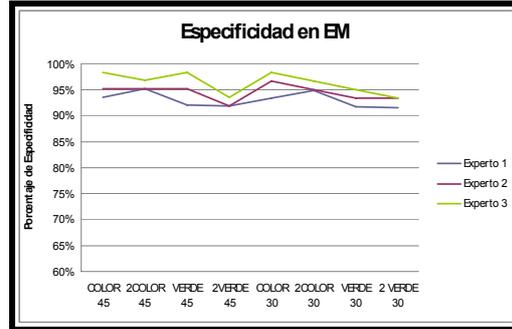
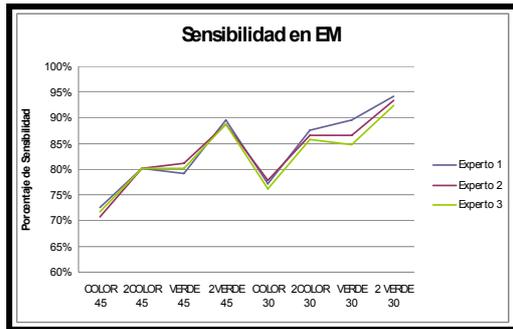


Ilustración 16. Gráficas resumen de los coeficientes calculados para el Edema Macular (Experto 1)

2) Para el EMCS(edema macular clínicamente significativo):

Experto 1	COLOR	2COLOR	VERDE	2VERDE	COLOR	2COLOR	VERDE	2VERDE
	45	45	45	45	30	30	30	30
Sensibilidad	72,3%	81,9%	76,6%	87,2%	76,3%	87,1%	84,9%	92,5%
Especificidad	87,7%	86,5%	86,5%	85,9%	84,5%	84,3%	84,3%	83,8%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	88,3%	88,5%	87,8%	89,1%	86,6%	88,0%	87,8%	88,7%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	71,1%	79,0%	74,4%	83,6%	73,2%	83,1%	80,8%	89,1%
Verdaderos Positivos (VP)	68	77	72	82	71	81	79	86
Falsos Positivos (FP)	9	10	10	10	11	11	11	11
Verdaderos Negativos (VN)	64	64	64	61	60	59	59	57
Falsos Negativos (FN)	26	17	22	12	22	12	14	7
Exactitud (Pc)	79%	84%	81%	87%	80%	86%	85%	89%
Seguridad Diagnóstica (J)	0,60	0,68	0,63	0,73	0,61	0,71	0,69	0,76
Verosimilitud Positiva (L+)	5,87	6,06	5,67	6,19	4,93	5,54	5,41	5,72
Verosimilitud Negativa (L-)	0,32	0,21	0,27	0,15	0,28	0,15	0,18	0,09
Prevalencia estimada	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%
Probabilidad Post Prueba Positiva (PPPP)	52,8%	53,6%	51,9%	54,1%	48,4%	51,4%	50,7%	52,1%
Probabilidad Post Prueba Negativa (PPPN)	6%	4%	5%	3%	5%	3%	3%	2%
N	167	168	168	165	164	163	163	161

Tabla 51. Índices, coeficientes y valores de probabilidad para la comparación de las fotografías retinianas con el diagnóstico mediante la OCT para Edema Macular Clínicamente Significativo (Experto 1)

Experto 2	COLOR	2COLOR	VERDE	2VERDE	COLOR	2COLOR	VERDE	2VERDE
	45	45	45	45	30	30	30	30
Sensibilidad	71,3%	80,9%	78,7%	87,2%	77,2%	87,1%	86,0%	91,4%
Especificidad	89,2%	88,0%	86,5%	84,7%	87,5%	85,9%	86,1%	87,0%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	89,3%	89,4%	88,1%	88,2%	88,8%	89,0%	88,9%	90,4%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	71,0%	78,6%	76,2%	83,6%	75,0%	83,6%	82,7%	88,2%
Verdaderos Positivos (VP)	67	76	74	82	71	81	80	85
Falsos Positivos (FP)	8	9	10	11	9	10	10	9
Verdaderos Negativos (VN)	66	66	64	61	63	61	62	60
Falsos Negativos (FN)	27	18	20	12	21	12	13	8
Exactitud (Pc)	79%	84%	82%	86%	82%	87%	86%	90%
Seguridad Diagnóstica (J)	0,60	0,69	0,65	0,72	0,65	0,73	0,72	0,78
Verosimilitud Positiva (L+)	6,59	6,74	5,83	5,71	6,17	6,18	6,19	7,01
Verosimilitud Negativa (L-)	0,32	0,22	0,25	0,15	0,26	0,15	0,16	0,10
Prevalencia estimada	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%
Probabilidad Post Prueba Positiva (PPPP)	55,7%	56,2%	52,6%	52,1%	54,0%	54,1%	54,1%	57,2%
Probabilidad Post Prueba Negativa (PPPN)	6%	4%	4%	3%	5%	3%	3%	2%
N	168	169	168	166	164	164	165	162

Tabla 52. Índices, coeficientes y valores de probabilidad para la comparación de las fotografías retinianas con el diagnóstico mediante la OCT para Edema Macular Clínicamente Significativo (Experto 2)

Experto 3	COLOR	2COLOR	VERDE	2VERDE	COLOR	2COLOR	VERDE	2VERDE
	45	45	45	45	30	30	30	30
Sensibilidad	71,3%	79,8%	76,6%	86,2%	76,3%	86,0%	83,9%	89,2%
Especificidad	89,3%	89,2%	89,0%	87,5%	87,5%	87,3%	87,5%	87,1%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	89,3%	90,4%	90,0%	90,0%	88,8%	89,9%	89,7%	90,2%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	71,3%	77,6%	74,7%	82,9%	74,1%	82,7%	80,8%	85,9%
Verdaderos Positivos (VP)	67	75	72	81	71	80	78	83
Falsos Positivos (FP)	8	8	8	9	9	9	9	9
Verdaderos Negativos (VN)	67	66	65	63	63	62	63	61
Falsos Negativos (FN)	27	19	22	13	22	13	15	10
Exactitud (Pc)	79%	84%	82%	87%	81%	87%	85%	88%
Seguridad Diagnóstica (J)	0,61	0,69	0,66	0,74	0,64	0,73	0,71	0,76
Verosimilitud Positiva (L+)	6,68	7,38	6,99	6,89	6,11	6,79	6,71	6,94
Verosimilitud Negativa (L-)	0,32	0,23	0,26	0,16	0,27	0,16	0,18	0,12
Prevalencia estimada	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%
Probabilidad Post Prueba Positiva (PPPP)	56,0%	58,4%	57,1%	56,8%	53,8%	56,4%	56,1%	56,9%
Probabilidad Post Prueba Negativa (PPPN)	6%	4%	5%	3%	5%	3%	3%	2%
N	169	168	167	166	165	164	165	163

Tabla 53. Índices, coeficientes y valores de probabilidad para la comparación de las fotografías retinianas con el diagnóstico mediante la OCT para Edema Macular Clínicamente Significativo (Experto 3)

Y las gráficas:

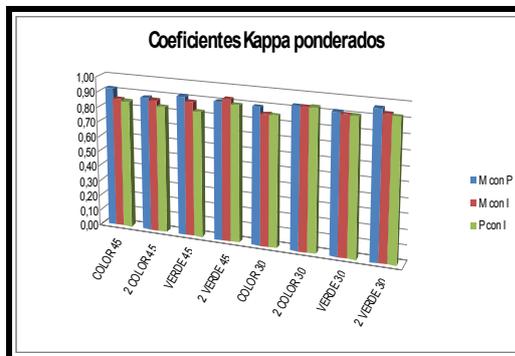
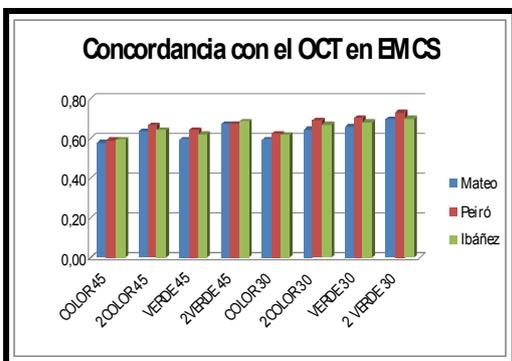
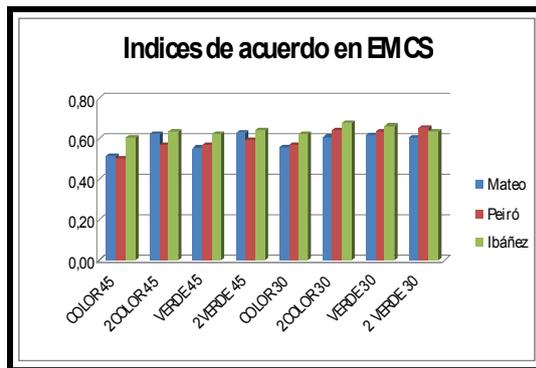
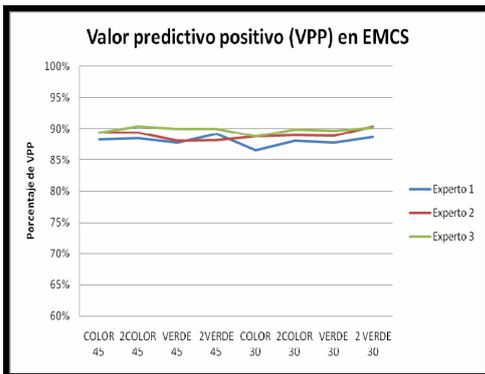
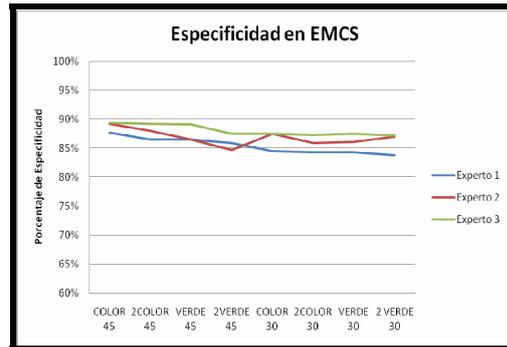
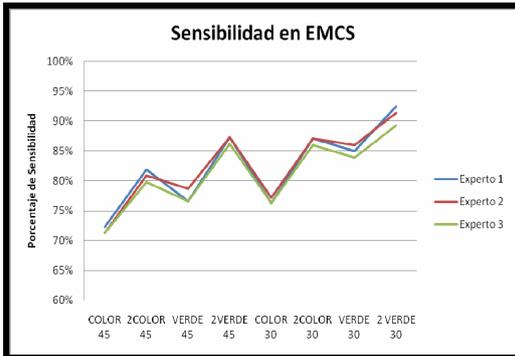


Ilustración 17. Gráficas resumen de los coeficientes calculados para el Edema Macular Clínicamente Significativo (Experto 1)

V.6. COMBINACION DE AV Y RETINOGRAFÍAS.

1) Tomando AV igual ó menor a 0,5 como agudeza visual deficiente:

Pruebas	Kappa	Sensibilidad	Especificidad
<i>AV</i>	0,26	0,61	0,67
<i>AV+F1</i>	0,50	0,82	0,67
<i>AV+F2</i>	0,57	0,89	0,67
<i>AV+F12</i>	0,57	0,89	0,67
<i>AV+F3</i>	0,53	0,88	0,63
<i>AV+F123</i>	0,53	0,88	0,63
<i>AV+F4</i>	0,59	0,93	0,63
<i>AV+F1234</i>	0,59	0,93	0,63
<i>AV+F5</i>	0,54	0,87	0,67
<i>AV+F12345</i>	0,59	0,93	0,63
<i>AV+F6</i>	0,62	0,93	0,67
<i>AV+F123456</i>	0,60	0,94	0,63
<i>AV+F7</i>	0,61	0,95	0,63
<i>AV+F1234567</i>	0,64	0,97	0,63
<i>AV+F8</i>	0,63	0,96	0,63
<i>AV+F12345678</i>	0,64	0,97	0,63
<i>AV+F48</i>	0,64	0,97	0,63

Tabla 54. Coeficientes resultantes de la combinación de la prueba agudeza visual con una o varias de las fotografías retinianas (los números del 1 al 8 indican el tipo de fotografía)

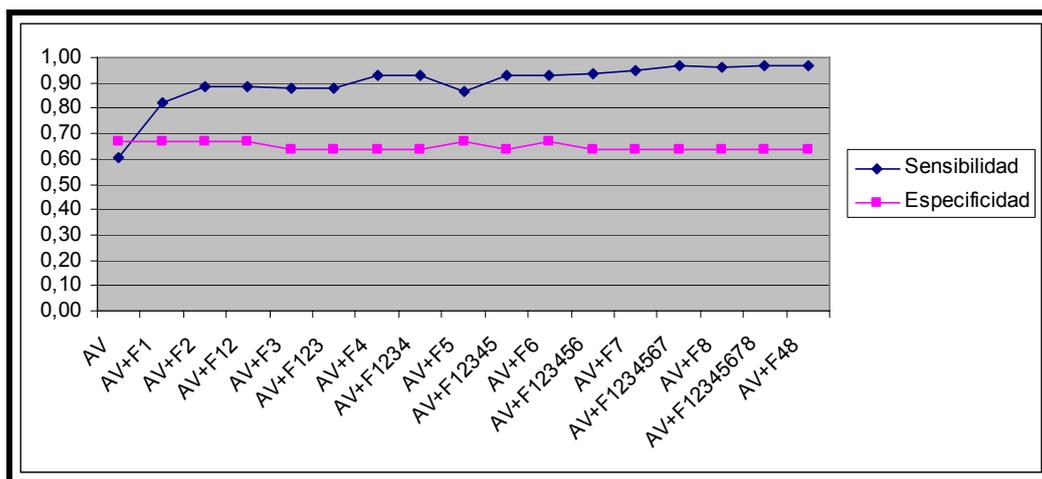


Ilustración 18. Gráficas de sensibilidad y especificidad para las distintas combinaciones de las pruebas

2) Tomando AV menor a 0,5 como agudeza visual deficiente:

Prueba	Kappa	Sensibilidad	Especificidad
AV	0,34	0,55	0,83
AV+F1	0,59	0,80	0,79
AV+F2	0,66	0,87	0,79
AV+F12	0,66	0,87	0,79
AV+F3	0,62	0,86	0,76
AV+F123	0,62	0,86	0,76
AV+F4	0,69	0,92	0,76
AV+F1234	0,69	0,92	0,76
AV+F5	0,64	0,85	0,79
AV+F12345	0,69	0,92	0,76
AV+F6	0,72	0,92	0,79
AV+F123456	0,71	0,93	0,76
AV+F7	0,71	0,93	0,76
AV+F1234567	0,74	0,96	0,76
AV+F8	0,73	0,95	0,76
AV+F12345678	0,74	0,96	0,76
AV+F48	0,74	0,96	0,76

Tabla 55. Coeficientes resultantes de la combinación de la prueba agudeza visual con una o varias de las fotografías retinianas (los números del 1 al 8 indican el tipo de fotografía)

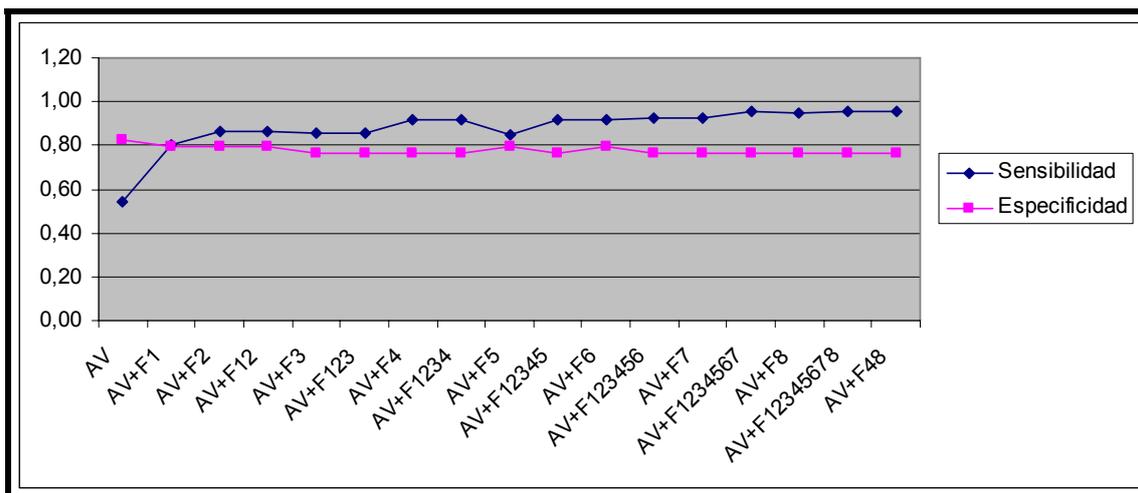


Tabla 56. Gráficas de sensibilidad y especificidad para las distintas combinaciones de las pruebas

3) Añadiendo agujero estenoico a las distintas combinaciones de pruebas:

	<i>Prueba</i>	Kappa	Sensibilidad	Especificidad
Estenoico +	<i>AV</i>	0,43	0,66	0,79
	<i>AV+F1</i>	0,62	0,85	0,77
	<i>AV+F2</i>	0,66	0,88	0,77
	<i>AV+F12</i>	0,66	0,88	0,77
	<i>AV+F3</i>	0,67	0,90	0,77
	<i>AV+F123</i>	0,67	0,90	0,77
	<i>AV+F4</i>	0,71	0,93	0,77
	<i>AV+F1234</i>	0,71	0,93	0,77
	<i>AV+F5</i>	0,64	0,87	0,77
	<i>AV+F12345</i>	0,71	0,93	0,77
	<i>AV+F6</i>	0,69	0,91	0,77
	<i>AV+F123456</i>	0,71	0,93	0,77
	<i>AV+F7</i>	0,69	0,91	0,77
	<i>AV+F1234567</i>	0,72	0,94	0,77
	<i>AV+F8</i>	0,71	0,93	0,77
	<i>AV+F12345678</i>	0,72	0,94	0,77
<i>AV+F48</i>	0,72	0,94	0,77	

Tabla 57. Coeficientes resultantes de la combinación de la prueba agudeza visual (menor a 0,5) más agujero estenoico con una o varias de las fotografías retinianas (los números del 1 al 8 indican el tipo de fotografía)

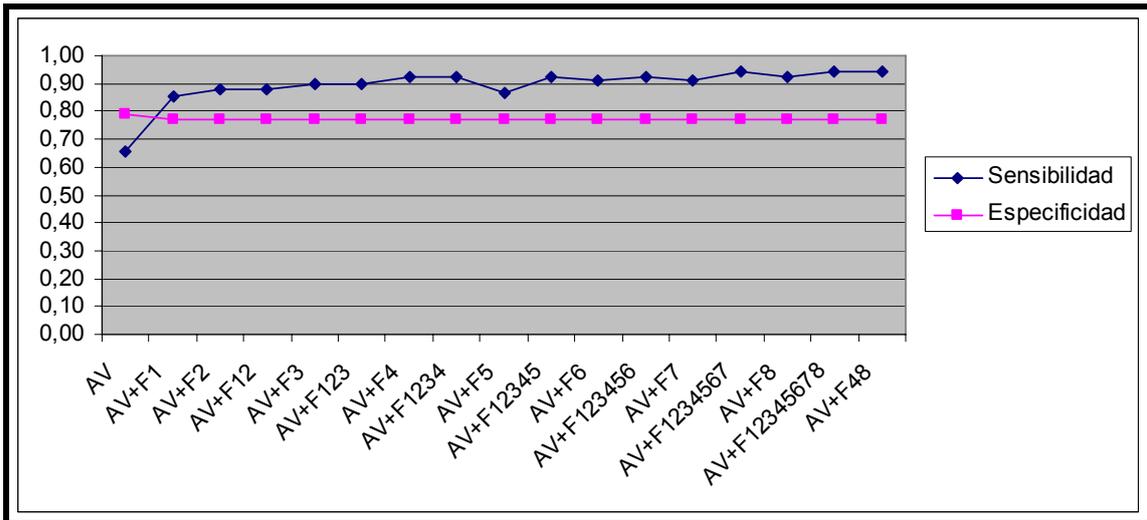


Ilustración 19. Gráficas de sensibilidad y especificidad para las distintas combinaciones de las pruebas

V.7. VARIACIÓN CIRCADIANA.

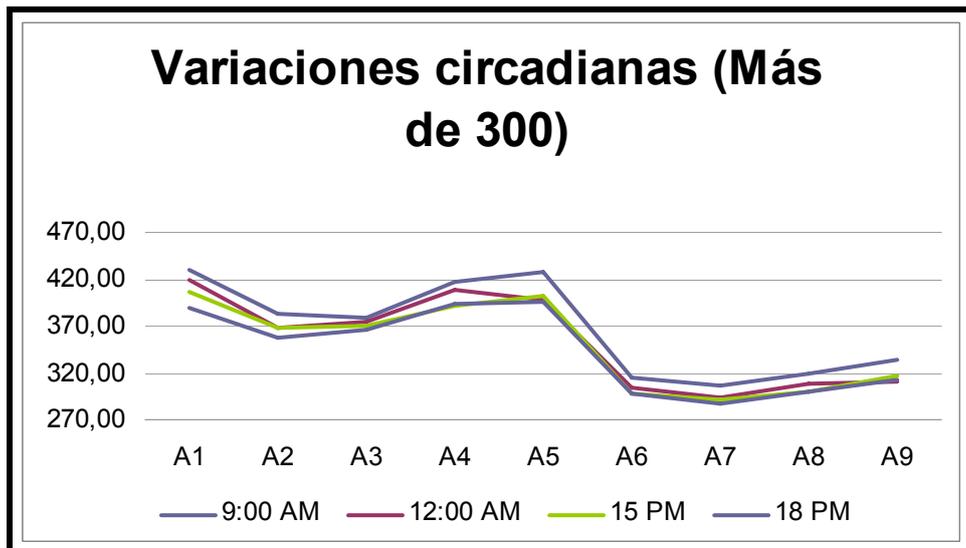


Ilustración 20. Variaciones circadianas para los sujetos con EMC mayor de 300

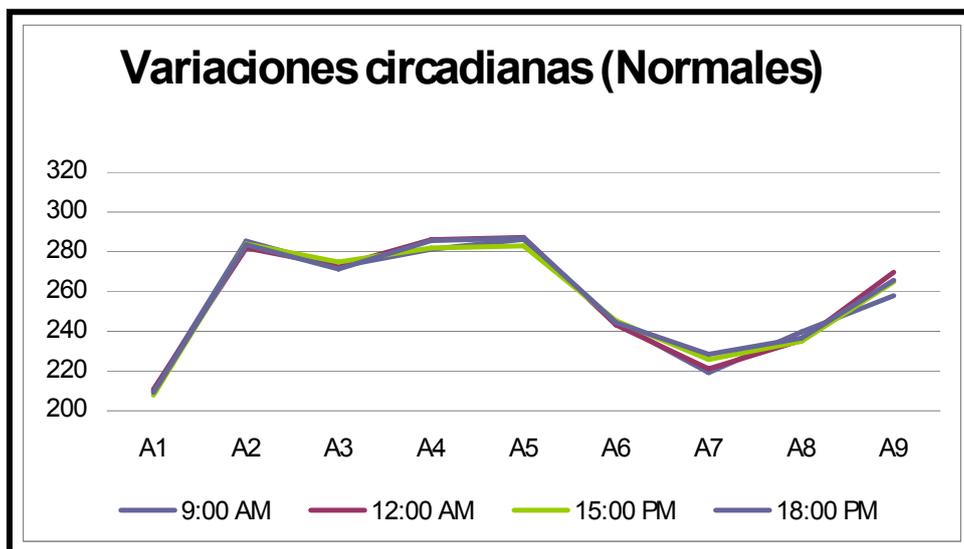


Ilustración 21. Variaciones circadianas para los sujetos con EMC normal

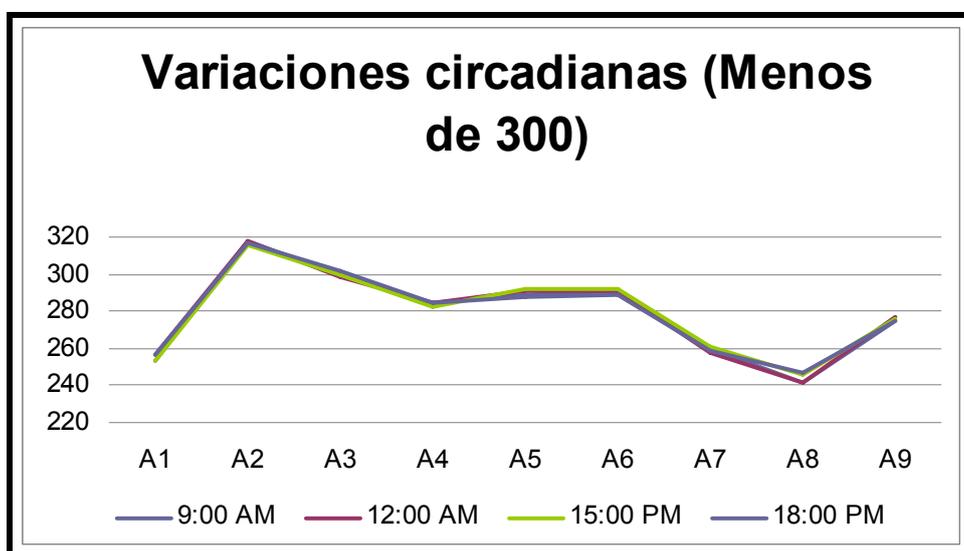


Ilustración 22. Variaciones circadianas para los sujetos con EMC menor de 300

VI. DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN.

En la declaración de St. Vincent⁴⁷⁶ quedó claramente establecido que el screening de la retinopatía diabética era una acción prioritaria. Además la RD cumple los criterios de la OMS para poder ser una enfermedad en la que debe practicarse un cribado, en concreto son:

- Representar un problema importante para la salud con un estadio pre-sintomático que sea identificable.
- Existencia de pruebas de cribado válidas y aceptadas tanto por el personal sanitario como por el paciente.
- El tratamiento debe ser seguro, efectivo y reconocido de forma universal.
- El coste económico del diagnóstico precoz y del tratamiento deben considerarse en relación con el gasto sanitario total, incluyendo las consecuencias de dejar la enfermedad sin tratar.

Como ya se expuso en la revisión de conocimientos sobre este tema, la utilización de estas pruebas diagnósticas no invasivas (AV, sensibilidad al contraste, oftalmoscopia indirecta y examen clínico con lámpara de hendidura, fotografías retinianas y OCT) parecen poder formar parte de un sistema coste efectivo para el diagnóstico del edema macular diabético.

VI.1. PRUEBAS NO INVASIVAS.

VI.1.1. AGUDEZA VISUAL.

Para la valoración de un paciente con retinopatía diabética, se recomienda en primer lugar una exploración de la agudeza visual a través de sus gafas para su visión lejana. Podemos establecer, por ejemplo, de referencia, la visión aceptada para obtener una licencia de conducción, lo cual permite una visión aceptable para el desenvolvimiento laboral y social normal. Esta visión mínima aceptada es de al menos 0,5 en la escala de Snellen, lo que es lo mismo que hablar de una visión de cinco decimos ó 20/40 americana.

En nuestro trabajo, la sensibilidad de la mejor agudeza visual cuando el punto de corte establecido era **igual ó <0,5** fue de 0,61 y una especificidad de 0,67. Sin embargo cuando el punto de corte establecido en la toma de la AV era **< 0,5** fue de 0,55 y una especificidad de 0,83. Por los resultados obtenidos, se observa una importante diferencia en cuanto a la sensibilidad y especificidad si el punto de corte escogido para el nivel de AV incluye o no la visión de 0,5. Aunque el objetivo de la prueba es obtener la mayor sensibilidad posible en la detección de sujetos con maculopatía diabética, la disminución de la especificidad como para considerar que el punto de corte establecido en la toma de AV debía incluir a los pacientes con AV **iguales ó < 0,5** ya que dicha disminución de la especificidad incrementaría excesivamente el número de falsos positivos en la detección del edema macular. De esta forma el criterio quedó establecido en un valor de AV estrictamente menor a 0,5. Para los casos en que esta graduación no se correspondiese con la mejor corrección óptica del paciente, sería muy orientativo obtener la visión, además de con sus gafas, a través de un agujero estenopeico. Así la

media de la sensibilidad de la AV a través del agujero estenoico fue mas elevada, alcanzando valores de 0,66 y una especificidad de 0,79.

Como método más común para expresar la medida de la AV se utilizó la notación de Snellen, por convención esta expresión se escribe como una fracción en la que el numerador corresponde a la distancia entre el ojo y el optotipo expresada en pies y en metros, mientras que el denominador corresponde a la distancia a la cual el sujeto puede leer esa figura.

Sin embargo, existen otros tipos de notaciones como la del Mínimo Ángulo de Resolución, que es una medida inversa de la AV o su logaritmo decimal (LogMAR) que es la utilizada en la mayoría de trabajos científicos y, por tanto, la elegida en nuestro estudio para poder realizar las comparaciones pertinentes.

En nuestro estudio el coeficiente de correlación entre la agudeza visual expresada en unidades LogMAR y el espesor macular central (fovea) es del 0,599, demostrándose una asociación entre ambas variables, y con un grado de significación de la regresión menor de 0,0001 ($F=102,529$). Al ser positiva, esta correlación nos indica una relación directa entre el MAR y el espesor foveal, es decir, menor agudeza visual cuanto mayor sea el espesor en micras de la fovea.

Estos resultados son similares a los obtenidos por Hee⁴⁷⁴ que correlaciona la AV en unidades LogMAR con el espesor foveal detectado por el OCT obteniendo coeficientes de determinación ajustados de 0,76, lográndose una buena correlación lineal entre la AV (LogMAR) y el espesor foveal.

De esta manera existe según la bibliografía documentada una significativa relación entre la medida del espesor macular central (fovea) y la agudeza visual (Nussenblat⁴⁷⁰, Loumann⁴⁷⁷, Maár⁴⁷⁸ y Hee⁴⁷⁴).

Nussenblat y colaboradores⁴⁷⁰, reportan que la AV se correlaciona mejor con el grosor retiniano que con la fuga angiográfica.

Loumann y colaboradores⁴⁷⁷, estudia la reproducibilidad de la variación de la agudeza visual en pacientes con edema macular diabético usando dos tipos diferentes de test de agudeza visual, uno de progresión decimal y otro el test de agudeza visual de Freiburg, comparando ambos tipos de test y obteniendo resultados con un grado de acuerdo entre ambos métodos del 0,79 y una correlación entre la agudeza visual y la OCT cercanos al 0,80%.

Realizamos un diagrama de dispersión y una recta de regresión que correlaciona la AV en unidades LogMAR y el espesor foveal observando que de las 210 observaciones validas, tan sólo 7 se alejan del intervalo de confianza al 95% delimitado por las líneas discontinuas. Esto nos indica la bondad de la ecuación a la hora de predecir el espesor macular central (fóvea).

A partir de estos coeficientes, podemos expresar una relación que nos permita predecir el espesor retiniano a partir de la AV expresada en unidades LogMAR. Así para predecir el espesor foveal obtenemos la siguiente ecuación:

$$EMC' = 205,945 + 173,124 \cdot \text{LogMAR}$$

La ecuación que predice el espesor retiniano en los cuatro cuadrantes adyacentes a la fovea (Inner) es:

$$EMC' = 251,438 + 122,945 \cdot \text{LogMAR}$$

Indicándonos un mayor espesor inicial en micras para estas áreas (a partir de la ordenada que es ahora mayor) y una menor influencia de éstas áreas en la agudeza visual (pendiente más pequeña). Y para los cuatro cuadrantes exteriores (outer), que corresponde al anillo de 3.000 ó 6.000 micras, según la escala elegida en la OCT sea de 3,5 ó de 6 mm. es:

$$EMC' = 225,023 + 100,102 \cdot \text{LogMAR}$$

Con un espesor inicial intermedio entre las dos anteriores, y una influencia menor todavía en la agudeza visual para estas áreas exteriores.

Como norma, el engrosamiento retiniano favorece la deficiencia visual. De esta manera hemos realizado una gráfica en la que se correlacionan ambas variables. En el eje de ordenadas consta la AV, expresada como LogMAR (logaritmo del ángulo de mínima resolución) y, en el eje de abscisas, el espesor macular central dividido en cuatro grupos (< 200, 200-300, 300-400 y >400), en dicha gráfica se observa como se dobla en ángulo de mínima resolución cuando pasamos del primero al segundo grupo, manteniéndose entre el segundo y el tercero y pasando a triplicarse en comparación con el cuarto. Estas variaciones nos indican como el aumento del espesor macular influye de una manera negativa en la AV del paciente, pudiéndose establecerse tres puntos de corte bien diferenciados según nuestros resultados, dando lugar a cuatro grupos: pacientes sin

edema macular, pacientes con edema macular leve, con edema macular moderado y pacientes con edema macular severo, de manera que en cada uno de ellos el ángulo de mínima resolución se duplicaría del primero al segundo grupo y triplicaría del segundo al tercero. El hecho de que no existan variaciones en el MAR, entre el segundo y tercer grupo, puede demostrar la capacidad que existe en la retina y en sus fotorreceptores para mantener una determinada AV, siendo incapaz cuando el espesor retiniano está demasiado aumentado. Además los resultados, podrían estar influenciados por el tiempo de evolución de los casos.

Alguna vez, el aumento o disminución del grosor del centro de la mácula (fóvea) observado en la OCT, no siempre se correlaciona con la AV observada por el paciente y, además, existen ligeras variaciones de un día a otro e incluso en el mismo día en un mismo paciente, que pueden originar cambios en la refracción y la posibilidad de mejora de la AV como demuestra Polito⁴⁹⁴ en un estudio realizado con 15 pacientes diabéticos con edema macular, en el que se observa variación del espesor macular a lo largo del día. El autor divide a los pacientes en dos grupos por su espesor foveal. (Grupo 1 < de 300 micras y grupo 2 >300 micras) demostrándose mediante la OCT una variación significativa a lo largo del día en este segundo grupo, encontrándose en dos pacientes cambios en la AV.

Además, el paso de la luz hacia la retina se interfiere cuando existe opacidad de medios (leucomas corneales, cataratas, hemorragias de vítreo).

De esta manera, la medida del espesor retiniano en la OCT puede estar ligeramente falseada en pacientes con déficit de agudeza visual (tanto por maculopatía

diabética como por otras alteraciones oculares como problemas corneales, cataratas) en los que la fijación de la fovea, a la hora de realizar la tomografía se realiza con zonas adyacentes a la fovea o paramaculares con las que el paciente logra su mejor agudeza visual, alcanzando estos resultados discordantes entre la AV y el espesor retiniano, obtenidos por la tomografía.

Aunque la exploración de la agudeza visual no es un método muy sensible para detectar la existencia de edema macular, y puede estar afectada por otras patologías, sí es el procedimiento más barato para poder sospechar de su existencia. No hay que olvidar que el edema macular es la causa más frecuente de pérdida de agudeza visual en el paciente con RD. Otras pruebas visuales que han demostrado estar alteradas son la disminución de la sensibilidad al contraste, la disminución en la percepción del eje azul amarillo, disminución de la recuperación tras deslumbramiento y disminución de la adaptación a la oscuridad (nictalometría). De esta manera, ante la sospecha de EMD, el paciente debería ser enviado a una consulta oftalmológica especializada que incluya la biomicroscopía retiniana con lámpara de hendidura, y si es preciso realizar una prueba de coherencia óptica OCT o una angiografía fluoresceínica AGF.

VI.1.2. SENSIBILIDAD AL CONTRASTE.

La determinación de la AV y del campo visual han sido típicamente usados como medida de los límites de cada paciente en la resolución visual y en la detección de su umbral. Sin embargo, la sensibilidad al contraste puede proveer información que no es accesible utilizando esos métodos. Por tanto, el conocimiento aislado de la AV no puede utilizarse como única medida de la calidad de la visión, siendo necesario complementarlo por la medida de la sensibilidad al contraste y el cálculo de la función de la sensibilidad al contraste.

Aunque el ideal sería poder identificar diferentes enfermedades oculares, en función de la sensibilidad al contraste (SC), esto no es posible, puesto que diferentes alteraciones como cataratas, DMAE, miopía y edema corneal, pueden mostrar una pérdida similar de SC, por tanto, la SC tendría un escaso valor diagnóstico. Sin embargo, la pérdida de SC se ha clasificado en tres patrones diferentes:

- *Patrón de pérdida tipo 1:* muestra una pérdida de SC en **frecuencias espaciales altas** con SC normal en las bajas frecuencias. Aparecen en estadios precoces de enfermedades oculares, como las cataratas o degeneraciones maculares.
- *Patrón de pérdida tipo 2:* muestra una pérdida de SC en **todas las frecuencias espaciales.**
- *Patrón de pérdida tipo 3:* muestra una SC normal en altas frecuencias (y normal AV) y **reducida en bajas frecuencias espaciales.** Se ha encontrado en pacientes con neuritis óptica, esclerosis múltiple,

glaucoma primario de ángulo abierto, papiledema, lesiones en la vía visual, **diabetes**, parkinson y alzheimer.

En nuestros resultados, encontramos una disminución generalizada de la curva de sensibilidad al contraste (SC), en pacientes con retinopatía diabética, a medida que nos vamos desplazando de frecuencias bajas a frecuencias más elevadas. De esta manera, la sensibilidad al contraste pasa de una media de 4 cuando la exploramos a una frecuencia de 3 ciclos/grado a una sensibilidad de 1,5 cuando se explora a 18 ciclos/grado.

Sin embargo, existe un descenso de la CSC fisiológico con el envejecimiento, por tanto, es importante realizar la medición de la curva de la sensibilidad al contraste corregida por la edad.

Hemos realizado la curva dividiendo a los pacientes por edades, en cuatro grupos: < de 50 años, de 50 a 59 años, de 60 a 69 y > de 70 años, existiendo diferencias notables en todas las frecuencias. Así, observamos descensos de 5,8 a 2,1 para 3 ciclos/grado, de 3,7 a 1,4 para 6 ciclos/grado, de 2,8 a 1,0 para 12 ciclos/grado y de 3,0 a 0,9 para 18 ciclos/grado.

Aunque existen diferencias significativas en todas las frecuencias espaciales, estas son más acusadas en las frecuencias bajas que en las altas. Esto puede deberse a que en los pacientes con edema macular, se afectan más precozmente las altas frecuencias y por tanto, existe una menor diferencia en las mismas cuando la curva de sensibilidad al contraste se corrige por la edad.

Sokol⁴⁷⁹ realizó un estudio de la sensibilidad al contraste en diabéticos a los que los dividía en aquellos que tenían retinopatía diabética y en los que no. Además, los subdivide en aquellos que son diabéticos insulino-dependientes y no insulino-dependientes, llegando a observar que el grupo de pacientes insulino-dependientes con buena agudeza visual y sin retinopatía tienen una sensibilidad al contraste normal; en los pacientes no insulino-dependientes buena agudeza visual sin retinopatía observó anormalidades en la sensibilidad al contraste en altas frecuencias (22,8 ciclos/grado). En los pacientes no insulino-dependientes con buena agudeza visual y retinopatía, encontró anormalidades en la sensibilidad al contraste para todas las frecuencias. De esta manera dejó patente que la determinación de la sensibilidad al contraste, podría ser utilizada para detectar cambios anatómicos precoces en la retina que no podían ser demostrados mediante la medición de la agudeza visual.

Hemos observado cómo existe una disminución significativa de la CSC cuando cambiamos de bajas a altas frecuencias y también cuando corregimos la curva por la edad. Sin embargo la CSC, además, tiene que estar influenciada no sólo por la presencia de edema macular sino también por el grado de espesor macular que presente cada paciente. Así, en nuestro estudio todos los pacientes contaban con mayor o menor grado de retinopatía y por tanto nuestro objetivo era determinar como variaba la curva de sensibilidad al contraste en función de la presencia o ausencia de edema macular y como el grado de edema macular, en caso de tenerlo, podría afectar a cada una de las frecuencias de la curva de sensibilidad. Para ello, dividimos a los pacientes en cuatro grupos, en función de su espesor macular central (grupo 1 < 200 micras, grupo 2 de 200 a 300 micras, grupo 3 de 300 a 400 micras y grupo 4 > 400 micras). En todos los grupos

se ha observado una caída de la curva de sensibilidad que afecta a todas las frecuencias, siendo más acusada en todos los grupos para frecuencias altas (12° y 18°) existiendo diferencias significativas entre los grupos, estableciéndose una correlación negativa entre el espesor macular central y el valor de la sensibilidad. Paradójicamente, existe una discordancia en el grupo > de 400 micras cuando se determinaba el valor de la sensibilidad en bajas frecuencias, esto pudiera ser debido a una fijación excéntrica por parte del paciente a la hora de realizar la interpretación de la prueba o el tiempo de evolución del edema macular diabético.

Sin embargo, los resultados de otros estudios utilizando la sensibilidad al contraste han sido poco consistentes. Arden y Jacobson⁴⁸⁰ refieren que los pacientes diabéticos con retinopatía tienen sensibilidades anormales en todas las frecuencias espaciales, no encontrando diferencia entre sujetos normales y diabéticos sin retinopatía. Ghafour⁴⁸¹ demostró que los pacientes con retinopatía tenían anomalías en todas las frecuencias. Sin embargo Arden y Jacobson⁴⁸⁰ encontraron que los pacientes diabéticos sin retinopatía tenían anomalías en frecuencias intermedias 3,2 y 6,3 ciclos/grado. Howes⁴⁸², utilizando un osciloscopio, encontró un descenso sistemático en la sensibilidad a medida que aumentaba la severidad de la retinopatía. Hyvarinen⁴⁸³ midió la sensibilidad al contraste individual de 19 pacientes diabéticos con distintos grados de retinopatía, encontrando una disociación entre la AV y la sensibilidad al contraste. De este modo encontró pacientes con agudezas visuales de 20/20 con retinopatía que mostraban algún grado de anomalía en la sensibilidad al contraste. Regan y Neima⁴⁸⁴⁻⁴⁸⁵ encontraron anomalías en bajas frecuencias en los pacientes diabéticos.

De esta manera aunque la prueba tiene escasa sensibilidad y especificidad ya que puede estar afectada en multitud de patologías, podría servir como prueba de screening en pacientes con excelentes agudezas visuales, y sin signos de retinopatía como existen anomalías en CSC, ya que parece que el daño funcional percibido por la curva de sensibilidad en frecuencias altas, precede a la anomalía estructural.

VI.1.3. CAMPO VISUAL.

Para determinar que una prueba es apta para el cribado de la maculopatía diabética, se estableció según la Asociación Británica para la Diabetes (ahora Diabetes UK) y la European Retinopathy Working Party que la técnica a emplear tuviera, al menos, una sensibilidad del 80% y una especificidad del 95% con respecto a la prueba considerada como gold estándar, con un porcentaje de verdaderos positivos del 55% y menos de un 5% de fracasos en la técnica.

En nuestro trabajo la sensibilidad de la prueba obtenida por los tres expertos varió del 65% al 74% y la especificidad del 70% al 81% alcanzando valores predictivos positivos cercanos al 88%. El grado de acuerdo entre expertos fue de 0,46.

Estos resultados son claramente inferiores a los establecidos como requisitos para determinar que una prueba es válida en el cribado del edema macular diabético. Además de que la prueba es poco sensible, ya que sólo detecta casos en los que el edema macular era moderado, su especificidad es también baja ya que hay multitud de

patologías que pueden influir en los resultados de la prueba como problemas corneales, mala graduación del paciente, glaucoma, neuropatías, etc.

Además, la realización del protocolo elegido para realizar el campo visual, es sensiblemente mayor en cuanto a la duración en tiempo, lo que condiciona mayor grado de fatiga por parte del paciente y por tanto esto puede influir en la realización de la prueba, obteniendo en la mayoría de los casos peores resultados y menos fiables cuando comparamos el ojo derecho (que se realiza en primer lugar por convenio) con el ojo izquierdo.

Sin embargo existen protocolos en la actualidad como la SITA SWAP (perimetría automatizada de onda corta) que se diferencia de la perimetría estándar únicamente en el uso, como estímulo, de una luz azul de longitud de onda elegida y en el uso de una luz amarilla de color y brillo específicos para la iluminación de fondo. Por eso SWAP examina los conos azules y sus conexiones con las células ganglionares y de esta manera, según Remky⁴⁸⁶ puede actuar como un detector precoz de la pérdida de la función visual en la maculopatía diabética precoz y servir como una técnica útil para predecir el daño isquémico precoz y controlar la terapia.

Hudson⁴⁸⁷ analiza campos de pacientes, que fueron anormales en 8 pacientes al evaluarlos con la perimetría convencional mientras que todos fueron clasificados como anormales usando la perimetría de onda corta. En los 8 pacientes que con resultados de perimetría de onda corta a normales y convencionales anormales, la magnitud de la pérdida de campo fue generalmente mayor usando la perimetría de onda corta. Además, la posición de la pérdida de campo localizada evaluada mediante la perimetría de onda

corta, correspondió con el mapa clínico del área del edema macular diabético, pero la magnitud de ésta pérdida fue generalmente mayor que la sugerida por la evaluación clínica.

Por tanto, la perimetría automatizada de onda corta podría ofrecer una sensibilidad optimizada para la detección psicofísica del edema macular diabético.

VI.1.4.OFTALMOSCOPIA INDIRECTA Y EXÁMEN CON LÁMPARA DE HENDIDURA.

En nuestro estudio se han analizado 250 pacientes realizándose en cada uno de ellos oftalmoscopia indirecta con lente de 20 Dp y utilizando filtros verdes y en lámpara de hendidura utilizando lentes de no contacto de 78 Dp, Superfield y 90 Dp, asociando a esta última filtros verdes. Cada uno de los pacientes fue examinado por dos expertos para el diagnóstico de edema macular, calificándolos como edema presente o ausente, siguiendo los criterios establecidos por la ETDRS. El índice de acuerdo entre jueces ha sido del 0,9 (o incluso superándolo en el caso de la oftalmoscopia indirecta con lente de 20 Dp, exploración con lente de 78 Dp o Superfield, alcanzando valores de 0,937), lo que demuestra un alto grado de acuerdo de esta prueba.

El coeficiente Kappa de Cohen se utiliza aquí con el objetivo de averiguar la concordancia entre los juicios realizados por dos expertos respecto a la misma característica. La ventaja de este coeficiente es que controla las posibles coincidencias debidas al azar eliminando su influencia.

$K = \frac{P_c - P_a}{1 - P_a}$ donde P_c es la proporción de acuerdos y P_a es la proporción esperada por

mero azar.

El contraste de hipótesis para Kappa se realiza mediante el estadístico siguiente:

$$z = \frac{K - K_0}{\sqrt{\frac{F_a}{N(N - F_a)}}}$$
 donde N es el tamaño muestral y F_a son las frecuencias esperadas por

azar. Para la significación de K respecto a 0 se sustituye este valor en K_0 . Todos las pruebas arrojan una significación muy alta para los acuerdos interjueces con $p < 0,0001$, por lo que podemos afirmar que la fiabilidad de las clasificaciones es muy alta.

(Cabe destacar sin embargo que esta concordancia disminuye ligeramente conforme la prueba va siendo más precisa. De $K=0,9378$ para la lámpara de 20 a $K=0,8644$ para la de 90 verde). Que en este caso indican fiabilidad ya que no existe un criterio.

Estos resultados son mejores que los obtenidos por Brown⁴⁶², que logra un acuerdo de 0,69, si bien este último divide a los pacientes en tres grupos según el espesor macular, grupo uno: de < 200 micras, grupo 2: de 200 a 300 micras y grupo 3: > 300 micras, lográndose un excelente acuerdo en los grupos 1 y 3 y un aceptable acuerdo de 0,69 en el segundo. También Sadda⁴⁸⁸ encuentra un buen coeficiente de acuerdo de 0,68 y Browning⁴⁶³ de 0,63.

Los coeficientes Kappa que se han calculado utilizando el OCT como criterio, nos hablan aquí de validez de las decisiones. Si bien son todos muy significativos ($p < 0,0001$) observamos cierto desacuerdo en la capacidad de diagnóstico de la LH y la de la OCT.

La sensibilidad de cada una de las exploraciones pasa de 0,63 en la oftalmoscopia indirecta a 0,78 y a 0,84 con las lentes de 78 Dp y 90 Dp respectivamente, mejorando la sensibilidad de estas exploraciones cuando se asocian filtros verdes alcanzando 0,9 en la exploración con la lente de 90 DP + verde.

La sensibilidad de las lámparas oscila entre 0,63 y 0,88 que es la más alta para la lámpara de 90 verde. Esto nos indicaría que de todos los casos que tienen EM en función de la medida de la OCT, la lámpara es capaz de detectar el 88% y por el contrario, de todos los que no poseen esa característica coincide 90 verde en el diagnóstico en el 91% de los casos.

Estos resultados son mejores que los obtenidos por Browning⁴⁶³ (0,63), si bien este último solo utiliza lente de 78 dioptrías ó similares a los obtenidos por Sada⁴⁸⁸ que logra una sensibilidad de 0,86 si bien, éste utiliza un protocolo distinto al nuestro (macular Grid 5 en la OCT).

Los valores predictivo positivo (VPP) que nos hablan de la utilidad de la prueba para confirmar un diagnóstico han sido valores cercanos al 95% en todos los casos, no existiendo diferencias significativas cuando comparamos ambos expertos. Esto quiere decir que, una vez establecido un diagnóstico positivo la probabilidad de poseer realmente la característica es del 95%. Los valores predictivo negativo, que se refieren a

la utilidad de la prueba para descartar un diagnóstico, son bastantes similares para cada una de las lentes y expertos, pasando de un 67,3% para la oftalmoscopia indirecta con lente 20 Dp a valores del 81% cuando la exploración se realizaba con la lente de 90 Dp, lo que indica un aumento en la calidad de la prueba cuando se utilizan lentes de mayor potencia dióptrica, que producen una mejor magnificación del polo posterior. Es decir que un diagnóstico negativo tiene una probabilidad de ser acertado de hasta el 81%. La exactitud, que es una medida global de la prueba, y que presenta la proporción de aciertos siendo estos positivos o negativos, ha sido elevada con valores cercanos al 85%, que eran superados hasta el 88% en el caso de la lente de 90 Dp. La exactitud tiene el inconveniente de no considerar las clasificaciones correctas por el azar, por lo que el índice Kappa sería aquí el más adecuado. El índice J de Youden expresa la calidad del diagnóstico también considerada globalmente, de manera que cuanto más se aproxima a 1, mayor es la seguridad diagnóstica, siendo en nuestros resultados valores cercanos al 0,70 y alcanzando valores de 0,76 en el caso de la lente de 90 Dp. Para analizar la verosimilitud de una prueba pensaremos que un valor de 1 implica una clasificación que no es nada útil, como la realizada por el azar, ya que la verosimilitud se construye como la probabilidad de que un resultado determinado provenga de un caso positivo, dividida por la probabilidad de que ese mismo resultado provenga de un caso negativo. A medida que la verosimilitud positiva (LR+) es mayor, aumenta también el poder discriminante de la prueba, es decir el poder diferenciar los casos positivos de los que no lo son. De esta manera, obtenemos valores cercanos a 12, lo que indican un elevado poder discriminante de la prueba, alcanzando la exploración de 20 Dp con filtro verde, un valor de 15, es decir que la probabilidad de que un caso positivo se detecte como tal es hasta 15 veces superior a la de considerar ese resultado como negativo.

Si consideramos la prevalencia o probabilidad a priori obtenemos dos valores mas de probabilidad calculados mediante el Teorema de Bayes. La probabilidad post prueba positivo (PPPP), nos indica la probabilidad de que un sujeto que ha dado positivo en la prueba, tenga realmente la característica, alcanzando valores cercanos al 70% para todas las exploraciones. La probabilidad post prueba negativa (PPPN) nos indica la probabilidad de que un sujeto al que se le ha diagnosticado como negativo no posea en realidad dicha característica, obteniéndose valores cercanos al 5%, en ambos exploradores y las pruebas realizadas, resaltando una disminución del PPPN conforme la exploración se realiza con lentes de mayor potencia dióptrica y la utilización de filtros verdes.

En la mayoría de estudios revisados, y en el nuestro, se detecta una sensibilidad inferior en la oftalmoscopia indirecta y en la exploración con lámpara de hendidura con lentes en comparación con la OCT, debido a que únicamente, estos aportan una información cualitativa y subjetiva sobre el engrosamiento retinal. Siendo relativamente insensitivos para detectar pequeños cambios en el grosor retinal pues se ha estimado que se requiere de un 150 a un 160 del grosor normal, para que éste pudiera ser detectado por estos métodos. Además la experiencia clínica personal de cada explorador en el manejo de todas estas técnicas, tiene que tenerse en consideración.

VI.1.5. FOTOGRAFÍAS RETINIANAS.

En nuestro estudio, se han recogido fotografías de 250 pacientes, de manera que se realizaba, previa dilatación con colirio de tropicamida, fotografías centradas en el polo posterior de 50° y 35°, a color y con filtro verde simple. Dada la dificultad de visualizar engrosamiento retiniano en una fotografía plana, se decidió realizar dos fotografías centradas en el polo posterior a color y con filtro verde, separadas por 3 mm. Para lograr una estereopsis que facilitara la percepción del engrosamiento retiniano.

Las retinografías fueron analizadas por tres expertos, analizándose sus resultados en la detección del edema macular y, posteriormente para el edema macular clínicamente significativo, siguiendo los criterios establecidos por la ETDRS.

Para el análisis del edema macular se obtuvieron sensibilidades cercanas al 80% (fotografía a color 45°, verde 45°, color a 30°) y superiores al 80% en (fotografía estereoscópica, color 45°, estereoscópica verde 45°, estereoscópica color 30°, estereoscópica verde a 30°), alcanzando la fotografía estereoscópica verde 30°, una sensibilidad del 94,3% .

En cuanto a la especificidad se lograron valores cercanos al 95% en casi todas las exploraciones realizadas o incluso superior cuando analizamos las fotografías estereoscópicas a color de 45° y 30° y aneritras de 30° del segundo experto.

Los coeficientes de acuerdo entre jueces fueron del 80% demostrando un alto grado de concordancia, siendo los valores más elevados cuando comparamos los resultados de las pruebas con estereopsis y aneritra.

Los valores predictivos positivos son superiores al 95% en la mayoría de las pruebas realizadas y en el caso de los tres expertos, lo que indica una elevada utilidad para confirmar el diagnóstico de edema macular. Los valores predictivo negativo son cercanos al 80% siendo valores superiores (82,6 y 88,9) en el caso de la fotografías estereoscópicas con filtro verde.

En el caso del edema macular clínicamente significativo (EMCS) se obtienen índices de acuerdo de 0,6 y un grado de concordancia con la OCT cercano al 0,7 siendo los valores más elevados cuando se analizan las fotografías de mayor aumento, estereoscópicas y aneritras. Los coeficientes Kappa ponderados para los tres expertos son cercanos al 0,9 o incluso superiores (fotos estereoscópicas color 30°, y verde 30°) lo que indica un elevado grado de acuerdo entre los observadores. Las sensibilidades obtenidas son superiores al 80%, requerido para utilizarse como prueba de cribado en el caso de la retinografías estereoscópicas a color de 45° y 30°, retinografías aneritras de 30° y retinografía estereoscópica de 45° y de 30°. Las especificidades rondaron valores cercanos al 89% (foto estereoscópica color 45° y verde 45°), lo que demuestra un elevado índice para descartar sujetos sin edema macular. En el valor predictivo positivo se obtienen valores cercanos al 90% en el caso de las retinografías estereoscópicas color 45° y aneritra de 45° y estereoscópica aneritra de 45° y 30° demostrando un alto grado de utilidad para confirmar el diagnóstico. El valor predictivo negativo (VPN) alcanzó valores del 83,6% y 88,2% cuando analizamos las retinografías estereoscópicas a color

y verde de 45° y 30°, siendo muy útiles para descartar individuos sin maculopatía diabética. El grado de exactitud de la prueba fue del 90%, en el caso de la retinografía estereoscópica a 30° y cercano al 86% y 87% respectivamente, para las retinografías estereoscópicas aneritra 45° y estereoscópica color 30°, indicando una elevada proporción de aciertos de éstas exploraciones. El índice J de Youden (seguridad diagnóstica) fue cercano al 0,70 para las retinografías planas a color de 45° y 30° y verde de 45° superándolo en el caso de las retinografías estereoscópicas a color 30° y estereoscópicas verde 45° y 30° (0,78) expresando una elevada calidad global de las pruebas en el diagnóstico.

Estos resultados son congruentes con los realizados por diversos autores como Lin DY⁴⁸⁹, quien compara fotografías estereoscópicas a color alcanzando una sensibilidad del 78% y una especificidad del 86% pero con un pobre grado de acuerdo (Kappa 0,40). El grado de sensibilidad de la oftalmoscopia comparada con la fotografía a color fue de 34% con una especificidad del 100%.

Virgili⁴⁹⁰ realizó una revisión sistemática de estudios realizados comparando la estereofotografía y biomicroscopía con lentes de no contacto en el diagnóstico del edema macular con la tomografía de coherencia óptica. Alcanzando una sensibilidad del 0,79 y una especificidad del 0,88, con estas exploraciones, resaltando el papel de la OCT para identificar aumentos leves de espesor retiniano central comprendidos entre 230 y 300 micras, que pasaban inadvertidos en la exploración clínica habitual.

Strom⁴⁷¹ comparó la estereofotografía de 40° y la OCT de 84 ojos de pacientes diabéticos dividiendo el espesor retiniano de cada paciente mediante un mapa

topográfico para establecer la presencia o ausencia de edema en los campos topográficos y para establecer el área de engrosamiento. El grado de acuerdo en la localización fue del 0,69, con un intervalo de confianza de 0,63-0,75. El grado de acuerdo fue de 0,79 (intervalo de confianza 0,76 a 0,82) cuando se quiso establecer el número de áreas con engrosamiento retiniano.

Otros estudios como el de Liesenfeld⁴⁹¹ comparó las fotografías digitales obtenidas por telemedicina con las fotografías retinianas estándar, y el examen clínico realizado por oftalmólogos, alcanzando una sensibilidad del 62% en el diagnóstico del EMCS.

Stellingwerf⁴⁹² comparó dos fotografías estereoscópicas de 45° con el examen clínico realizado por el oftalmólogo (prueba considerada como gold estándar), para el screening de la retinopatía diabética, alcanzando una sensibilidad del 95% en retinopatía tratable y una sensibilidad del 83% en el screening.

Yang⁴⁹³ comparó la fotografía estereoscópica de 30° con el RTA (retinal thickness analyzer) en la detección del engrosamiento retiniano. La interpretación de la retinografía por parte del retinólogo identificó un 78,8% de áreas con un engrosamiento retiniano y fue sensiblemente más elevada cuando la patología estaba presente (89,6%) que cuando la patología no lo estaba (78,4%), la especificidad de la retinografía fue del 58% , llegando a la conclusión que la determinación del edema macular por un especialista en retina utilizando una fotografía estereoscópica es sensible pero no específica en comparación con el edema detectado por la RTA.

De los resultados obtenidos, podemos deducir que los mejores resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad, VPPP, VPPN, exactitud, seguridad diagnóstica, se obtienen cuando los jueces interpretan fotografías estereoscópicas en la que se facilita la percepción del engrosamiento retiniano, además el uso de filtros verdes mejora todos los resultados, tanto en el diagnóstico de EM, como de EMCS.

Las causas de mala calidad en la interpretación de las retinografías fueron la mala dilatación, opacidad de medios tales como cataratas y la mala colaboración del paciente, además el hecho de tener que realizar a cada paciente 16 fotografías por ojo alarga la prueba con lo que las peores calidades se obtenían casi siempre en las fotografías a mayor aumento y las realizadas en el ojo izquierdo.

VI.1.6. COMBINACIÓN DE AV Y RETINOGRAFÍAS.

En los apartados anteriores hemos observado los resultados de las distintas pruebas, sin embargo nos propusimos calcular cual es el grado de sensibilidad en que aumentan las retinografías cuando se combinan con la toma de AV y con su medida a través del agujero estenoico.

El primer punto importante es determinar cual es el punto de corte elegido en la toma de la AV, a la hora de identificar el mayor numero posible de sujetos con maculopatía diabética, siendo este problema aclarado por las curvas ROC (Curva Operacional característica del Receptor) donde el Área Bajo la Curva nos da un índice de la sensibilidad en la detección, en donde observamos al analizarlas, que al establecer

el punto de corte de la AV que incluye los valores iguales ó $< 0,5$ ganamos sensibilidad (pasamos de 0,56 a 0,61 si incluimos el valor de AV =0,5) a expensas de ser menos específicas, si bien, queremos dotar a la prueba del mayor grado de sensibilidad posible, para que esta alcance unos niveles óptimos como prueba de cribado.

Al analizar la combinación de la AV con las distintas retinografías hemos observado cómo en todas las fotografías aumentaba su sensibilidad en el diagnóstico del edema macular, de una sensibilidad de las fotos planas del 72,6% (color a 45°) del 77,1% (color a 30°) a una sensibilidad del 0,82% y 0,87 respectivamente. Y para las fotos estereoscópicas 80,2% (color a 45°) y del 87,6 (color a 30°) a 0,89% y 0,93%. En el caso de las aneritras del 79,2% (verde a 45°) y 89,5% (verde a 30°) a 0,88% y 0,95%. Y las estereoscópicas más aneritra se pasa del 89,6% (2 de verde a 45°) y 94,3% (2 de verde a 30°) al 0,93% y 0,96% cuando asociamos la toma de AV.

Además, hemos realizado la combinación de la AV a través del agujero estenoico con las distintas retinografías experimentando en todas un aumento de la sensibilidad. Así pasamos de una sensibilidad de las fotos planas del 72,6% (color a 45°) del 77,1% (color a 30°) a una sensibilidad del 0,85% y 0,87 respectivamente. Y para las fotos estereoscópicas 80,2% (color a 45°) y del 87,6 (color a 30°) a 0,88% y 0,91%. En el caso de las aneritras del 79,2% (verde a 45°) y 89,5% (verde a 30°) a 0,90% y 0,91%. Y las estereoscópicas más aneritra se pasa del 89,6% (2 de verde a 45°) y 94,3% (2 de verde a 30°) al 0,93% y 0,93% cuando asociamos la toma de AV a través del agujero estenoico.

Cabe destacar que el aumento proporcionado, cuando lo combinamos con el agujero estenoico, es únicamente mayor en las fotografías planas (color a 45°, color a 30°, verde 45°), que cuando lo comparamos con el experimentado al combinarlo con la AV. Este hecho curioso y discordante, pudiera ser debido, tras analizar los resultados estadísticos, a que se realizó la medida de la AV en un número mayor de pacientes que la realizada a través del agujero estenoico ya que la baja AV de los pacientes no permitía en muchos casos su toma a través del mismo, siendo este hecho un posible sesgo, en el análisis de los resultados.

Aunque la sensibilidad de algunas retinografías por si mismas supera el 80%, requerido para ser establecida como una prueba de cribado útil en el diagnóstico de edema macular diabético, al analizar los resultados de las retinografías estereoscópicas color a 45° (80,2%), estereoscópica color a 30° (87,6%), aneritra 30° (89,5%), estereoscópica verde 45° (89,6%)y estereoscópica verde 30° (94,3%), es insuficiente cuando analizamos los resultados de las fotografías planas color 45° (72,6%),color 30 (77,1%).

Además, hoy en día la presión asistencial es tal que obliga a buscar métodos de screening que sean seguros, rápidos y eficaces como prueba de cribado. Si tenemos en cuenta que este tipo de retinografías no son accesibles a la mayoría de hospitales o centros asistenciales, cuyos retinógrafos no poseen la capacidad de realizar un fotomontaje adecuado que posibilite lograr la estereopsis y detectar de esta manera la existencia de un engrosamiento retiniano y el uso de filtros encarece la realización de dichas pruebas, y que además se necesita personal entrenado y con experiencia en la

visualización de las fotografías, exigen buscar alternativas eficientes que posibiliten su validez como prueba de cribado.

Por estos motivos, hemos pensado que la combinación de la AV (que aunque no es un método muy sensible si es el procedimiento más económico para sospechar su existencia) con las distintas retinografías, podría dotar a las mismas de un grado de detectabilidad suficiente como para alcanzar una sensibilidad óptima como prueba de cribado, en el caso de las retinografías planas que sí que son fácilmente realizables en la mayoría de los hospitales, y proporcionar así una notable mejora en la sensibilidad de las fotografías estereoscópicas y aneritras.

VI.1.7. VARIACIÓN CIRCADIANA.

Alguna vez, el aumento o disminución del grosor del centro de la macula (fovea) observado en la OCT, no siempre se correlaciona con la AV observada por el paciente y además existen ligeras variaciones de un día a otro, e incluso en el mismo día en un mismo paciente, que pueden originar cambios en la refracción del paciente y la posibilidad de mejora de la AV como demuestra Polito⁴⁹⁴ en un estudio realizado con 15 pacientes diabéticos con edema macular, en el que se observa variación del espesor macular a lo largo del día. El autor divide a los pacientes en dos grupos por su espesor foveal. (Grupo 1 < de 300 micras y grupo 2 >300 micras) demostrándose mediante la OCT una variación significativa a lo largo del día en este segundo grupo, encontrándose en los pacientes cambios en la AV.

En nuestro estudio encontramos cambios similares, constatando mediante OCT una disminución del espesor retiniano del 4%, 5% y 6%, (a las 9h AM, 12 AM y 16 PM), en el grupo compuesto por pacientes con edema macular severo(> 300 micras), si bien no encontramos cambios en la refracción del paciente. En el resto de los pacientes (pacientes sin EM o EM leve) no hubo cambios significativos del espesor macular.

Estos resultados hablan a favor de que existe una variación circadiana del espesor retiniano, en la que diversos factores hormonales, fisiológicos y del propio EPR estarían involucrados, originando una disminución del espesor, pudiendo ocasionar cambios en la refracción del paciente y en algún caso mejoría de su agudeza visual.

VI.2. CREACIÓN DE UN ALGORÍTMO DIAGNÓSTICO DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO.

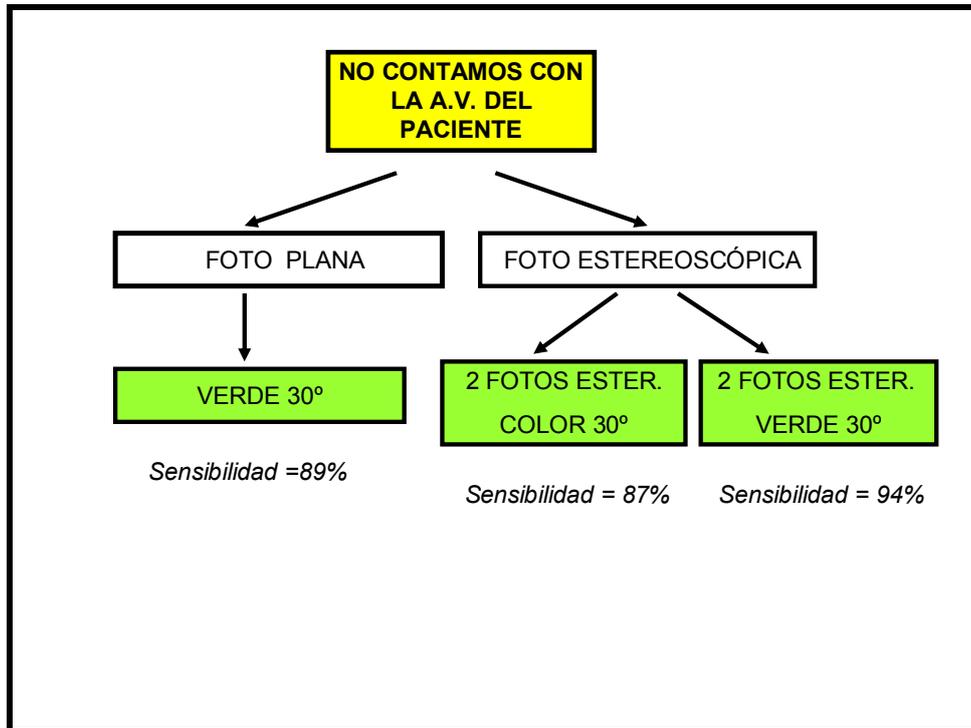


Ilustración 23. Algoritmo diagnóstico de Edema Macular diabético (1)

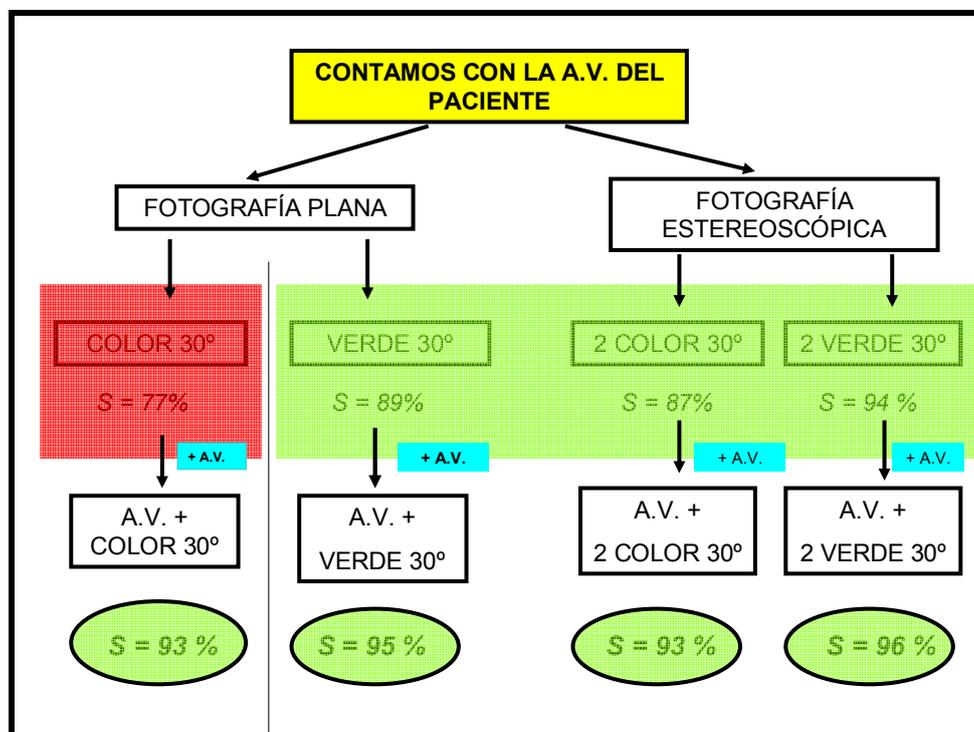


Ilustración 24. Algoritmo diagnóstico de Edema Macular diabético (2)

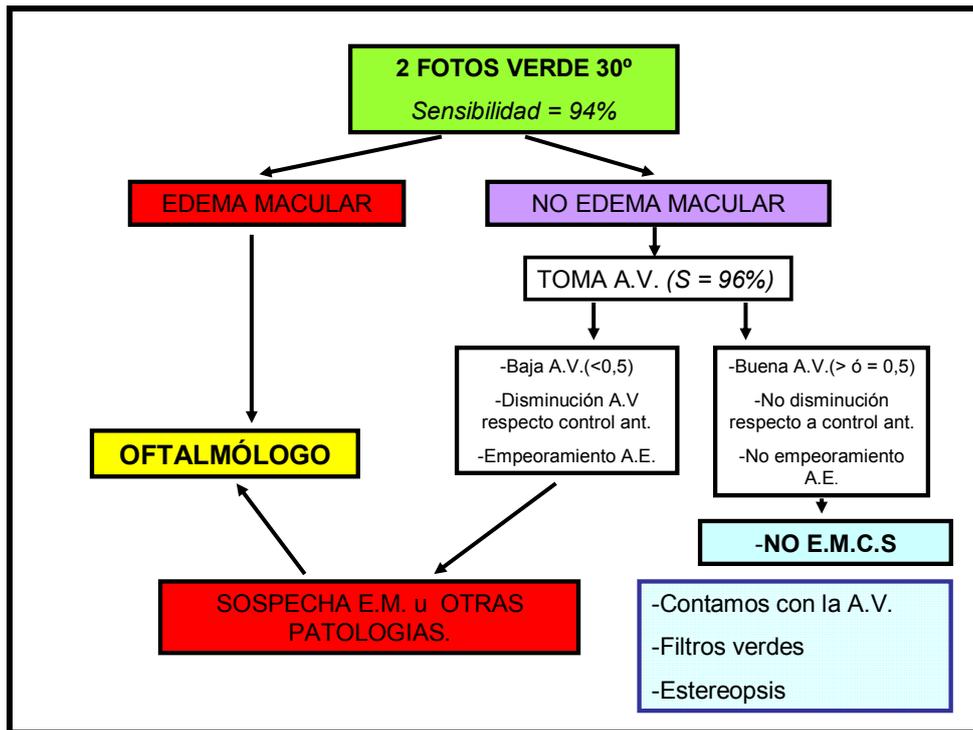


Ilustración 25. Algoritmo diagnóstico de Edema Macular diabético (3)

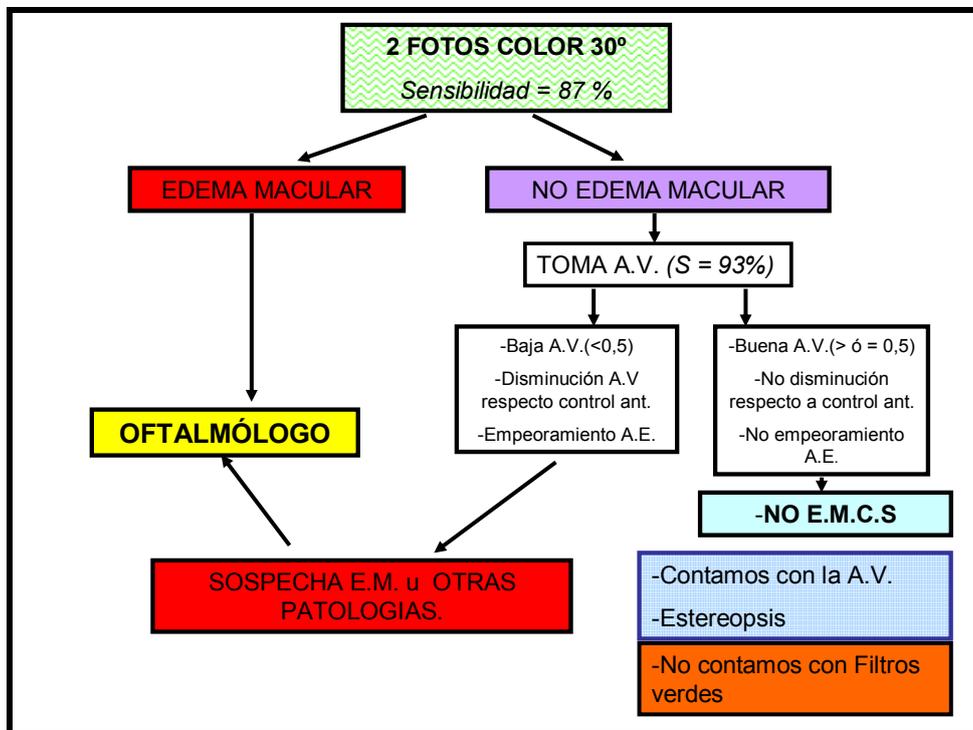


Ilustración 26. Algoritmo diagnóstico de Edema Macular diabético (4)

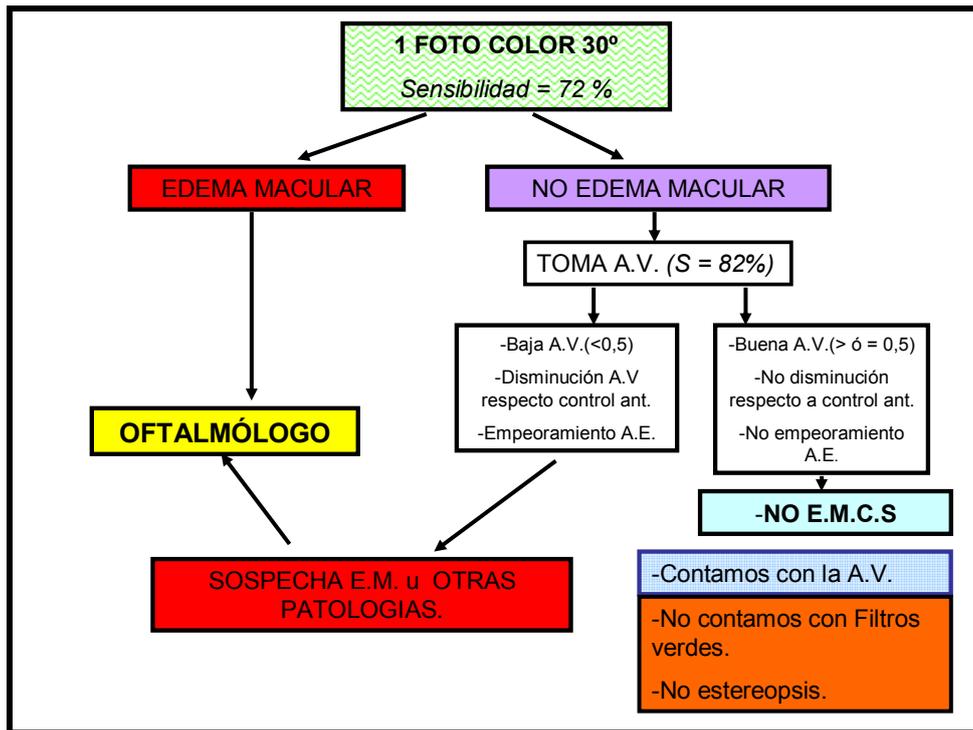


Ilustración 27. Algoritmo diagnóstico de Edema Macular diabético (5)

VII. CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES.

- 1) Existe una correlación lineal entre la agudeza visual (AV), expresada como LogMAR (Logaritmo ángulo de mínima resolución), y el espesor macular central (fóvea), de manera que, cuanto mayor es el espesor, mayor es el MAR, indicando una peor AV. De este modo, podemos expresar una relación matemática que nos permita predecir el espesor retiniano a partir de la AV expresada como LogMAR.

- 2) Existe una relación indirecta entre el espesor retiniano y la CSC, de manera que a mayor espesor (edema) menor es la curva, siendo más acusado en frecuencias altas.

- 3) El campo visual, utilizando un protocolo Fast Macular, es una prueba que ofrece una baja sensibilidad y especificidad, como para ser utilizado en el cribado del edema macular diabético.

- 4) Para realizar un correcto cribado del paciente con edema macular diabético en la exploración con lámpara de hendidura, es preciso dilatar al paciente y utilizar lentes que posean una gran magnificación (90 Dp). Además la utilización de filtros verdes mejora la sensibilidad obtenida para cada lente en el diagnóstico del edema macular.

- 5) Las retinografías estereoscópicas a color de 45° y 30°, aneritra de 30° y estereoscópica aneritra de 45° y 30° ofrecen una sensibilidad y especificidad suficientes como para ser utilizadas en el cribado del edema macular diabético, tanto clínicamente significativo, como no clínicamente significativo.

- 6) Las retinografías planas color a 45°, color a 30°, no ofrecen resultados óptimos como para ser utilizados en el cribado del edema macular diabético, como en el del edema macular clínicamente significativo.

- 7) La utilización de filtro verde (luz aneritra) mejora los resultados de todas las fotografías, tanto simples, como estereoscópicas en el cribado del edema macular (EM) y del edema macular clínicamente significativo (EMCS). Además cuando las retinografías realizadas emplean mayor aumento 30°, se mejoran los resultados tanto en el EM como en el EMCS.

- 8) Existe una disminución del espesor retiniano objetivado por OCT en pacientes con edema macular diabético severo a lo largo del día (variación circadiana).

- 9) La combinación de la AV corregida o a través del agujero estenopeico con las distintas retinografías, mejora el resultado de todas ellas en el diagnóstico del edema macular diabético.
- 10) Los retinógrafos utilizados en la toma de fotografías para el cribado del edema macular diabético (EMD) y del edema macular clínicamente significativo (EMCS), deben contar con la posibilidad de realizar fotos estereoscópicas. En el caso de contar únicamente con la posibilidad de realizar retinografías simples (planas), es preciso asociar a la mismas una toma de la agudeza visual (AV) del paciente o a través del agujero estenopeico.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye* 2002; 16: 242-60.
2. Arend O, Wolf S, Harris A, Reim M. The relationship of macular microcirculation to visual acuity in diabetic patients. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 610-4.
3. Bursell SE, Clermont AC, Kinsley BT, Simonson DC, Aiello LM, Wolpert HA. Retinal blood flow changes in patients with insulin dependent diabetes mellitus and no diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 886-97.
4. Bursell S-E, Takagi C, Clermont AC, Takag H, Mori F, Ishii H, et al. Specific retinal DAG and PKC-b isoform modulation mimics abnormal retinal hemodynamics in diabetec rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2711-20.
5. Chiarelli F, Giannini C, Di Marzio D, Mohn A. Treating diabetic retinopathy by tackling growth factor pathways. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6: 395-409.
6. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW and The Penn State Retina Research Group. Diabetic Retinopathy: More Than Meets the Eye. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: S253-S262.
7. Ciulla TA, Harris A, Latkany P, Piper HC, Arend O, Garzozzi H, et al. Ocular perfusion abnormalities in Diabetes. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 468-77.
8. Aiello LP. Vascular endothelial growth factor: 20 th century mechanisms, 21 th century therapies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 1647-52.
9. Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, Lieth E, Tarbell JM, Gardner TW. Vascular permeability in experimental diabetes in associated with reduced endothelial occluding content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in

- retinal endothelial cells. Penn State Retina Research Group. *Diabetes* 1998; 47: 1953-9.
10. Hernández C, Burgos R, Canton A, Garcia-Arumi J, Segura RNI, Sirno R. Vitreous levels of vascular cell adhesion molecule and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy: a case-control study. *Diabetes Care* 2001; 24: 516-21.
 11. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 445-50.
 12. Burgos R, Simó R, Audi L, Mateo C, Mesa J, García-Ramírez M. et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor are not influenced by its serum concentrations in diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1997; 40: 1107-9.
 13. Simpson DA, Murphy GM, Bhaduri T, Gardiner TAQ, Archer DB, Stitt AW. Expression of the VEGF gene family during retinal vaso-obliteration and hypoxia. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 262: 333-40.
 14. Lu M, Kuroki M, Amano S, Tolentino M, Keough K, Kim I, et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J. Clin Invest* 1998; 101: 1219-24.
 15. Cadwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AE, Al-Shabrawey M, Platt DH, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 511-24.
 16. Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin North Am* 2006; 19: 335-44.

17. Gerhardinger C, Brown LF, Roy S, Mizutani M, Zucher CL, Lorenzi M. Expression of vascular endothelial growth factor in the human retina and in nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 1998; 152:1453-62.
18. Hofman P, Van Blijswijk BC, Gaillard PJ, Vrensen GF, Schlingemann RO. Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth factor in the retina; new insights into the pathogenesis of capillary nonperfusion. *Arch ophthalmol* 2001; 119: 861-6.
19. Clermont AC, Aiello LP, Mori F, Aiello LM, Bursell SE. Vascular endothelial growth factor and severity of nonproliferative diabetic retinopathy mediate retinal hemodynamics in vivo: a potential role for vascular endothelial growth factor in the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:433-46.
20. Lu M, Pérez VL, MaN, Miyamoto K, Peng HB, Liao JK, Adamis AP. VEGF increases retinal vascular ICAM-1 expression in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Cis* 1999; 40: 1808-12.
21. Wilkinson-Berka JL, Wraight C, Werther G. The role of growth hormone, insulinlike growth factor and somatostatin in diabetic retinopathy. *Curr Med Chem* 2006; 13: 3307-17.
22. Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER. Insulin-like growth factors studies in diabetics with and without retinopathy. *N Eng J Med* 1983; 309: 527-30.
23. Ashton IK, Dornan TL, Pocok AE, Turner RC, Bron AJ. Plasma somatomedin activity and diabetic retinopathy. *Clin Endocrinology* 1983; 19: 105-10.
24. Burgos R, JMateo C, Cantón A, Herna´ndez C, Mesa J. Simó R. Vitreous levels of IGF-1. IGF binding protein 1, abad IGF binding protein 3 in proliferative diabetic retinopathy; a case-control study. *Diabetes Care* 2000; 23: 80-3.

25. Aiello LP. Molecular mechanisms of growth factor action in diabetic retinopathy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1999; 6: 146-56.
26. Sivalingam A, Kenney JK, Brown GC, Basic fibroblast growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 869-72.
27. Gacka M, Adamiec J, The role of transforming growth factor-beta in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Przegl Lek* 2006; 63: 296-8.
28. Becerra SP. Focus on Molecules: Pigment epithelium-derived factor (PEDF). *Exp Eye Res* 2006; 82: 379-40.
29. Palii SS, Caballero S Jr, Shapito G, Grant MB, Medical treatment of diabetic retinopathy with somatostatin analogues. *Expert Opin Investing Drugs* 2007; 16: 73-82.
30. Wilkinson-Berka JL. Angiotensin and diabetic retinopathy. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 752-65.
31. Aiello LP, Cahill MT, Cavallerano JD. Growth factors and protein kinase C inhibitors as novel therapies for the medical management diabetic retinopathy. *Eye* 2004; 18: 117-25.
32. Smardo FL Jr, Burg MB, García-Pérez A. Kidney aldose reductase gene transcription is osmotically regulated. *Am J Physiol* 1992; 262: C776-C782.
33. Ghahary A, Luo JM, Gong YW, Chakrabarti S, Sima AA, Murphy LJ. Increased renal aldose reductase activity, immunoreactivity, and mRNA in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1989; 38: 1067-71.
34. Shimizu H, Ohtani KI, Tsuchiya T, Sato N, Tanaka Y, Takahashi H. et al. Aldose reductase mRNA expression is associated with rapid development of

- diabetic microangiopathy in Japanese Type 2 diabetic (T2DM) patients. *Diabetes Nutr Metab* 2000; 13:75-9.
35. Tomlinson DR, Stevens EJ, Diemel LT. Aldose reductase inhibitors and their potential for the treatment of diabetic complications. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 293-7.
 36. Cameron NE, Cotter MA. Impaired contraction and relaxation in aorta from streptozotocin diabetic rats: role of polyol pathway. *Diabetologia* 1992; 35: 1011-9.
 37. Buzney SM, Franck RN, Varma SD, Tanishima T, Gabbay KH. Aldose reductase in retinal mural cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 392-6.
 38. Hohmán TC, Nishimura C, Robison WG Jr. Aldose reductase and polyol in cultured pericytes of human retinal capillaries. *Exp Eye Res* 1989;48:55-60.
 39. Vinores SA, Campochiaro PA, Williams EH, May EE, Green WR, Sorenson RL. Aldose reductase expression in human diabetic retina and retinal pigment epithelium. *Diabetes* 1988;37:1658-64.
 40. Nishimura C, Hotta Y, Gui T, Seko A, Fujimaki T, et al. The level of erythrocyte aldose reductase is associated with the severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;37:173-7.
 41. Hasegawa G, Obayashi H, Kitamura A, Hashimoto M, Shigeta H, Nakamura N, et al. Increased levels of aldose reductase in peripheral monocuclear cells from type 2 diabetic patients with microangiopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45:9-14.
 42. Hotta N, Kakuta H, Ando F, Sakamoto N. Current progress in clinical trials of aldose reductase inhibitors in Japan. *Exp Eye Res* 1990;50:625-8.

43. Van Gerven JM, Boot JP, Lemkes HH, van Best JA. Effects of aldose reductase inhibition with tolrestat on diabetic retinopathy in a six months double blind trail. *Doc Ophthalmol* 1994;87:355-65.
44. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1234-44.
45. Makino M, Taniko K, Ichikawa K, Okuyama M, Furuta Y, Kato N, et al. Effects of aldose reductase inhibition on the retinal vascular permeability of streptozotocin diabetic rats and VEGF production in cultured human retinal cells. *Diabetes* 2001;50:193.
46. Obrosova IG, Minchenko AG, Vasupuram R, White L, Abatan OI, Kumagai AK, et al. Aldose reductase inhibitor fidarestat prevents retinal oxidative stress and vascular endothelial growth factor overexpression in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes* 2003;52:864-71.
47. Sun W, Oates PJ, Coutcher JB, Gerhardinger C, Lorenzi M. A selective aldose reductase inhibitor of a new structural class prevents or reverses early retinal abnormalities in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 2006; 55: 2757-62.
48. Nerlich AG, Sauer U, Kolm-Litty V, Wagner E, Koch M, Schleicher ED. Expression of glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase in human tissues: evidence for high variability and distinct regulation in diabetes. *Diabetes* 1998;47:170-8.
49. Wu G, Haynes TE, Yan W, Meininger CJ. Presence of glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase for glucosamine-6-phosphate synthesis in endothelial cells: effects of hyperglycaemia and glutamine. *Diabetologia* 2001; 44:196-202.

50. Sayeski PP, Kudlow JE. Glucose metabolism to glucosamine is necessary for glucose stimulation of transforming growth factor-alpha gene transcription. *J Biol Chem* 1996;271:15237-43.
51. Ruggiero D, Lecomte M, Michoud E, Lagarde M, Wiernsperger N. Involvement of cell-cell interactions in the pathogénesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Metab* 1997;23:30-42.
52. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:12222-6.
53. Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Schleicher ED. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1998; 101:160-9.
54. Pfeiffer A, Middelberg-Bisping K, Drewes C, Schatz H. Elevated plasma levels of transforming growth factor-beta 1 in NIDDM. *Diabetes Care* 1996;19:1113-7.
55. Stitt AW, Curtis TM. Advanced glycation and retinal pathology during diabetes. *Pharmacol Rep.* 2005;57:156-68.
56. Ruggiero-López D, Rellier N, Lecomte M, Lagarde M, Wiernsperger N. Growth modulation of retinal microvascular cells by early and advanced glycation products. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;34:135-42.
57. Denis U, Lecomte M, Ruggiero D, Wiernsperger N, Lagarde M. Advanced glycation end-products (AGE) induce apoptosis of cultured bovine retinal pericytes: implication of caspases and DAG/ceramide production. *Diabetes* 2001; 50:A192.

58. Kalfa TA, Gerritsen ME, Carlson EC, Binstock AJ, Tsilibary EC. Altered proliferation of retinal microvascular cells on glycated matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:2358-67.
59. Rellier N, Nuggiero-López D, Lecomte M, Lagarde M, Wiernsperger N. In Vitro and in vivo alterations of enzymatic glycosylation in diabetes. *Life Sci* 1999; 64:1571-83.
60. Yamagishi S, Yamamoto Y, Harada S, Hsu CC, Yamamoto H. Advanced glycosylation end products stimulate the growth but inhibit the prostacyclin-producing ability of endothelial cells through interactions with their receptors. *FEBS Lett* 1996; 384:103-6.
61. Chibber R, Molinatti PA, Kohner EM. Intracellular protein glycation in cultured retinal capillary pericytes and endothelial cells exposed to high-glucose concentration. *Cell Mol Biol* 1999; 45:47-57.
62. Stitt AW, Li YM, Gardiner TA, Bucala R, Archer DB, Vlassara H. Advanced glycation end products (AGE) co-localize with AGE receptors in the retinal vasculature of diabetic and of AGE-infused rats. *Am J Pathol* 1997; 150:523-31.
63. Hammes HP, Alt A, Niwa T, Clausen JT, Bretzel RG, Brownlee M, et al. Differential accumulation of advanced glycation end products in the course of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1999; 42:728-36.
64. Stitt AW, Bhaduri T, McMullen CB, Gardiner TA, Archer DB. Advanced glycation end products induce blood-retinal barrier dysfunction in normoglycemic rats. *Mol Cell Biol Res Commun* 2000; 3:380-8.
65. Aso Y, Inukai T, Tayama K, Takemura Y. Serum concentrations of advanced glycation end products are associated with the development of atherosclerosis as

- well as diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2000;37:87-92.
- ^{66.} Hammes HP, Brownlee M, Lin J, Schleicher E, Bretzel RG. Diabetic retinopathy risk correlates with intracellular concentrations of the glycoxidation product Nepsilon (carboxymethyl) lysine independently of glycohaemoglobin concentrations. *Diabetologia* 1999; 42:603-7.
- ^{67.} Sato E, Mori F, Igarashi S, Abiko T, Takeda M, Ishiko S, et al. Corneal advanced glycation end products increase in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2001;24:479-82.
- ^{68.} Okamoto T, Tanaka S, Stan AC, Koike T, Kase M, Maita Z. Advanced glycation end products induce angiogenesis in vivo. *Microvasc Res* 2002; 63:186-95.
- ^{69.} Shoji T, Koyama H, Morioka T, Tanaka S, Kizu A, Motoyama K, et al. Receptor for advanced glycation end products is involved in impaired angiogenic response in diabetes. *Diabetes* 2006; 55:2245-55.
- ^{70.} Hammes HP, Strodtter D, Weiss A, Bretzel RG, Federlin K, Brownlee M. Secondary intervention with aminoguanidine retards the progression of diabetic retinopathy in the rat model. *Diabetologia* 1995;38:656-60.
- ^{71.} Bolton WK, Cattran DC, Williams ME, Adler SG, Appel GB, Cartwright K, et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2004;24:32-40.
- ^{72.} Voziyan PA, Metz TO, Baynes JW, Hudson BG. A post-Amadori inhibitor pyridoxamine also inhibits chemical modification of proteins by scavenging carbonyl intermediates of carbohydrate and lipid degradation. *J Biol Chem* 2002;277:3397-403.

73. Stitt A, Gardiner TA, Alderson NL, Canning P, Frizzell N, Dufy N, et al. The novel advanced glycation end product (AGE) inhibitor pyridoxamine prevents retinal vascular death during retinopathy. *Diabetes* 2002;51:2826-32.
74. Koya D, King GL. Protein Kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998;47:859-66.
75. Kowluru RA. Diabetes-induced elevations in retinal oxidative stress, protein kinase C and nitric oxide are interrelated. *Acta Diabetol* 2001;38:179-85.
76. Xia P, Kramer RM, King GL. Identification of the mechanism for the inhibition of Na^+ , K^+ -adenosine triphosphatase by hyperglycemia involving activation of protein kinase C and cytosolic phospholipase A2. *J Clin Invest* 1995;96:733-40.
77. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997; 46:1473-80.
78. Park JY, Takahara N, Gabriele A, Chou E, Naruse K, Suzuma K, et al. Induction of endothelin-1 expression by glucose: an effect of protein kinase C activation. *Diabetes* 2000; 49:1239-48.
79. Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000;49:1939-45.
80. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Tagaki C, Xia P, Clermont A, et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 1996;272:728-31.

81. PKC-DRS2 Group; Aiello LP, Davies MD, Girach A, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:2221-30.
82. Campochiao PA; C99-PKC412-003 StudyGroup. Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC412. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 922-31.
83. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54:1615-25.
84. Ceriello A. Controlling oxidative stress as a novel molecular approach to protecting the vascular wall in diabetes. *Curr Opin Lipiddol* 2006;17:510-8.
85. Wolff SP, Dean RT. Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of autoxidative glycosylation in diabetes. *Biochem J* 1987; 245:243-50.
86. Gopaul NK, Anggard EE, Mallet AI, Betteridge DJ, Wolff SP, and Nourooz-Zadeh J. Plasma 8-epi-PGF2 alpha levels are elevated in individuals with non-insulin dependent diabetes mellitus. *FEBS lett* 1995;368:225-9.
87. Aydin A, Orhan H, Sayal A, Ozata M, Sahin G, Isimer A. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. *Clin Biochem* 2001;34:65-70.
88. Jennings PE, Jones AF, Florkowski CM, Lunec J, Barnett AH. Increased diene conjugates in diabetic subjects with microangiopathy. *Diabetic Med* 1987; 4:452-6.
89. Kowlutu RA, Kern TS, Engerman RL, Armstrong D. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or experimental galactosemia. III. Effects of antioxidants. *Diabetes* 1996;45:233-7.

- ⁹⁰. Obrosova IG, Gathallah L, Green DA. Early changes in lipid peroxidation and antioxidative defense in diabetic rat retina: Effect of DL- α -lipoic acid. *Eur J Pharmacol* 2000; 398:139-46.
- ⁹¹. Altomare E, Grattagliano I, Vendemaile G, Miceli-Ferrari T, Signorile A, Cardia L. Oxidative protein damage in human diabetic eye: evidence of a retinal participation. *Eur J Clin Invest* 1997;27:141-7.
- ⁹². Grattagliano I, Vendemaile G, Boscia F, Micelli-Ferrari T, Cardia L, Altomar E. Oxidative retinal products and ocular damage in diabetic patients. *Free Radic Biol Med* 1998;25:369-72.
- ⁹³. Verdejo C, Marco P, Renau-Piqueras J, Pinazo-Duran MD. Lipid peroxidation in proliferative vitreoretinopathies. *Eye* 1999;13:183-8.
- ⁹⁴. Gurler B, Vural H, Yilmaz N, Oguz H, Satici A, Aksoy N. The role of oxidative stress in diabetic retinopathy. *Eye* 2000;14:730-5.
- ⁹⁵. Ceriello A, Bortolotti N, Falletti E, Taboga C, Tonutti L, Crescentini A, et al. Total radical-trapping antioxidant parameter in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997;20:194-7.
- ⁹⁶. Seghrouchni I, Draï J, Bannier E, Rivière J, Calmard P, García I, et al. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clinica Chimica Acta* 2002;321:89-96.
- ⁹⁷. Rema M, Mohan V, Blaskar A, Shanmugasundaram KR. Does oxidant stress play a role in diabetic retinopathy? *Indian J. Ophthalmol* 1955; 43:17-21.
- ⁹⁸. Arai K, Iizuka S, Tada Y, Oikawa K, Taniguchi N. Increase in the glycosylated form of erythrocyte Cu-Zn-superoxide dismutase in diabetes and close association of the nonenzymatic glycosylation with the enzyme activity. *Biochim Biophys Acta* 1987; 924:292-6.

99. Baldwin JS, Lee L, Leung TK, Muruganandam A, Matus B. Identification of the site of non-enzymatic glycation of glutathione peroxidase: rationalization of the glycation-related catalytic alterations on the basis of three-dimensional protein structure. *Biochim Biophys Acta* 1995;1247:60-4.
100. Yan H, Hardind JJ. Glycation-induced inactivation and loss of antigenicity of catalase and superoxide dismutase. *Biochem J* 1997; 328:599-605.
101. Blakytyn R, Harding JJ Glycation (non-enzymic glycosylation) inactivates glutathione reductase. *Biochem J* 1992;288:303-7.
102. Al-Abrash AS, Al-Quobaili FA, and Al-Akhras GN. Catalase evaluation in different human diseases associated with oxidative stress. *Saudi Med J* 2000; 21:826-30.
103. Sechi LA, Ceriello A, Griffin CA, Catena C, Amstad P, Schambelan M, et al. Renal antioxidant enzyme mRNA levels are increased in rats with experimental diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40:23-9.
104. Ceriello A, Dello RP, Amstad P, Cerutti P. High glucosa induces antioxidant enzymes in human endothelial cells in culture. Evidence linking hyperglycemia and oxidative stress. *Diabetes* 1996; 45:471-7.
105. Kowluru RA, Kern TS, Engerman RL. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or experimental galactosemia. IV. Antioxidant defense system. *Free Radic Biol Med* 1997; 22:587-92.
106. Li W, Yanoff M, Jian B, He Z. Altered mRNA levels of antioxidant enzymes in preapoptotic enzymes from human diabetic retinas. *Cell Mol Biol* 1999;45:59-66.
107. Ansari NH, Zhang W, Fulep E, Mansour A. Prevention of pericyte loss by trolox in diabetic rat retina. *J Toxicol Environ Health A* 1998;54:467-75.

- ^{108.} Kocak G, Aktan F, Canbolat O, Ozogul C, Elberg S, Yildizoglu-Ari N, and The ADIC Study group. Antioxidantes in Diabetes-Induced Complications Alpha-lipoic acid treatment ameliorates metabolic parameters, blood pressure, vascular reactivity and morphology of vessels already damaged by streptozotocin-diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2000;13:308-18.
- ^{109.} Obrosova IG, Minchenko AG, Marinescu V, Fathallah L, Kennedy A, Stockert CM, et al. Antioxidants attenuate early up regulation of retinal vascular endothelial growth factor in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 2001; 44:1102-10.
- ^{110.} Kowluru RA, Tang J, Kern TS. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia. VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy. *Diabetes* 2001;50:1938-42.
- ^{111.} Yatoh S, Mizutani M, Yokoo T, Kozawa T, Sone H, Toyoshima H, et al. Antioxidants and an inhibitor of advanced glycation ameliorate death of retinal microvascular cells in diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22:38-45.
- ^{112.} García-Medina JJ. Estado oxidativo-metabólico y afectación retiniana en Diabetes Mellitas e Hipertensión arterial. Seguimiento a cinco años. Tesis Doctoral. Dirigida por Pinazo-Durán MD. 2005. Universidad de Valencia.
- ^{113.} Ting HH, Timimi FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non insulindependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1996; 97:22-8.
- ^{114.} Kunisaki M, Bursell S-E, Clermont AC, Ishii H, Ballas LM, Jirousek MR, et al. Vitamin E treatment prevents diabetes-induced abnormality in retinal blood

- flow via the diacylglycerol-protein kinase C pathway. *Am J Physiol* 1995; 269:239-46.
- ^{115.} Keegan A, Walbanck H, Cotter MA, Cameron NE. Chronic vitamin E treatment prevents defective endothelium-dependent relaxation in diabetic rat aorta. *Diabetologia* 1995;38:1475-8.
- ^{116.} Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 1999;2:1245-52.
- ^{117.} Speicher MA, Danis RP, Criswell M and Pratt L. Pharmacologic therapy for diabetic retinopathy. *Expert Opin Emerging drugs* 2003; 8:239-50.
- ^{118.} Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report 7. A Modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol vis Sci* 1981; 21:210-26.
- ^{119.} Lubec G, Pollak A. Reduced susceptibility of nonenzymatically glycosylated glomerular basement membranes to proteases. Is thickening of diabetic glomerular basement membranes due to reduced proteolytic degradation? *Renal Physiol* 1980; 3:4-8.
- ^{120.} Klein E, Meuer SM, Moss SE, Klein BEK. The relationship of retinal microaneurysm counts to the 4-year progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:1780-1785.
- ^{121.} Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. Prevalence of diabetes mellitus in southern Wisconsin. *Am J Epidemiol* 1984; 119:54-61.
- ^{122.} Kohner EM, Dollery CT. The rate of formation and disappearance of microaneurysms in diabetic retinopathy. *Eur J Clin Invest* 1970; 1:167.

123. Bresnick GH. Diabetic retinopathy. In: Peyman GA, Sanders DR, Goldberg MF (eds). Principles and practice of ophthalmology. Philadelphia: WD Saunders, 1977.
124. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report 6. Design, methods, and baseline results. Invest Ophthalmol Vis Sci 1981; 21:149-209.
125. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, and aldose reductase inhibitor in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1990; 108:1234-1244.
126. The Damad Study Groupe. Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy: a multicenter randomized controlled clinical trial. Diabetes 1989; 38:491-498.
127. TIMAd Study Group. Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative retinopathy. Arch Ophthalmol 1990; 103:1577-1583.
128. Sigurdsson R, Beggs IS. Organised macular plaques in exudative diabetic maculopathy. Br J Ophthalmol 1980; 64:392-397.
129. Bresnick GH, Davis MD, Myers FL, et al. clinicopathologic correlations in diabetic retinopathy. II. Clinical and histologic appearances of retinal capillary microaneurysms. Arch Ophthalmol 1977; 95: 1215-1220.
130. Rand LL, Prud'homme GJ, Ederer F, et al. Factors influencing the development of visual loss in advanced diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Study (DRS) Report n° 10. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985; 26:983-91.
131. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs. An extension of the modified Airlie House Classification. ETDRS Report n° 10. Ophthalmology 1991; 98:786-806.

132. Chu HH, Zang CF, Wang YQ, et al. Clinical observation of diabetic retinopathy. A clinical report of 561 cases. Chinese Journal of Medicine (English edition:abstract) 1980; 93:569.
133. Chu HH, et al. Clinical observation of diabetic retinopathy. Chinese Journal of Medicine (English edition: abstract) 1980; 93:569.
134. Sleightholm MA, Aldington SJ, Arnold J, Kohner EM. Diabetic retinopathy. II. Assessment of severity and progression fluorescein angiograms. J. Diabetic Complication 1988; 2:117-120.
135. Klein BEK, Dabid MD, Segal P, et al. Diabetic retinopathy. Assessment of severity and progression. Ophthalmology 1984; 91:10-17.
136. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. ETDRS Report n° 12. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. Ophthalmology 1991; 98:823-833.
137. David MD, Norten EWD, Nyers FL. The Airlie classification of diabetic retinopathy. In: Goldberg MF, Fine SL (eds). Symposium on the treatment of diabetic retinopathy. Washington DC: Public Health Service Publication n° 1840. Us Government Printing Office, 1969.
138. Muraoka K, Shimizu K, Intraretinal neovascularization in diabetic retinopathy. Ophthalmology 1984; 93:1440-1446.
139. David MD. Vitreous contraction in proliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1965; 74:741-751.
140. Patz A, Fine SL, Observations in diabetic macular edema. In: Symposium on retinal diseases. St Louis: CV Mosby, 1979; pp 101-115.

- ^{141.} DeVenecia G, Davis M, Engerman R. Clinopathologic correlations in diabetic retinopathy. I. Histology and fluorescein angiography of microaneurisms. Arch Ophthalmol 1976; 94:1766-1773. 20. ETDRS 10 20L.
- ^{142.} Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of Diabetic Retinopathy Study findings. Ophthalmology 1978;85:82-106.
- ^{143.} Wolfensberger TJ. The historical discovery of macular edema. Doc. Ophthalmol 1999; 97; 207-16.
- ^{144.} Noyes HD. Retinitis in glycosuria. Transactions American Ophthalmological Society 1869; 4: 71-75.
- ^{145.} Nettleship G. On oedema or cystic disease of the retina. Ophth Hosp Rep 1872; 7:343-350.
- ^{146.} Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med 1994; 331: 1480-7.
- ^{147.} Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. Diabetes 1997; 46: 1473-80.
- ^{148.} Aiello LP. Vascular endothelial growth factor. 20 th-century mechanisms, 21 st century therapies. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997; 38: 1647-52.
- ^{149.} Aiello LP. The potential role of PKC beta in diabetic retinopathy and macular edema. Surv Ophthalmol 2002; 47 Suppl 2: S263-9.
- ^{150.} Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, Lieth E, Tarbell JM, Gardner TW. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial

- occluding content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. Penn State Retina Research Group. *Diabetes* 1998; 47: 1953-9.
- ^{151.} McMeel JW, Trempe CL, Franks EB. Diabetic maculopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977; 83: OP476-87.
- ^{152.} Moss SE, Klein R, Klein BE. The incidence of vision loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1988; 95: 1340-8.
- ^{153.} Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy.IV.Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91: 1464-74.
- ^{154.} Klein R, Klein BE, Moss SE, Linton KL. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1992; 99: 58-62.
- ^{155.} Mitchell P, Smith W, Wang JJ, Attebo K. Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998; 105: 406-11.
- ^{156.} Gonzalez Villalpando ME, Gonzalez Villalpango C, Arredondo Peres B, Stern MP. Diabetic retinopathy in Mexico. Prevalence and clinical characteristics. *Arch Med Res* 1994; 25: 355-60.
- ^{157.} Broadbent DM, Scott JA, Vora JP, Harding SP. Prevalence of diabetic eye disease in an inner city population; the Liverpool Diabetic Eye Study. *Eye* 1999; 13(Pt 2): 160-5.
- ^{158.} Leske MC, Wu SY, Hyrman L, et al. Diabetic retinopathy in a blanc population: the Barbados Eye Study. *Ophthalmology* 1999; 106: 1893-9.

- ¹⁵⁹. Mitchell P. Development and progression of diabetic eye disease in Newcastle (1977-1984): rates and risk factors. *Aust N Z J Ophthalmol* 1985; 13: 39-44.
- ¹⁶⁰. Klein E, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macula edema. *Ophthalmology* 1989; 96: 1501-10.
- ¹⁶¹. Gonzalez-Villalpando C, Gonzalez-Villalpando ME, Rivera Martinez D, Stern MP. (Incidence and progression of diabetic retinopathy in low income population of Mexico City). *Rev invest Clin* 1999; 51: 141-50.
- ¹⁶². Stefansson E, Bek T, Porta M, Larsen N, Kristinsson JK, Agardh E. Screening and prevention of diabetic blindness. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 374-85.
- ¹⁶³. Leske MC, Wu SY, Henniss A, Nemesure B, Hyman L, Schachat A. Incidence of diabetic retinopathy in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2003; 110: 941-7.
- ¹⁶⁴. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy; XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102: 7-16.
- ¹⁶⁵. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy; XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998; 105: 1801-15.
- ¹⁶⁶. Esmann V, Lundbaek K, Madsen PH. Types of Exudates in Diabetic Retinopathy. *Acta Med Scand* 1963; 174: 375-84.
- ¹⁶⁷. Brown GC, Ridley M, Haas D, Lucier AC, Sarin LK. Lipemic diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984; 91: 1490-5.

- ^{168.} Dodson PM, Gibson JM. Long-term follow-up of and underlying medical conditions in patients with diabetic exudative maculopathy. *Eye* 1991; 5 (Pt 6): 699-703.
- ^{169.} Miccoli R, Odello G, Giampietro O, et al. Circulating lipid levels and severity of diabetic retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Ophthalmic Res* 1987; 19: 52-6.
- ^{170.} Klein BE, Klein R, Moss SE. Is serum cholesterol associated with progression of diabetic retinopathy or macular edema in persons with younger-onset diabetes of long duration? *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 652-4.
- ^{171.} Chew EY, Klein ML, Ferris FL, 3rd, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1079-84.
- ^{172.} Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991; 98: 1261-5.
- ^{173.} Yanoff M. Ocular Pathology of Diabetes Mellitus. *American Journal Ophthalmology* 1969; 67: 21-38.
- ^{174.} Takagi H, Otani A, Kiryu J, Ogura Y. New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999; 106: 249-56; discussion 256-7.
- ^{175.} Kristinsson JK, Gottfredsdottir MS, Stefansson E. Retinal vessel dilatation and elongation precedes diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 274-8.
- ^{176.} Cunha-Vaz JG, Shakib M, Ashton N. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. I. On the existence, development, and site of a blood-retinal barrier. *Br. J Ophthalmol* 1966; 50: 441-53.

- ^{177.} Gardner TW; Antonetti DA, Barber AJ, Lieth E, Tarbell JA. The molecular structure and function of the inner blood-retinal barrier. Penn State Reina Research Group. *Doc Ophthalmol* 1999; 97: 229-37.
- ^{178.} Gardner TW. Histamine, ZO-1 and increased blood-retinal barrier permeability in diabetic retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1995; 93: 583-621.
- ^{179.} Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 2002; 47 Suppl 2; S253-62.
- ^{180.} Stone J, Dreher Z. Relationship between astrocytes, ganglion cells and vasculature of the retina. *J Comp Neurol* 1987; 255: 35-49.
- ^{181.} The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
- ^{182.} Moore TC, Moore JE, Kaji Y, et al. The role of advanced glycation end products in retinal microvascular leukostasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4457-64.
- ^{183.} Stitt AW, Bhaduri T, McMullen CB, Gardiner TA, Archer DB. Advanced glycation end products induce blood-retinal barrier dysfunction in normoglycemic rats. *Mol Cell Biol Res Commun* 2000; 3:380-8.
- ^{184.} Amin RH, Franck RN, Kennedy A, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW. Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 36-47.

- ^{185.} Collins PD, Connolly DT, Williams TJ. Characterization of the increase in vascular permeability induced by vascular permeability factor in vivo. *BR J Pharmacol* 1993; 109: 195-9.
- ^{186.} Senger DR, Connolly DT, Van de Water L, Feder J, Dvorak HF. Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res* 1990; 50: 1774-8.
- ^{187.} Del Machio A, Zanetti A, Corada M. et al. Polymorpho-nuclear leukocyte adhesion triggers the disorganization of endothelial cell-to-cell adherens junctions. *J. Cell Biol* 1996; 135: 497-510.
- ^{188.} Bolton SJ, Anthony DC, Perry VH. Loss of the tight junction proteins occluding and zonula occludens-1 from cerebral vascular endothelium during neutrophil-induced blood-brain barrier breakdown in vivo. *Neuroscience* 1998; 86: 1245-57.
- ^{189.} Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 10836-41.
- ^{190.} Miyamoto K, Ogura Y. Pathogenetic potential of leukocytes in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 1999; 14;233-9.
- ^{191.} Barouch FC, Miyamoto K, Allport JR, et al. Integrin-mediated neutrophil adhesion and retinal leukostasis in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1153-9.
- ^{192.} Lu M, Pere VL, Ma N, et al. VEGF increases retinal vascular ICAM-1 expression in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1808-12.

193. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Am J Pathol* 2000; 156: 1733-9.
194. Qaum T, Xu Q, Jousseaume AM, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 41: 2408-13.
195. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2155-62.
196. Takahashi K, Saishin Y, Silva RL, et al. Intraocular expression of endostatin reduces VEGF-induced retinal vascular permeability, neovascularization, and retinal detachment. *Faseb J* 2003; 896-8.
197. Jousseaume AM, Poulaki V, Tsujikawa A, et al. Suppression of diabetic retinopathy with angiopoietin-1. *Am J Pathol* 2002; 160: 1683-93.
198. Bresnack GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986; 93: 989-97.
199. Bresnack GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90: 1301-17.
200. Perkovich BT, Meyers SM. Systemic factors affecting diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1988; 105:211-2.
201. Berman DH, Friedman EA. Partial absorption of hard exudates in patients with diabetic end-stage renal disease and severe anemia after treatment with erythropoietin. *Retina* 1994; 14: 1-5.
202. Janknecht P, Schumann M, Hansen LL. Reduction of retinal exudates in diabetic retinopathy after heparin-induced extracorporeal LDL-precipitation (HELP). A case report. *Eur J Ophthalmol* 1996; 6: 340-2.

203. Toussaint D, Cogan DG, Kuwaraba T. Extravascular lesions of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1962; 67: 42-7.
204. Ferris F, 3 rd. Patz A. Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984; 28 Suppl: 452-61.
205. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796-806.
206. Wilkinson CP, Ferris FL, 3 rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-82.
207. Kinyoun J, Barton F, Fisher M, Hubbard L, Aiello L, Ferris F, 3 rd. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography-Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmology* 1989; 96: 746-50; discussion 750-1.
208. Shahidi M, Ogura Y, Blair NP, Rusin MM, Zeimer R, Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1115-9.
209. Pires I, Bernardes RC, Lobo CL, Soares MA, Cunha-Vaz JG. Retinal thickness in eyes with mild nonproliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison of measurements obtained by retinal thickness analysis and optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1301-6.
210. Lobo CL, Bernardes RC, Cunha-Vaz JG. Alterations of the blood-retinal barrier and retinal thickness in preclinical retinopathy in subjects with type 2 diabetes. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1364-9.

- ^{211.} Nussenblatt RB, Kaufman SC, Palestine AG, David MD Ferris FL, 3 rd. Macular thickening and visual acuity. Measurement in patients with cystoid macular edema. *Ophthalmology* 1987; 94: 1134-9.
- ^{212.} Browning DJ. Potential pitfalls from variable optical coherence tomograph displays in managing diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 555-7.
- ^{213.} Brancato R. Optical coherence tomography (OCT) in macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999; 97: 337-9.
- ^{214.} Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1019-29.
- ^{215.} Otani T, Kishi S. Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 487-94.
- ^{216.} Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 44-9.
- ^{217.} Asrani S, Zeimer R, Goldberg MF, Zou S. Application of rapid scanning retinal thickness analysis in retinal diseases. *Ophthalmology* 1997; 104: 1145-51.
- ^{218.} Zeimer R, Shahidi M, Mori M, Zou S, Asrani S, A new method for rapid mapping of the retinal thickness at the posterior pole. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 1994-2001.
- ^{219.} Hudson C, Flanagan JG, Turner GS; McLeod D, Scanning laser tomography Z profile signal width as an objective index of macular retinal thickening. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 121-30.

220. Tong L, Ang A, Vernon SA, et al. Sensitivity and specificity of a new scoring system for diabetic macular oedema detection using a confocal laser imaging system. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 34-9.
221. Zambarakji HJ, Evans JE, Amoaku WM, Vernon SA. Reproducibility of volumetric measurements of normal maculae with the Heidelberg retina tomography. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 884-91.
222. Zambarakji HJ, Vernbon SA, Spencer AF, Amoaku WM. Reproducibility of volumetric macular measurements in diabetic patients with the Heidelberg Retina Tomograph. *Doc Ophthalmol* 1999; 97: 349-60.
223. Zambarakji HJ, Butler TK, Vernon SA. Assessment of the Heildelberg Retina Tomograph in the detection of sight-threatening diabetic maculopathy. *Eye* 1999; 13 (Pt 2): 136-44.
224. Zambarakji HJ, Amoaku WM, Vernon SA. Volumetric analysis of early macular edema with the Heidelberg Retina Tomograph in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1998; 105: 1051-9.
225. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998; 105: 360-70.
226. Diabetic Retinopathy Study Research Group. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Report Number 7. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21: 210-26.
227. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS Report Numer 10. *Ophthalmology* 1991; 98: 786-806.

228. Verdaguer TJ. Screening para retinopatía diabética en latino América. Resultados. Rev Soc Brasil Retina Vítreo 2001; 4: 14-5.
229. Nacional Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines: management of diabetic retinopathy. Canberra: NHMRC, 1997.
230. Adlington SJ, Kohner EM, Meuer S, Klein R, Sjolie. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetologia 1993; 38: 437-444.
231. Leske MC, Suh-Yuh WU, MA, Hyman L, Xiaowei Li, Hennis A, Connell AMS, Schachat AP. Diabetic retinopathy in a black population. The Barbados Eye Study. Ophthalmology 1999; 106: 1893-1899.
232. Wilkinson CP, Ferris F, Klein R, Lee P, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer TJ. Proposed International Severity Scales. Ophthalmology 2003; 110: 1667-1682.
233. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy ETDRS Report Number 9. Ophthalmology 1991; 98: 766-85.
234. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age of diagnosis is 30 years or more. Arch Ophthalmol 1989; 107: 237-43.
235. Klein R, Klein BEK, Neider MW. Diabetic retinopathy as detected using ophthalmoscopy, a nonmydriatic camera and a standard fundus camera. Ophthalmology 1985; 92: 482-91.

- ^{236.} Kinyoun J, Barton F, Fisher M. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography. Early treatment diabetic retinopathy study. Report number 5. *Ophthalmology* 1989;6:746-51.
- ^{237.} Moss S, Klein R, Kessler D, Richie KA. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985;92:62-7.
- ^{238.} Rand L, Davis MD, Hubbard LD. Color photography 8cs fluorescein angiography in the detection of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol* 1987;67:1344-51.
- ^{239.} Kalm H, Egersten R, Blohme G, Non stereo fundus photography as a screening procedure for diabetic retinopathy among patients with type II diabetes. Compared with 60 D enhanced slit-lamp examination. *Acta Ophthalmol* 1989;67:546-63.
- ^{240.} Caird F, Pirie A, Ramsell TG. *Diabetes and the eye*. Oxford and Edinburg, Blakwell Scientific Publications 1969.
- ^{241.} Fukuda M. Prognosis of diabetic retinopathy. *Acta societatis ophthalmologiae Japonicae* 1972;76:184-93.
- ^{242.} Pirat J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947-1973. *Diabetes Care* 1978;1:252-63.
- ^{243.} West K, Erdreich LJ, Storber JA. A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes. *Diabetes* 1980;29:501-8.
- ^{244.} Palmberg P, Smith M, Waltman S, Krupin T. The natural history of retinopathy in insulin dependent juvenile onset diabetes of short duration. *Ophthalmology* 1981; 88:613-8.

- ^{245.} Lestradet H, Papoz L, Hellouin De Menibus C. Long-term study of mortality and vascular complications in juvenile onset diabetes. *Diabetes* 1981;30:175-9.
- ^{246.} Frank R, Hoffman WH, PodgorMJ. Retinopathy in juvenile onset diabetes of short duration. *Ophthalmology* 1980;87:1-9.
- ^{247.} Pastor Jimeno J, Eder Labaiburu F, Terkawwi Y. El diabético de alto riesgo. Estudio epidemiológico de la microangiopatía retiniana en 500 diabéticos. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1980;40:103-14.
- ^{248.} Barahona JM, Alió JL. Epidemiología y prevención de la ceguera por diabetes mellitus en nuestro medio. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1985;48:27-46.
- ^{249.} Nilsson SE, Nilsson JE. The Kristianstgd survey II. *Acta Scan Suppl* 1967;469:1-42.
- ^{250.} Bennet PH, Rushforth NB, Miller M Lecompte P. Epidemiologic studies of diabetes in the Pima Indians. *Recent Prog Horm Res* 1980;32:333-76.
- ^{251.} Dorf A, Ballantine EJ, Bennet PH, Miller M. Retinopathy in Pima indians. *Diabetes* 1976;25:554-60.
- ^{252.} Leibowitz HM. Framingham eye study. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335-610.
- ^{253.} Klein R, Klein BEK, Moss SE, David MD, DeMetz DL: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527-32.
- ^{254.} Klein R, Klein BEK, Moss SE, David MD, DeMetz DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-2.

- ^{255.} Sjolie AK. Ocular complications of insulin treated diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 1985;63:1-76.
- ^{256.} Jerneld B. Prevalence of diabetic retinopathy. A population study from the Swedish Island of Gotland. *Acta Ophthalmol Suppl* 188.1988.
- ^{257.} Karma A, Gummerus S, Kujansuu E, Pitkajarvi T. Predicting diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 1987;65:136-9.
- ^{258.} McLeod BK, Thompson JR, Rosenthal AR. The prevalence of retinopathy in the insulin requiring diabetic patients of an English country town. *Eye* 1988;2:424-30.
- ^{259.} Fernández-Vigo J, Sánchez Macho J, Díaz Rey A, Barros J, Tome M, Bueno J. *Acta Ophthalmol* 1993;71:22-6.
- ^{260.} Romero Aroca P y cols. Estudio de prevalencia de retinopatía diabética en la población del Baix Camp (Tarragona). *Arch Soc Esp Oftalmol* 1996;71:261-8.
- ^{261.} Morato Griera J, Franch Nadal J, Carrillo Muñoz R, Via Vidal M, Herrera Ruiz A, Valerio Sallent LL. Cronología de las complicaciones en la diabetes del adulto. *El estudio Raval Sud An Med Intern* 1995;12:431-7.
- ^{262.} Flores Vicedo CM, Castellanos Mateos, Piñero Bustamante A. Retinopatía diabética. Situación en nuestra área hospitalaria. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1996;71:65-72.
- ^{263.} Goldaracena MB, Escudero JM, Arrondo A, Villarrubia A, Aramendia B, Iturralde R. Prevalencia de retinopatía diabética en una población diabética registrada en atención primaria. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1988;73:263-26.
- ^{264.} Fernández Perinaes F.J. Estudio comparativo de la Prevalencia del Glaucoma e Hipertensión Ocular en la población diabética de la Comarca de Barros. Universidad de Extremadura. 1995. Tesis doctoralis.

- ^{265.} Santos Bueso E, Macarro Merino T, Garrote Florencio J, Fernández-Vigo J. Prevalencia de retinopatía diabética en el Centro de Salud de Torrejoncillos. *Avances en Diabetol* 2002;18:203-7.
- ^{266.} Marcuello C. Prevalencia de la Retinopatía Diabética en la ciudad de Zaragoza mediante cámara de retina no midriática. Zaragoza: Universidad de Zaragoza. 2004.142 pp. Thesis doctoralis.
- ^{267.} Sjolie AK, Stephenson J, Aldington S, Kohner E, Janka H, Stevens L, Fuller J. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Ophthalmology* 1997;104:252-60.
- ^{268.} Fong DS, Ferris III FL, Davis MD, Chew EY, and for the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study; ETDRS report no, 24. *Am J Ophthalmol* 1999; 127:137-41.
- ^{269.} Cunha-Vaz J. Diabetic macular oedema. *Eur J Ophthalmol* 1998; 8:127-30.
- ^{270.} Coscas G, Gaudric A. Natural course of nonaphakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984;28(suppl):471-84.
- ^{271.} Massin-Korobelnick P, Gaudrin A, Coscas G. Spontaneous evolution and treatment of diabetic cystoid macular edema. *Graefes Arch Ophthalmol* 1994;232:279-89.
- ^{272.} Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic macular retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-85.
- ^{273.} Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:301-1317.

274. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, David M, Dills D, Kampic A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT, representing the Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-82.
275. Otan T, Kishi S, Maruyana Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999;127:688-93.
276. Flores CM, Castellanos, Piñero A. RD, situación de nuestra área hospitalaria. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1996; 71:65-72.
277. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic retinopathy. XIV. Ten year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217-28.
278. Romero P, Calviño O, del Castillo D. Estudio epidemiológico de RD, en un área básica de salud. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75:147-52.
279. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, et al. Clinically significant macular edema in type 1 diabetes. Incidence and risk factors. *Ophthalmology* 1995;102:1170-6.
280. Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A. Association between the short-term natural history of diabetic macular oedema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1997;104:473-8.
281. Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, Mendez I Risk factors for diffuse and focal macular edema. *Diabetes Complications* 2004; 18:211-5.
282. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye* 2004;18:963-83.

283. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the diabetes control and complications trial. *Ophthalmology* 1995;102:647-61.
284. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:36-51.
285. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
286. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-86.
287. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1875-81.
288. Klein BE, Klein R, Moss SE, Palta M. A cohort study of the relationship of diabetic retinopathy to blood pressure. *Arch Ophthalmol* 1995;113:601-6.
289. Klein R, Klein BEK, Moss SE, David MD, Demets KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: IV. Diabetic macular edema: *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
290. Fuller JH. Hypertension and diabetes: Epidemiologic aspects as a guide to management. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:S63-S66.
291. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes; UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-18.

- ^{292.} Kofoed-Enevoldsen A, Jensen T, Borch-Johnsen K, et al. Incidence of retinopathy in type 1 diabetes: association with clinical nephropathy. *J Diabet Complicationes* 1987;1:96-9.
- ^{293.} Klein R, Moss SE, Klein BEK. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 1993;100:1140-6.
- ^{294.} Fuller JH. Hypertension and diabetes: Epidemiologic aspects as a guide to management. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:S63-S66.
- ^{295.} Klein R, Klein BEK, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1875-91.
- ^{296.} Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105:1801-15.
- ^{297.} Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudates. *Ophthalmology* 1991;98:1261-5.
- ^{298.} Fong DS, Segal PP, Myers F, Ferris FL, Hubbard LD, Davis MD. Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS Report 23. *Arch Ophthalmol* 1997;115:873-7.
- ^{299.} Gordon B, Chang S, Kavanagh M, Berrocal M, Yannuzzi L, Robertson C, Drexler A. The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991;112:385-91.
- ^{300.} Takagi H, Otani A, Kiryu J, Ogara. New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999;106:249-57.

- ^{301.} Fong DS. Discussion of Takagi H, Otani A, Kiryu J, Ogara. New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999;106:257-8.
- ^{302.} Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmol* 1992;99:753-9.
- ^{303.} Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000;20:126-33.
- ^{304.} Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Resolution of diabetic cystoid macular edema associated with spontaneous vitreofoveal separation. *Am J Ophthalmol* 135:116-8.
- ^{305.} Yamamoto T, Hitani K, Tsukahara I, Yamamoto S, Kawasaki R, Yamashita H, Takeuchi S. Early postoperative retinal thickness changes and complications after vitrectomy for diabetic ocular edema. *Am J Ophthalmol* 2003;135:14-9.
- ^{306.} Van Effenterre G, Guyot-Argenton CL, Guiberteau B, Hany I, Lacotte H. Oedèmes maculaires induits par la contraction de la hyaloïde postérieure. *J fr Ophthalmol* 1993;16:602-10.
- ^{307.} Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW, Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996;121:405-13.
- ^{308.} Massin P, Duguid G, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2003;135:169-77.

- ³⁰⁹. Murata T, Nakagawa K, Klalil A, Ishibashi T, Inomata H, Sueishi K. The relation between expression of vascular endothelial growth factor and breakdown of the blood retinal barrier in diabetic rat retinas. *Lab Invest* 1996;74:89-825.
- ³¹⁰. Stefánson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79:435-40.
- ³¹¹. Mikuzawa A, Okisaka S, Jing LG. Histopathological study on the monkey retina and choroid by diode laser endophotocoagulation. *Nippon Gakkai Zasshi* 1991;95:114-22.
- ³¹². Browning DJ, Zhang Z, Benfield JM, Scott AQ. The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1997;04:466-472.
- ³¹³. Chew EY, Ferris FL, Csaky KG, Murphy RP, Agrón E, Thomson DJS, and GF, Schachat AP. The long term effects of laser treatment in patients with diabetic retinopathy. The ETDRS follow-up study. *Ophthalmology* 2003;10:1683-9.
- ³¹⁴. Meyers SM. Macular edema after scatter laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1980;0:210-216.
- ³¹⁵. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985;5:5-10.
- ³¹⁶. Ferris FL, Podgor MJ, David MD. ETDRS report n° 12. Macular oedema in diabetic retinopathy study patients. *Ophthalmology* 1991;98:823-33.
- ³¹⁷. Lövestam-Adrian M, Agardh E. Photocoagulation of diabetic oedema complications and visual outcome. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:667-71.

- ³¹⁸. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98:823-33.
- ³¹⁹. Ederer F, Hiller R, Taylor HR. Senile lens changes and diabetes in two population studies. *Am J Ophthalmol* 1981;91:381-95.
- ³²⁰. Klein BEK, Klein R, Moss SE. Prevalence of cataracts in a population-based study of persons with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1985;92:1191-6.
- ³²¹. Dowler JG, Hykin PG, Lightman SL, Hamilton AM. Visual acuity following extracapsular cataract extraction in diabetes: a meta-analysis. *Eye* 1995;9:313-7.
- ³²². Pollak A, Dotan S, Oliver M. Course of diabetic retinopathy following cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1991;75:2-8.
- ³²³. Pollak A, Dotan S, Oliver M. Progression of diabetic retinopathy after cataract extraction. *Br J Ophthalmol* 1991;75:547-51.
- ³²⁴. Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG, Gamilton AM. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999;106:663-8.
- ³²⁵. Menchini U, Bandello F, Brancato R, Camesaca F, Galdini M. Cystoid macular oedema after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation in diabetic patients without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1993;77:208-11.
- ³²⁶. Cataract management guideline panel. Management of functional impairment due to cataract in adults. *Ophthalmology* 1993;100(suppl):221S-222S.
- ³²⁷. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Shimizu E, Mimura T, Hori S. Prediction of macular edema exacerbation after phacoemulsification in patients with non proliferative diabetic retinopathy. *J of Cataract and Refract Surg* 2002;28:1355-63.

- ^{328.} ETDRS report n° 11. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. *Ophthalmology* 1991;98:807-22.
- ^{329.} Mansour AM, Schachat A, Bodifor G, Haymond R. Foveal avascular zone in diabetes mellitus. *Retina* 1993;13:125-8.
- ^{330.} Smith R, Lee CM, Charles HC, Farber M, Cunha-Vaz JG. Quantification of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1987;105:218-22.
- ^{331.} Ticho U, Patz A. The role of capillary perfusion in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1973;76:880-6.
- ^{332.} Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Palta M, Groo A, Korth K. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:1286-93.
- ^{333.} Bresnick GH, Engerman R, David MD, De Venecia G, Myers FL. Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otorinol* 1976;81:694-709.
- ^{334.} Yaman Y, Oka Y, Ohnishi Y, Ishibashi T, Inoguchi T. Reflow of obstructed capillaries in the maculae of humans with diabetic retinopathy, observed by fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 1988;72:660-5.
- ^{335.} Javitt JC, Aiello LP, 1996. Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. *Ann. Intern. Med* 124:164-169.
- ^{336.} Laupacis A, Feeny D, Detsky As, Tugwell PX, 1992. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 146:473-481.
- ^{337.} Javitt JC, Canner JK, Sommer A, 1989. Cost effectiveness of current approaches to the control of retinopathy in type 1 diabetics. *Ophthalmology* 96:255-264.

338. Javitt JC, Aiello LP, Bassi LJ, Chiang YP, Canner JK, 1991. Detecting and treating retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus. Savings associated with improved implementation of current guidelines. *Ophthalmology* 98:1565-1574.
339. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Liverpool Diabetic Eye Study, 2003. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet* 361:195-200.
340. Roy MS. Gunkel RD. Pogdor MJ. Color vision defects in early diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1986; 104/2:225-228.
341. Mantyjarvi M. Screening of colour vision defects in diabetic patients. *Acta Ophthalmol* 1987;65/2:178-184.
342. Rockett M, Anderle D, Bessman AN. Blue yellow vision deficits in patients with diabetes. *West J Med* 1987; 146/4:431-433.
343. Sokol S, Moskowitz A, Skarl B, et al. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arh Ophthalmol* 1985; 103:51-4.
344. Ghafour IM, Foulds WS, Allan D, McClure E. Contrast sensitivity in diabetic subjects with and without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1982; 66:492-5.
345. Bresnick Gh. Diabetic retinopathy viewed as a neurosensory disorder. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:989-90.
346. Benson WE, Brown GC, Tasman W. Psychophysical and electrophysiologic abnormalities of diabetic retinopathy. In: *Diabetes and its ocular complications*. Philadelphia: WB Saunders Company 1988.
347. Gjötterberg M. The electroretinogram in diabetic on retinopathy a clinical study and critical survey. *Acta Ophthalmol* 1974; 52: 521-533.

- ^{348.} Speros P, Price J, Oscillatory potentials: history, techniques and potential use in the evaluation of disturbances of retinal circulation. *Sury Ophthalmol* 1981; 25:237-252.
- ^{349.} Bresnick GH, Palta M. Oscillatory potential amplitudes relation to severity of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:929-933.
- ^{350.} Bresnick GH, Palta M. Temporal aspects of the electroretinogram in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:660-664.
- ^{351.} Juen S, Kieselbach GF. Electrophysiological changes in juvenile diabetics without retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108/3:372-375.
- ^{352.} Yonemura D, Kawasaki K. New approaches to ophthalmic electrodiagnosis by retinal oscillatory potentials, drug-induced responses from retinal pigment epithelium and cone potential. *Doc Ophthalmol* 1979; 48:163-222.
- ^{353.} Simonsen SE. The value of the oscillatory potential in selecting juvenile diabetics at risk of developing proliferative retinopathy. *Acta Ophthalmol* 1980; 58:865-878.
- ^{354.} Bresnick G, Korth K, Groo A, Palta M. Electroretinographic OPs predictg progression of diabetic retinopathy.
- ^{355.} Bresnick GH, Palta M. Predicting progression to severe proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:810-814.
- ^{356.} Henckes R. Oscillatory potentials as an indicator of functional change in diabetic retinopathy. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1986; 189/5:372-373.
- ^{357.} Scanlon PH, Malhotra R, Thomas G, Foy C, Kirkpatrick JN, Lewis-Barned N, Harney B, Aldington SJ. The effectiveness of screening for diabetic retinopathy by digital imaging photography and technician ophthalmoscopy. *Diabet Med.* 2003 Jun;20:467-74.

- ³⁵⁸. Newson R, Moate B, Casswell T. Screening for diabetic retinopathy using digital colour photography and fluorescein angiography. *Eye* 2000 Aug;14:579-82.
- ³⁵⁹. Moss SE, Klein R, Kessler SD, Richie KA, Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985; 92:2-67.
- ³⁶⁰. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol* 2002;134:204-13.
- ³⁶¹. Pugh JA, Jacobson JM, Van Heuven WA, Watters JA, Tuley MR, Lairson DR, et al. Screening for diabetic retinopathy; the wide-angle retinal camera. *Diabetes Care* 1993; 16:889-95.
- ³⁶². Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, Clermont AC, Birkmire-Peters D, Aiello L P, et al. The Joslin Vision Network Research Team. Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm. stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2001; 108:572-85.
- ³⁶³. Fransen SR, Leonard-Martin TC, Feuer WJ, Hildebrand PL. Clinical evaluation of patients with diabetic retinopathy; accuracy of the Inoveon diabetic retinopathy-3DT system. *Ophthalmology* 2002; 109:595-601.
- ³⁶⁴. Zeimer R, Zou S, Meeder T, Quinn K, Vitale S. A fundus camera dedicated to the screening of diabetic retinopathy in the primary-care physician's office. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:1581-7.

- ^{365.} Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report n° 7. A modification on the Airlie House classification of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 212:210-226.
- ^{366.} Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie House classification: ET-DRS report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98:786-806.
- ^{367.} Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical Coherence Tomography. *Science* 1991; 254: 1178-81.
- ^{368.} Hee MR, Puliafito CA, Duker JS et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1998; 105(2): 360-70.
- ^{369.} Swanson EA, Izatt JA, Hee MR et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett*. 1993; 18: 1864-6.
- ^{370.} Fujimoto JG, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical and optical biopsy. *Neoplasia*. 2000; 2 (1-1): 9-25.
- ^{371.} Fujimoto JG, Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol*. 2003; 21 (11): 1361-7.
- ^{372.} Fujimoto JG, Hee MR, Huang D et al. Principles of Optical Coherence Tomography in Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases, Shuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG, Slack Incorporated. Thorofare, NJ 2004, 4-19.
- ^{373.} Abengoechea S. Tomografía de coherencia óptica. *Oftalmología práctica*. 2001, 14, 28-44.
- ^{374.} Gupta V, Gupta A et Dogra MR. Atlas of optical coherent tomography of macular diseases. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. New Delhi. India.

- ^{375.} Toth Ca, Narayan DSG, Boppart SA et al. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115: 1425-1428.
- ^{376.} Huang Y, Cideciyan AV, Papastergiou GI et al. Relation of optical coherence tomography to microanatomy in normal and rd chickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1198; 39:2405-2416.
- ^{377.} Chauhan DS. Marshall J. The interpretation of optical coherence tomography images of the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40: 2332-2342.
- ^{378.} Hee MR, Fujimoto JG, Ko T et al. Interpretation of the optical coherence tomography image in *Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases*, Shuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG, Stack Incorporated, Thorofare, NJ, 2004, 21-53.
- ^{379.} Lumbroso B, Brancato R. Guida pratica all'interpretazione dell' 2OCT. *Tomografia ottica a radiazione coerente.* Editore I.N.C, Roma. 2003, 17-19.
- ^{380.} Drexler W. Morgner U. Kartner FX et al. In vivo ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Opt Lett* 1999; 24: 1221-3.
- ^{381.} Drexler W. Morgner U, Ghanta RK, Kartner FX, Schuman JS, Fujimoto JG. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med* 2001 May; 7 (5): 636.
- ^{382.} Drexler W, Sattmann H, Hermann B, Ko TH, Stur M, Unterhuber A, Scholda C, Findl O, Wirtitsch M, Fujimoto JG, Fercher AF. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2003 May; 121(5); 695-706.
- ^{383.} Ko TH, Fujimoto JG, Duker JS, Paunescu LA, Drexler W, Baumal CR, Puliafito CA, Reichel E, Rogers AH, Schuman JS. Comparison of ultrahigh- and

- standard-resolution optical coherence tomography for imaging macular hole pathology and repair. *Ophthalmology*. 2004 Nov; 111 (11): 2033-43.
- ^{384.} Lund-Andersen H. Mechanisms for monitoring changes in retinal status following therapeutic intervention in diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2002; 47 Suppl 2:S270-7.
- ^{385.} Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103: 1796-1806.
- ^{386.} Browning DJ. Potential pitfalls from variable optical coherence tomograph displays in managing diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2003 Sep; 136(3): 555-7.
- ^{387.} Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Herzmark E et al. Rnerve fiver layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996; 103: 1889-1898.
- ^{388.} Baumann M, Gentile RC, Liebman Jm, Ritch R. Reproducibility of retinal thickness measurements in normal eyes using optical coherence tomography. *Ophthlalmic Surg Lasers*. 1998; 29: 280-285.
- ^{389.} Koozekanani D, Roberts C, Katz SE, Herderick EE. Intercesión repeatability of macular thickness measurements with the Humphrey 2000 OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41: 1486-1491.
- ^{390.} Massin P, Vicaut E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2001 Aug; 119 (8): 1135-42.

- ^{391.} Massin P, Erginay A, Haochine B, Mehidi AB, Paques M, Gaudric A, Retinal thickness in healthy and diabetic subjects measured using optical coherence tomography mapping software. *Eur J Ophthalmol*. 2002 Mar-Apr; 12 (2);
- ^{392.} Sanchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ y cols. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43(5): 1588-94.
- ^{393.} Ferris FL III, Patz A. Macular Edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984; 28 (suppl); 452-61.
- ^{394.} Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 12: 1464-74.
- ^{395.} Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991; 10: 1594-02.
- ^{396.} Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1995 Aug; 113(8): 1019-29.
- ^{397.} Yang CS, Cheng CY, Lee FL et al. Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(3): 266-70.
- ^{398.} Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM, O'Marah TL. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004; 11(4): 712-5.
- ^{399.} Otani T, Kishi S. Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* . 2001; 131(1): 50-4.

- ^{400.} Strom C, Sander B, Larsen N, Larsen M, Lund-Andersen H. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Jan; 43 (1): 241-5.
- ^{401.} Frank RN, Schulz L, Abe K, Lezzi R, Temporal variation in diabetic macular edema measured by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004; 111 (2): 211-7.
- ^{402.} Schauding UH, Glaefke C, Scholz F, Richard G. Optical coherence tomography for retinal thickness measurement in diabetic patients without clinically significant macular edema. *Ophthalmic Surg Laser*. 2000; 31(3): 182-6.
- ^{403.} Goebel W, Kretschmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina* 2002; 22(6): 759-67.
- ^{404.} Lattanzio R, Brancato R, Pierro L, Bandello F, Laccher B, Fiore T, Maestranzi G. Macular thickness measured by optical coherence tomography (OCT) in diabetic patients. *Eur J Ophthalmol*. 2002 Nov-Dec; 12(6): 482-7.
- ^{405.} Otani T, Kishi S, Maruyama Y, Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1999 Jun; 127: 688-93.
- ^{406.} Yamamoto S, Yamamoto T, Hayashi M, Takeuchi S, Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001; 239(2): 96-101.
- ^{407.} Panozzo G, Gusson E, Parolini B, Mercanti A. Role of OCT in the diagnosis and follow up of diabetic macular edema. *Semin Ophthalmol*. 2003; 18(2): 74-81.
Review
- ^{408.} Panozzo G, Gusson E, Parolini B, Mercanti A. Role of OCT in the diagnosis and follow up of diabetic macular edema. *Semin Ophthalmol*. 2003; 18(2): 74-81.

409. Panozzo G, Parolini B, Gusson E et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol*. 2004; 19(1-2): 13-20.
410. Otani T, Kishi S. Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am j Ophthallmol*. 2000; 129(4): 487-94.
411. Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol* 2001; 132(3): 369-77.
412. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am j Ophthalmol*. 2001; 131(1): 44-9.
413. Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Resolution of diabetic cystoid macular edema associated with spontaneous vitreofoveal separation. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(1): 116-8.
414. Watanabe M, Oshima Y, Emi K. Optical cross-sectional observation of resolved diabetic macular edema associated with vitreomacular separation. *Am J Ophthalmol* 2000; 129(2): 264-7.
415. Gallemore RP, Jumper JM, McCuen BW 2 nd, Jaffe GJ, Postel EA, Toth CA. Diagnosis of vitreoretinal adhesions in macular disease with optical coherenced tomography. *Retina*. 2000; 20(2): 115-20.
416. Rivellese M, George A, Sulkes D, Reichel E, Puliafito C. Optical coherence tomography after laser photocoagulation for clinically significant macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000; 31(3): 192-7.
417. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Kano T, Ohta S, Tamai M, Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in

- patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology*. 2003; 110(12): 2386-94.
- ^{418.} Gómez-Ulla F, Marticorena J, Fernández M, Rodríguez Cid MJ. Tratamiento del edema macular diabético persistente con triamcinolona intravítrea. En *Antiinflamatorios y antiangiogénicos intraoculares*. Sociedad Española de Oftalmología. Madrid. 2004; 83-92.
- ^{419.} Ciardella AP, Klancnik J, Schihh W, Barile G, Chand S. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular edema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J ophthalmol* 2004; 88:1131-36.
- ^{420.} Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, Bauman C. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002; 109(5): 920-7.
- ^{421.} Capone A Jr, Panozzo G. Vitrectomy for refractory diabetic macular edema. *Semin ophthalmol*. 2000; 15(2): 78-80.
- ^{422.} Giovannini A, Amato G, Mariotti C, Scassellati-Sforzolini B. Optical coherence tomography findings in diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000; 31(3): 187-91.
- ^{423.} Kaldovova B, Zahlava J. (Results of vitrectomy in cystoid diabetic macular edema detected by optical coherence tomography). *Cesk Slov Oftalmol*. 2002; 58(4): 224-32.
- ^{424.} Yamamoto T, Hitani K, Tsukahara I, Yamamoto S, Kawasaki R, Yamashita H, Takeuchi S. Early postoperative retinal thickness changes and complications after vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135(1): 14-9.

425. Massin OP, Duguid G, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(2): 169-77.
426. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association Annual Meeting, 1998. Nephropathy and retinopathy. *Diabetes Care* 1999 Apr;22:640-4.
427. Aiello LM. En: Albert DM, Jakobiec FA. Principles and practice of Ophthalmology. 2^aed. Saunders Company 2000.
428. Taylor R. Practical community screening for diabetic retinopathy using the mobile retinal camera: report of a 12 centre study. British Diabetic Association Mobile Retinal Screening Group. *Diabet Med* 1996; 13:946-52.
429. Klein, R., Klein, BEK, Moss, SE et al (1984). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol.* 102: 520-526.
430. Klein, R., Klein, BEK, Moss, SE et al (1984). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol.* 102: 527-532.
431. Johnson, TM., Kurtz, R. (2002). The Evidence Base for Diabetes Care. Eds: Williams, R., Herman, W., Kinmonth, A-L. and Wareham, NJ. John Wiley and Sons. Ltd.
432. DRS (Diabetic Retinopathy Study Research Group) (1978). Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*; 85: 82-105.
433. DRS (Diabetic Retinopathy Study Research Group) (1981). Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings. DRS Report n° 8. *Ophthalmology*; 88: 583-600.

- ⁴³⁴. DRS (Diabetic Retinopathy Study Research Group) (1981). A modification of the Airlic House classification of diabetic retinopathy. Report n° 7. Invest Ophthalmol Vis Sci; 21: 210-26.
- ⁴³⁵. ETDRS (Early treatment Diabetic Retinopathy Study Group) (1985). Phtocoagulation for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol; 103: 1796-1806.
- ⁴³⁶. ETDRS (Early treatment Diabetic Retinopathy Study Group) (1987). Phtotocoagulation for diabetic macular edema: ETDRS Report N° 4. Int Ophth Clin; 27: 265-272.
- ⁴³⁷. ETDRS (Early treatment Diabetic Retinopathy Study Group) (1987). Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS Report N° 2. Ophthalmology; 94: 761-774.
- ⁴³⁸. ETDRS (Early treatment Diabetic Retinopathy Study Group) (1991). Report n° 8. Effects of aspirin therapy in diabetic retinopathy. Ophthalmology. 98(Suppl): 757-766. En Klein y Klein. 1997.
- ⁴³⁹. ETDRS (Early treatment Diabetic Retinopathy Study Group) (1991). Report n° 12. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. Ophtlamology; 98: 823-833.
- ⁴⁴⁰. ETDRS (Early treatment Diabetic Retinopathy Study Group) (1991). Early phtocoagulation for diabetic retinopathy. Report n° 9. Ophthalmology; 98: 766-785.
- ⁴⁴¹. ETDRS (Early treatment Diabetic Retinopathy Study Group) (1999). Results after lens extraction in patients with diabetic retinopathy. ETDRS Report N° 25. Arch Ophthalmol; 117: 1600-1606.
- ⁴⁴². DRVS (Diabetic Retinopatý Vitrectomy Study Research Group) (1985): Two years course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with

- conventional management. The diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 1. *Ophthalmology*; 92: 492-502.
- ^{443.} DRVS (Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group) (1988); Early vitrectomy for severe diabetic retinopathy in eyes with useful vision: Results of a randomized trial. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study. Report 3. *Ophthalmology*; 95: 1307-1320.
- ^{444.} DRVS (Diabetic retinopathy Vitrectomy Study Research Group) (1990): Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four years results of a randomized trial. The Diabetic retinopathy Vitrectomy Study. Report 5. *Arch Ophthalmol* 108: 958-964.
- ^{445.} DCCT (Diabetes control and Complications Trial Research Group) (1993): The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N.Engl J Med* 329: 977-986.
- ^{446.} DCCT (Diabetes control and Complications Trial Research Group) (1995): the relationship of glycaemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*; 44: 968-983.
- ^{447.} 26.DCCT (Diabetes control and Complications Trial Research Group) (2000). Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*; 23: 1084-91.
- ^{448.} UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) (1998): Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-53.

- ^{449.} UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) (1998): Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. (UKPDS 38). *BMJ*; 317: 703-13.
- ^{450.} Klein. R., Klein, BEK., Moss., SE., y cols. (1989). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy IX. Four years incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol.* 107: 237-243.
- ^{451.} Klein, BEK., Moss. SE., Klein. R. y cols. (1991). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudates. *Ophthalmology*; 98: 1261-1265.
- ^{452.} Klein, R., Klein, BE., Moss. SE., y cols. (1995). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy: XV. The long term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 102: 7-16.
- ^{453.} Klein, R., Klein, BE., Moss. SE. y cols. (1998). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 105: 1801-15.
- ^{454.} Klein, R., Klein, BE., Moss, SE. y cols. (2003). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy: XVIII. Retinal vascular abnormalities in persons with type 1 diabetes. *Arch Ophthalmol*; 110: 2118-225.
- ^{455.} Klein, R., Klein, BE., Moss, SE. y cols. (2004). The relation of retinal vessel caliber to the incidence and progression of diabetic retinopathy: XIX: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy, *Arch Ophthalmol*; 122: 76-83.

- ⁴⁵⁶. Sprafka. JM. (1990). Prevalence of undiagnosed eye disease in high-risk diabetic individuals. Arch Inter Med (USA). 150: 857-861.
- ⁴⁵⁷. Gomez-Ulla, F., Fernández, MI., González, F., Rey, P. y cols. (2002). Digital retinal images and teleophthalmology for detecting and grading diabetic retinopathy. Diabetes Care; 25(8): 1384-9.
- ⁴⁵⁸. Maberley, D., Walker, H., Koushik, A., Cruess, A. (2003). Screening for diabetic retinopathy in James Bay. Ontario: a cost-effectiveness analysis. CMAJ; 168 (2); 160-4.
- ⁴⁵⁹. Younis, N., Broadbent, DM., Harding, SP., Vora, JP. (2002). Current status of screening for diabetic retinopathy in the UK. Diabet Med: 19 (Suppl.4): 44-9.
- ⁴⁶⁰. Sender, MJ., Monserrat, S., Badia, X., y cols. (2003). Cámara de retina no midriática: estudio de coste-efectividad en la detección temprana de la retinopatía diabética. Med Clin (Barc): 121(12): 446-52.
- ⁴⁶¹. Baeza Díaz, M., Gil Guillen, V., Orozco Beltran, D. y cols. (2004). Validity of non-mydriatic camera for diabetic retinopathy screening and análisis of retinopathy risk indicators. Arch Soc Esp Oftalmol. 79 (9): 433-42.
- ⁴⁶². Brown J.C, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP, DiBernardo C, Bressler NM. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. Ophthalmology, 2004 Mar; 122(3):330-5
- ⁴⁶³. Browning D.J, MD, PhD, Michael D. McOwen, CRA, Robert M. Bowen, Jr, CRA, Tisha L. O'Marah, COA. Comparison of the Clinical Diagnosis of Diabetic Macular Edema with Diagnosis by Optical Coherence Tomography. Ophthalmology 2004;111:712-715.
- ⁴⁶⁴. Rudnisky CJ, Hinz BJ, Tennant MT, de Leon AR, Greve MD. High-resolution stereoscopic digital fundus photography versus contact lens biomicroscopy for

- the detection of clinically significant macular edema. *Ophthalmology*, 2002 Feb;109(2):267-74.
- ^{465.} Kiri A, Dyer DS, Bressier NM, Bressier SB, Schachat AP. Detection of diabetic macular edema: Nidek 3Dx stereophotography compared with fundus biomicroscopy. *Am J Ophthalmol*, 1996 Nov;122(5):654-62.
- ^{466.} Kinyoun J, Barton F, Fisher M, Hubbard L, Aiello LL, Ferris F. III. Detection of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 96:746-751,1989.
- ^{467.} Peter J, Plantadosi J, Plantadosi C, Cooper P, Gehling N, Kaufmann C, Goggin M. Use of real-time telemedicine in the detection of diabetic macular oedema: a pilot study. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2006 May-Jun;34(4):312-6.
- ^{468.} Chow SP, Aiello LM, Cavallerano JD, Katalinic P, Hock K, Tolson A, Kirby R, Bursell SE, Aiello LP. Comparison of nonmydriatic digital retinal imaging versus dilated ophthalmic examination for nondiabetic eye disease in persons with diabetes. *Ophthalmology*, 2007 Feb;114(2):398-9; autor reply 399-400.
- ^{469.} Kisilevsky M, Hudson C, Flanagan JG, Nrusimhadevara RK, Guan K, WQong T, Mandelcorn M, Lam WC, Devenyi RG. Agreement of the Heidelberg Retina Tomograph II macula edema module with fundus biomicroscopy in diabetic.
- ^{470.} Nussenblatt RB, Kaufman SC, Palestine AG, Davis MD, Ferris FL 3 rd. Macular thickening and visual acuity. Measurement in patients with cystoid macular edema. *Ophthalmology*. 1987 Sep; 94(9):1134-9.
- ^{471.} Strom C, Sander B, Larsen N, Larsen M, Lund-Andersen H. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Jan;43(1):241-5.
- ^{472.} Woong S, MD, Yong C, MD, and Ham D, MD. The Correlation Between Fluorescein Angiographic and Optical Coherence Tomographic Features in

- Clinically Significant Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2004;137:313-322.
- ^{473.} Isabel Pires, MD; Rui C. Bernardes, MSc; Conceição L, Lobo, MD, PhD; Mario A. Soares, Tech; José G. Cunha-Vaz, MD, PhD. Comparison of Measurements Obtained by Retinal Thickness Analysis and Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1301-1306.
- ^{474.} Hee M.R, MS; Puliafito C.A, MD; Wong C, MS; Duker J.S, MD; Reichel E, MD; Rutledge B, MD; Schuman J. S, MD; Swanson E.A, MS; Fujimoto J.G, PhD. Quantitative Assessment of Macular Edema With Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1019-1029.
- ^{475.} Mateo A. Utilidad de los retinografos no midriáticos en el diagnóstico precoz y seguimiento de la retinopatía diabética. Zaragoza. Universidad de Zaragoza. 2006. Thesis doctoralis.
- ^{476.} Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med* 1990; 7:360.
- ^{477.} Loumann Knudsen L. Visual acuity testing in diabetic subjects: the decimal progression chart versus the Freiburg visual acuity test. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003 Aug;241(8):615-8.
- ^{478.} Maár N, Titti M, Stur M, Zajic B, Reitner A. A new colour vision arrangement test to detect functional changes in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2001 Jan;85(1):47-51.
- ^{479.} Sokol S, PhD; Moskowitz A, PhD; Skarf B, PhD, MD; Evans R, MD; Molitch M, MD; Senior B, MD. Contrast Sensitivity in Diabetics With and Without Background Retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1985;103:51-54.

480. Arden GB, Jacobson JJ: A simple grating test for contrast sensitivity: Preliminary results indicate value in screening for glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17:23-25.
481. Ghafour IM, Foulds WS, Allan D, y cols.: Contrast sensitivity in diabetic subjects with and without retinopathy. *Br J Ophtahalmol* 1982;66:492-495.
482. Howes SC, Caelli T, Mitchell P. Contrast sensitivity in diabetics with retinopathy and cataract. *Aust J Ophthalmol* 1982; 10:173-178.
483. Hyvarinen L, Laurinen P, Rovamo J: Contrast sensitivity in evaluation of visual impairment due to diabetes. *Acta Ophthalmol* 1983;61:94-101.
484. Regan D, Neima D: Low-contrast letter charts as a test of visual function. *Ophthalmology* 1983;90:1192-1200.
485. Regan D, Neima D: Low-contrast letter charts in early diabetic retinopathy, ocular hypertension, glaucoma and Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol*, in press.
486. Remky A, Arend O, Hendricks S. "Short-wavelength automated perimetry and capillary density in early diabetic maculopathy". *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Jan; 41 (1):274-81.
487. Hudson C, Flanagan JG, Turner GS, Chen HC, Young LB, McLeod D. "Short-wavelength sensitive visual field loss in patients with clinically significant diabetic macular oedema". *Diabetologia*. 1998 Aug;41(8):918-28.
488. Sadda SR, Tan O, Walsh AC, Schuman JS, Varma R, Huang D. Automated detection of clinically significant macular edema by grid scanning optical coherent tomography. *Ophthalmology*.2006 Jul;113(7):1187.e1-12.
489. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus

- photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol*. 2002 Aug;134(2):204-13.
- ^{490.} Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, Rapizzi E, Menchini U, Bandello F, Chiodini RG. Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: a systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Nov; 48(11):4963-73.
- ^{491.} Liesenfeld B, Kohner E, Piehlmeier W, Kluthe S, Aldington S, Porta M, Bek T, Obermaier M, Mayer H, Mann G, Holle R, Hepp KD. A telemedical approach to the screening of diabetic retinopathy: digital fundus photography. *Diabetes Care*, 2000 Mar;23(3):345-8.
- ^{492.} Stellingwerf C, Hardus PL, Hooymans JM. Two-field photography can identify patients with vision-threatening diabetic retinopathy: a screening approach in the primary care setting. *Diabetes Care*. 2001 Dec;24(12):2086-90.
- ^{493.} Yang Y, Vitale S, Ding Y, O'Connell SR, Alexander J, Bressler NM, Schachat AP, Zeimer R. A comparison of quantitative mapping and stereoscopic fundus photography grading of retinal thickness in diabetic eyes with macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2003 Jan-Feb; 34(1):7-16.
- ^{494.} Polito A, MD, Borrello M, MD, Polini G, MD, Furlan F, MD, Isola M, MHS, Bandello F, MD. Diurnal Variation in Clinically Significant Diabetic Macular Edema Measured by the Stratus OCT. *Retina* 26:14-20.2006.

