

Elvira Orduna Hospital

# Variaciones en el espesor de las capas de la retina y la coroides en diabéticos tipo I sin retinopatía

Departamento  
Farmacología y Fisiología

Director/es  
Fuentes Broto, Lorena  
Pinilla Lozano, Isabel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

VARIACIONES EN EL ESPESOR DE LAS CAPAS  
DE LA RETINA Y LA COROIDES EN DIABÉTICOS  
TIPO I SIN RETINOPATÍA

Autor

Elvira Orduna Hospital

Director/es

Fuentes Broto, Lorena  
Pinilla Lozano, Isabel

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Farmacología y Fisiología

2018





**Universidad**  
Zaragoza

# Tesis Doctoral

Variaciones en el espesor de las capas de la retina y la coroides en diabéticos tipo I sin retinopatía.



Autor:  
**Elvira Orduna Hospital**

Directores:  
**Isabel Pinilla Lozano**  
**Lorena Fuentes Broto**

Departamento de Fisiología y Farmacología  
Facultad de Medicina 2018





**Universidad**  
Zaragoza

## Tesis Doctoral

Variaciones en el espesor de las  
capas de la retina y la coroides en  
diabéticos tipo I sin retinopatía

Autora:

**Elvira Orduna Hospital**

Directoras:

**Isabel Pinilla Lozano**  
**Lorena Fuentes Broto**

Departamento de Fisiología y Farmacología  
Facultad de Medicina  
2018











**Universidad**  
Zaragoza

Universidad de Zaragoza  
Facultad de Medicina  
Departamento de Fisiología y Farmacología  
Doctorado en Ciencias Biomédicas y Biotecnológicas

Tesis doctoral presentado por la Graduada en Óptica y Optometría, **Elvira Orduna Hospital**, para optar al grado de doctora.

**DIRECTORAS:**

**Profa. Isabel Pinilla Lozano**

Profesora Titular del Área de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

Facultativo Especialista de Área del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

**Profa. Lorena Fuentes Broto**

Profesora del Área de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.



The background of the page is a detailed microscopic image of plant tissue, showing a network of cell walls and vascular structures in shades of yellow and brown. The cells are irregular in shape and densely packed, with some larger, more prominent vessels visible.

# **Agradecimientos**



# 1. Agradecimientos

Desde estas líneas me gustaría agradecer la colaboración de todas las personas que han hecho posible la realización de esta tesis doctoral. Destacando a la Profesora Isabel Pinilla, directora incondicional, su experiencia en investigación y su dedicación diaria a la oftalmología han sido la fuente de inspiración que me ha llevado a concluir este trabajo. Gracias por tu paciencia. También a mi codirectora la Dra. Lorena Fuentes por estar ahí durante el trayecto y dar el toque final a este trabajo.

A mis padres Pedro y Charo, por hacer de mi la persona que soy hoy. Los que mejor me conocen y potencian mis virtudes haciendo mínimas mis inseguridades en los momentos de flaqueza. Mi tándem perfecto de referencia y ejemplo a seguir no sólo a nivel personal y familiar, sino también a nivel profesional.

A mi hermano Pablo, por ser tan parecidos pero tan diferentes, mi antagonista ideal. Con esa personalidad tan especial, lleno de virtudes en proceso de potenciar.

A mis abuelos Elvira, Félix, Hortensia y Manolo, por todo el tiempo, cariño y dedicación que habéis invertido en mí. Por enseñarme la vida y hacer tan especiales los días.

A mi familia por tantos años de dedicación. Por creer en mí, por todas las celebraciones por adelantado y por estar ahí. Cada momento es único con vosotros.

A David, por saber renunciar a muchos momentos para que este trabajo pudiera ser realizado. Por su constante confianza en mí, por su empatía y hacer que todo parezca más fácil en el día a día.

A mis amigos, a los de siempre, por estar a mi lado aportándome el cariño y afecto necesario haciéndome sacar tiempo para disfrutar, además de escucharme y animarme en los momentos no tan buenos. Especialmente a Sheila por contribuir en el trabajo con esta bonita portada y la maquetación.

A mis compañeros del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, de la Facultad de Ciencias y de Óptica Serrablo, por los consejos, apoyo y comprensión brindadas en tantas ocasiones. En especial a Ana por todos los conocimientos aportados y las dudas resueltas, por estar siempre dispuesta a enseñarme. A Miriam Idoipe por su trabajo previo y ayuda para poder continuarlo. Al Dr. Javier Acha, por el cariño y profesionalidad con que trata a sus enfermos que acaban siendo incondicionales. Y a Juan Luis por prestarme sus excelentes fotos de fondo de ojo.

A Lorena P, por compartir conmigo esta experiencia de ser doctorandas.

Y por último a todas las personas con diabetes que se prestaron a colaborar en este trabajo, motivo fundamental para seguir ampliando conocimientos en esta patología y sin las cuales no habría podido realizarse.





## Abreviaturas

- AAO:** Academia Americana de Oftalmología (del inglés *American Academy of Ophthalmology*)
- AC-CCI:** Índice de Confusión de Color Corregido por Edad (del inglés *Age Corrected Color Confusion Index*)
- ACD:** Amplitud de Cámara Anterior (del inglés *Anterior Chamber Distance*)
- ACPs:** Arterias Ciliares Posteriores
- ADA:** Asociación Americana de Diabetes (del inglés *American Diabetes Association*)
- AMIR:** Anomalía Microvacular Intrarretiniana
- AV:** Agudeza Visual
- AVMC:** Agudeza Visual Mejor Corregida
- BM:** Membrana de Bruch (del inglés *Bruch Membrane*)
- C-index:** Índice de Confusión (del inglés *Confusion Index*)
- CCG:** Capa de Células Ganglionares
- CCI:** Índice de Confusión de Color (del inglés *Color Confusion Index*)
- CEICA:** Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón
- CER:** Capas Externas de la Retina
- CFNR:** Capa de Fibras Nerviosas de la Retina
- CIR:** Capas Internas de la Retina
- CMH:** Complejo Mayor de Histocompatibilidad
- CNE:** Capa Nuclear Externa
- CNI:** Capa Nuclear Interna
- CPE:** Capa Plexiforme Externa
- CPI:** Capa Plexiforme Interna
- CV:** Campo Visual
- CVR:** Registrador de la Visión del Color ( del inglés *Color Vision Recorder*)
- DCCT:** Ensayo Clínico de las Complicaciones en la Diabetes (del inglés *Diabetic Complication Clinical Trial*)
- DM:** Diabetes Mellitus
- DM1:** Diabetes Mellitus tipo 1
- DM2:** Diabetes Mellitus tipo 2
- DMAE:** Degeneración Macular Asociada a la Edad
- DS:** Desviación Estándar
- EASD:** Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (del inglés *European Association for the Study of Diabetes*)
- EDI-SD-OCT:** Mejora de la Profundidad de la Imagen son Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral (del inglés *Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography*)
- ELM:** Membrana Limitante Externa (del inglés *External Limiting Membrane*)
- EMD:** Edema Macular Diabético
- ENS:** Encuesta Nacional de Salud
- EPR:** Epitelio Pigmentario de la Retina
- ERG:** Electrorretinograma
- ETDRS:** Estudio del Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (del inglés *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
- GCL:** Capa de Células Ganglionares (del inglés *Ganglion Cell Layer*)
- GDx:** Polarimetría Láser
- HbA1c:** Hemoglobina glicosilada A1c
- HDL:** Lipoproteínas de alta densidad (del inglés *High Density Lipoproteins*)
- HLA:** Antígeno Leucocitario Humano (del inglés *Human Leukocyte Antigen*)
- HRT:** Láser Confocal de Barrido o Tomógrafo Retiniano de Heidelberg (del inglés *Heidelberg Retinal Tomograph*)
- HTA:** Hipertensión Arterial
- IDDM:** Diabetes Mellitus Insulino-Dependientes (del inglés *Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*)
- IGT:** Alteración de la Tolerancia a la Glucosa (del inglés *Impaired Glucose Tolerance*)
- ILM:** Membrana Limitante Interna (del inglés *Internal Limiting Membrane*)
- IMC:** Índice de Masa Corporal
- IPL:** Capa Plexiforme Interna (del inglés *Inner Plexiform Layer*)

**IRBP:** Proteína de Intersticial de Unión a Retinol (del inglés *Interstitial Retinol-Binding Protein*)

**IS/OS:** Segmentos Internos y Externos de los Fotorreceptores (del inglés *Inner Segments/Outer Segments con SS-OCT DRI Triton*)

**K1:** Radio Corneal de Menor Potencia

**K2:** Radio Corneal de Mayor Potencia

**LA:** Longitud Axial

**LDL:** Lipoproteínas de baja densidad (del inglés *Low Density Lipoproteins*)

**LOCS:** Sistema de Clasificación de las Opacidades del Cristalino (del inglés *Lens Opacities Classification System*)

**LOD:** Logaritmo de los Odds

**MAR:** Mínimo ángulo de resolución

**MB:** Membrana de Bruch

**MLE:** Membrana Limitante Externa

**MLI:** Membrana Limitante Interna

**MLS:** Máxima Puntuación de LOD (del inglés *Maximized LOD Score*)

**NDDG:** Grupo Nacional de Referencia de la Diabetes (del inglés *National Diabetes Data Group*)

**NO:** Nervio óptico

**OCT:** Tomografía de Coherencia Óptica (del inglés *Optical Coherence Tomography*)

**OCTA:** Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (del inglés *Optical Coherence Tomography Angiography*)

**OMS:** Organización Mundial para la Salud

**ONCE:** Organización Nacional de Ciegos de España

**ONU:** Organización de Naciones Unidas

**OPL:** Capa Plexiforme Externa (del inglés *Outer Plexiform Layer*)

**PA:** Presión Arterial

**PAGs:** Productos de Glicosilación Avanzada

**PALOC:** Perimetría Automatizada de Longitud de Onda Corta

**PEDF:** Factor Derivado del Pigmento Epitelial (del inglés *Pigment Epithelial Derived Factor*)

**PEV:** Potenciales Evocados Visuales

**PGAs:** Productos de Glicosilación Avanzada

**PIO:** Presión Intraocular

**PR1:** Segmentos Internos de los Fotorreceptores con SD-OCT Spectralis

**PR2:** Segmentos Externos de los Fotorreceptores con SD-OCT Spectralis

**Pup:** Pupila

**RD:** Retinopatía Diabética

**RNFL:** Capa de Fibras Nerviosas de la Retina (del inglés *Retinal Nerve Fiber Layer*)

**RPE:** Epitelio Pigmentario de la Retina (del inglés *Retinal Pigment Epithelium*)

**S-index:** Índice de Selectividad

**SC:** Sensibilidad al Contraste

**SD-OCT:** Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral (del inglés *Spectral Domain Optical Coherence Tomography*)

**SD:** Desviación Estándar (del inglés *Standard Deviation*)

$\pm$  : Ratio de Ruido de la Señal (del inglés *Signal Noise Ratio*)

**SPSS:** Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (del inglés *Statistical Package for the Social Sciences*)

**SS-OCT:** Tomografía de Coherencia Óptica de Barrido (del inglés *Swept Source Optical Coherence Tomography*)

**SWAP:** Perimetría Automatizada de Longitud de Onda Corta (del inglés *Short Wavelength Automatic Perimetry*)

**TTOG:** Test de Tolerancia Oral de Glucosa

**VIP:** Péptido Intestinal Vasoactivo

**WTW:** Distancia Blanco-Blanco (del inglés *White to White*)

**ZAF:** Zona Avascular Foveal



# Índice



## 2. Índice

<b>1. Agradecimientos</b> .....	<b>13</b>
<b>2. Índice</b> .....	<b>19</b>
<b>3. Listados</b> .....	<b>25</b>
<b>4. Justificación del tema</b> .....	<b>33</b>
<b>5. Introducción</b> .....	<b>39</b>
<b>5.1. Diabetes Mellitus (DM)</b> .....	<b>39</b>
5.1.1. Definición y evolución histórica de los conceptos .....	39
5.1.2. Epidemiología e impacto de la diabetes .....	40
5.1.2.1. Epidemiología de las complicaciones crónicas de la DM.....	42
5.1.2.2. Mortalidad por DM.....	43
5.1.3. Criterios diagnósticos .....	44
5.1.4. Clasificación de la DM.....	46
5.1.5. Etiología y fisiopatología de la diabetes tipo 1 .....	49
5.1.5.1. Factores genéticos .....	50
5.1.5.2. Factores ambientales .....	53
5.1.5.3. Factores dietéticos .....	53
5.1.5.4. Otros factores.....	53
5.1.6. Etiología y fisiopatología de la diabetes tipo 2 .....	54
5.1.7. Complicaciones crónicas de la DM .....	55
5.1.7.1. Neuropatía diabética .....	55
5.1.7.2. Retinopatía diabética (RD).....	57
5.1.7.3. Alteraciones de la neurorretina .....	63
5.1.7.4. Cribado de la RD.....	64
<b>5.2. Bases anatómicas</b> .....	<b>65</b>
5.2.1. Estructura de la retina .....	67
5.2.2. Estructura de la coroides .....	71
<b>5.3. Evaluación funcional</b> .....	<b>73</b>
5.3.1. Exploración de la agudeza visual.....	73
5.3.2. Exploración de la visión cromática.....	76
<b>5.4. Evaluación estructural</b> .....	<b>79</b>
5.4.1. Biometría óptica, IOL Master .....	79
5.4.2. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).....	80
5.4.2.1. Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral, Spectralis OCT... 81	
5.4.2.1.1. Bases físicas.....	81
5.4.2.1.2. Imagen tomográfica .....	81
5.4.2.1.3. Adquisición de imágenes coroideas .....	83
5.4.2.2. Tomografía de Coherencia Óptica Swept Source, Triton OCT .....	84
<b>6. Hipótesis y objetivos</b> .....	<b>89</b>
<b>6.1. Hipótesis del estudio</b> .....	<b>89</b>
<b>6.2. Objetivo principal</b> .....	<b>89</b>
<b>6.3. Objetivos específicos</b> .....	<b>89</b>
<b>7. Material y métodos</b> .....	<b>93</b>
<b>7.1. Diseño del estudio</b> .....	<b>93</b>
<b>7.2. Selección de la muestra</b> .....	<b>94</b>
7.2.1. Selección de los pacientes con DM1 .....	94
7.2.2. Selección del grupo control.....	95
<b>7.3. Consentimiento informado</b> .....	<b>96</b>
<b>7.4. Tamaño muestral</b> .....	<b>97</b>

<b>7.5. Historia clínica y protocolo exploratorio .....</b>	<b>98</b>
7.5.1. Protocolo exploratorio .....	98
7.5.2. Evaluación endocrinológica .....	100
7.5.3. Exploración oftalmológica y optométrica.....	101
7.5.3.1. Biomicroscopía de polo anterior, medición de la presión intraocular y valoración clínica funduscópica .....	101
7.5.4. Evaluación de la Función Visual: Defecto de refracción, agudeza visual y visión cromática .....	101
7.5.5. Evaluación estructural: Tomografía de coherencia óptica (OCT). .....	102
7.5.5.1. Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral SD-OCT .....	102
7.5.5.2. Tomografía de coherencia óptica Swept Source SS-OCT .....	109
7.5.5.3. Protocolos biométricos .....	114
<b>7.6. Análisis estadístico .....</b>	<b>116</b>
<b>8. Resultados .....</b>	<b>119</b>
<b>8.1. Estudio 1: Valoración de la función visual y estructural en pacientes con DM1 de larga evolución .....</b>	<b>119</b>
8.1.1. Características descriptivas de la población .....	119
8.1.2. Variables clínicas .....	120
8.1.2.1. Duración de la enfermedad y control metabólico .....	120
8.1.2.2. Antecedentes de cirugía de cataratas .....	121
8.1.3. Evaluación de la función visual .....	121
8.1.4. Evaluación estructural.....	122
8.1.4.1. Valoración macular con SD-OCT Spectralis .....	122
8.1.4.2. Valoración macular con SS-OCT DRI Triton .....	127
8.1.4.3. Valoración del nervio óptico con SD-OCT Spectralis .....	130
8.1.4.4. Valoración del nervio óptico con SS-OCT DRI Triton .....	131
8.1.4.5. Evaluación estructural con SD-OCT Spectralis vs SS-OCT DRI Triton .....	132
<b>8.2. Estudio 2: Valoración del espesor coroideo en sujetos sanos y DM1 ..</b>	<b>136</b>
8.2.1. Coroides en sujetos sanos .....	137
8.2.1.1. Características descriptivas de la población .....	137
8.2.1.2. Evaluación estructural .....	138
8.2.2. Coroides en pacientes diabéticos .....	144
8.2.2.1. Características descriptivas de la población .....	144
8.2.2.2. Evaluación estructural .....	145
<b>8.3. Estudio 3: Valoración de la neurodegeneración.....</b>	<b>148</b>
8.3.1. Características descriptivas de la población .....	148
8.3.2. Variables clínicas .....	149
8.3.2.1. Duración de la enfermedad y control metabólico .....	149
8.3.3. Evaluación estructural.....	149
<b>9. Discusión .....</b>	<b>161</b>
<b>9.1. Consideraciones sobre la evaluación estructural de la retina mediante técnicas de imagen.....</b>	<b>161</b>
<b>9.2. Consideraciones sobre la metodología del estudio.....</b>	<b>163</b>
9.2.1. Selección de la muestra y grupos de estudio .....	163
9.2.2. Realización de las pruebas del protocolo exploratorio.....	164
<b>9.3. Consideraciones sobre la evaluación de la función visual .....</b>	<b>165</b>
<b>9.4. Consideraciones sobre los resultados .....</b>	<b>166</b>
9.4.1. Sobre la descripción de la muestra.....	166
9.4.2. Estudio 1: Valoración de la función visual y estructural en pacientes con DM1 de larga evolución .....	167
9.4.2.1. Evaluación de la función visual .....	167
9.4.2.2. Evaluación estructural .....	170
9.4.2.2.1. Evaluación estructural macular con SD-OCT Spectralis y con SS-OCT DRI Triton .....	170
9.4.2.2.2. Evaluación estructural del nervio óptico con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton .....	178

9.4.3. Estudio 2: Valoración del espesor coroideo en sujetos sanos y DM1 ...	181
9.4.3.1. Consideraciones sobre el espesor coroideo en sujetos sanos .....	181
9.4.3.2. Consideraciones sobre el espesor coroideo en sujetos sanos y DM1 .....	187
9.4.4. Estudio 3: Valoración de la neurodegeneración .....	192
<b>10. Conclusiones.....</b>	<b>197</b>
<b>11. Bibliografía .....</b>	<b>201</b>
<b>12. Anexos .....</b>	<b>225</b>
12.1. Anexo 1. Documento de información y consentimiento informado para el paciente DM1.....	225
12.2. Anexo 2. Documento de información y consentimiento informado para el paciente control .....	229
12.1. Anexo 3. Estudio del sexo como variable confusora .....	233







# **Listados**



## 3. Listados

### Índice de figuras

Figura 1. Número estimado de personas con diabetes en el mundo y por región en 2015 y 2040 (20-79 años).....	41
Figura 2. Causas de fallo renal en España en porcentaje.....	43
Figura 3. Tipos de Diabetes Mellitus. ....	49
Figura 4. Combinación de autoanticuerpos en la Diabetes Mellitus tipo 1.....	52
Figura 5. Progresión de Diabetes Mellitus según el número de anticuerpos. ....	52
Figura 6. Signos esquematizados de evolución en la retinopatía diabética. ....	59
Figura 7. Retinopatía diabética no proliferante moderada, donde aparecen microaneurismas, hemorragias y un exudado algodonoso.....	60
Figura 8. Retinopatía diabética moderada-severa. Se pueden ver hemorragias en llama e intrarretinianas en los cuatro cuadrantes. Igualmente se ven exudados duros y microaneurismas.....	60
Figura 9. Retinopatía preproliferante. Hemorragias intrarretinianas de los cuatro cuadrantes de la retina y microaneurismas. Anomalía microvascular intrarretiniana (AMIR) en la arcada temporal interior. ....	61
Figura 10. Retinopatía proliferante donde se observan claramente los neovasos papilares y la dilatación y tortuosidad venosa.....	61
Figura 11. Retinopatía proliferante. Existe proliferación fibrovascular a nivel papilar con tracción retiniana y desprendimiento de retina traccional. ....	62
Figura 12. Anatomía del globo ocular.....	65
Figura 13. Fondo de ojo normal. ....	66
Figura 14. Irrigación arterial del globo ocular. ....	67
Figura 15. Esquema de las capas de la retina. ....	69
Figura 16. Esquema de una neurona.....	70
Figura 17. Disposición de neuronas, células gliales y mielina formando los nervios. ....	71
Figura 18. Vía Óptica.....	74
Figura 19. Obtención de la AV en función de la distancia.....	75
Figura 20. Cartas ETDRS ( <i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i> ) de contraste 100% (izquierda), de 2,5% (centro) y de 1,25% (derecha). ....	76
Figura 21. <i>Color Vision Recorder</i> para ordenador con los círculos de colores que el sujeto debe ordenar.....	78
Figura 22. Defectos cromáticos según el eje afectado.....	78
Figura 23. Trazado de rayos del interferómetro de Michelson. ....	80
Figura 24. Imagen retiniana obtenida con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral a nivel macular.....	82
Figura 25. Imágenes con SD-OCT de un ojo normal.....	84
Figura 26. Querato-refractómetro (KR-800/RM-800 <sup>®</sup> , <i>Topcon Eye Care Company</i> , Tokio, Japón). ....	102
Figura 27. Representación de los 9 cuadrantes maculares del ETDRS ( <i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i> ). ....	103
Figura 28. Segmentación automática de las diferentes capas de la retina con SD-OCT Spectralis. ....	105
Figura 29. Espesor retiniano y espesor coroideo. ....	106
Figura 30. Representación de los 25 cortes tomográficos de un ojo derecho tomados en un examen con el Spectralis OCT; imagen del decimotercer corte correspondiente a la fóvea (línea verde claro visible en la imagen izquierda del fondo de ojo libre de rojos).....	106
Figura 31. Mapa de colores de los espesores coroideos de otro ojo derecho con las medidas en los 9 cuadrantes maculares del ETDRS y el volumen de cada uno, tras haber modificado manualmente los 25 cortes tomográficos. ....	106
Figura 32. Tomografía de SD-OCT Spectralis con protocolo Glaucoma para la medida de espesores de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina (CFNR). ....	108
Figura 33. Imagen del protocolo 3D Macula (H).....	110

Figura 34. Segmentación automática de las diferentes capas de la retina con SS-OCT DRI Triton.....	111
Figura 35. Capas que delimita el programa informático de segmentación del dispositivo SS-OCT DRI Triton en el análisis macular. ....	112
Figura 36. Tomografía de SS-OCT DRI Triton con protocolo 3D Disc para la medida de espesores de la CFNR peripapilar. ....	114
Figura 37. Presentación de las medidas tomadas por el biómetro de no contacto IOLMaster® 500 de la empresa Carl Zeiss Meditec. ....	115
Figura 38. Representación gráfica de la distribución de los motivos de diagnóstico de la diabetes en los pacientes tipo 1 de la muestra estudiada. ....	121
Figura 39. Imagen tomográfica con magnificación en el margen derecho de las capas de la segmentación macular automatizada que proporciona el programa informático del SD-OCT Spectralis, descrito en el apartado de material y métodos.....	122
Figura 40. SD-OCT Spectralis. Gráfico de los espesores de la CFNR a nivel del nervio óptico por sectores en el grupo de diabéticos y en el grupo control. ....	135
Figura 41. SS-OCT DRI Triton. Gráfico de los espesores de la CFNR a nivel del nervio óptico por sectores en el grupo de diabéticos y en el grupo control. ....	136
Figura 42. Corte tomográfico de OCT delimitado la coroides por la MB y el límite entre coroides y esclera después de la modificación manual de ambas líneas de referencia, correspondiente al corte macular subfoveal horizontal de un ojo izquierdo. ....	137
Figura 43. Diagrama de puntos en el que se muestra en las abscisas el volumen coroideo obtenido con el SD-OCT Spectralis en mm <sup>3</sup> y en las ordenadas el volumen coroideo obtenido con el SS-OCT DRI Triton.....	140
Figura 44. Diagrama de puntos en el que se muestra en las abscisas el espesor subfoveal coroideo obtenido con el SD-OCT Spectralis en μm y en las ordenadas el espesor subfoveal coroideo obtenido con el SS-OCT DRI Triton. ....	141
Figura 45. Áreas del ETDRS pertenecientes a un ojo derecho que muestran la pérdida en las diferentes capas de la retina interna, tanto en el grupo DM1 como en el control.....	156
Figura 46: La imagen de la izquierda corresponde a la delimitación automática realizada por SD-OCT Spectralis y la imagen de la derecha a la realizado por SS-OCT DRI Triton, ambas pertenecientes a un mismo ojo izquierdo y realizadas el mismo día. ....	173
Figura 47: Corte tomográfico de OCT de 6 mm de diámetro y corte tomográfico ampliado de 3 mm de diámetro perteneciente al mismo ojo derecho, donde se observa la distribución de la CFNR en el anillo perifoveal y sobretodo nasal, formando el haz papilo-macular. ....	175
Figura 48. Ejemplo de la delimitación del área de la zona avascular foveal (ZAF) en la imagen de OCTA perteneciente al plexo superficial. A la derecha la delimitación de la ZAF de un ojo control con 171,30 mm <sup>3</sup> de área y a la izquierda la de un paciente con DM1 con un área de 459,06 mm <sup>3</sup> . Además del aumento en la ZAF se observa la disminución de la densidad capilar. ....	177
Figura 49. Mapas coroideos en distintos defectos refractivos y LA. ....	182
Figura 50. Visualización de los cuatro plexos en escala de grises que proporciona el OCTA Triton (A, B, C, D). ....	192

## Índice de tablas

Tabla 1. Criterios diagnósticos de diabetes según la Asociación Americana de Diabetes. ....	46
Tabla 2. Criterios diagnósticos de prediabetes según la Asociación Americana de Diabetes. ..	46
Tabla 3. Genes relacionados con la diabetes (IDDM).....	51
Tabla 4. Principales autoanticuerpos y antígenos relacionados con la DM1. ....	53
Tabla 5. Clasificación clínica internacional de retinopatía diabética. ....	58
Tabla 6. Equivalencias de la agudeza visual en metros, pies, sistema decimal y ángulo visual. .....	76
Tabla 7. Características metabólicas de los sujetos diabéticos relativas a la duración y control metabólico de la enfermedad.....	120
Tabla 8. Resultados de los parámetros de función visual obtenidos en el grupo control y en pacientes DM1 y su comparación.....	122
Tabla 9. SD-OCT Spectralis. Espesores por cuadrantes del ETDRS en $\mu\text{m}$ de la retina total, de las CIR (desde la MLI hasta la MLE) y de las CER (desde la MLE hasta la MB) en el grupo de diabéticos y en el grupo control. ....	123
Tabla 10. SD-OCT Spectralis. Significación estadística de las diferencias de espesor retiniano total, espesor de las CIR (desde la MLI hasta la MLE) y espesor de las CER (desde la MLE hasta la MB) en el grupo de diabéticos y en el grupo control.....	124
Tabla 11. SD-OCT Spectralis. Espesores por cuadrantes del ETDRS en $\mu\text{m}$ de la CFNR (desde la MLI hasta la CFNR), de la CCG (desde la CFNR hasta la CCG) y de la CNI (desde la CPI hasta la CNI) en el grupo de diabéticos y en el grupo control. ....	125
Tabla 12. SD-OCT Spectralis. Espesores por cuadrantes del ETDRS en $\mu\text{m}$ de la CPI (desde la CCG hasta la CPI), de la CPE (desde la CNI hasta la CPE) y de la CNE (desde la CPE hasta la MLE) en el grupo de diabéticos y en el grupo control. ....	125
Tabla 13. SD-OCT Spectralis. Significación estadística de las diferencias de espesor en la CFNR (desde la MLI a la CFNR), en la CCG (desde la CFNR hasta la CCG), en la CNI (desde la IPL hasta la INL), en la CPI (desde la CCG hasta la CPI), en la CPE (desde la CNI hasta la CPE) y en la CNE (desde la CPE hasta la MLE) comparando el grupo de diabéticos con el grupo control. ....	126
Tabla 14. SD-OCT Spectralis. Espesores por cuadrantes del ETDRS en $\mu\text{m}$ de la GCL+ (desde la CFNR hasta la CPI, sumando CCG y CPI) y de la GCL++ (desde la MLI hasta la CPI, sumando CFNR, CCG y CPI) en el grupo de diabéticos y en el grupo control, además de su significación estadística de las diferencias de espesor.....	127
Tabla 15. SS-OCT DRI Triton. Espesores por cuadrantes del ETDRS en $\mu\text{m}$ de la retina total (desde la MLI hasta la MB) y de la CFNR (desde la MLI hasta la CFNR/CCG) en el grupo de diabéticos y en el grupo control. ....	128
Tabla 16. SS-OCT DRI Triton. Espesores por cuadrantes del ETDRS en $\mu\text{m}$ de la GCL+ (desde la CFNR hasta la CPI) y de la GCL++ (desde la MLI hasta la CPI) en el grupo de diabéticos y en el grupo control. ....	129
Tabla 17. SS-OCT DRI Triton. Significación estadística de las diferencias de espesor en la Retina (desde la MLI a la MB), en la CFNR (desde la MLI a la CFNR/GCL), en la GCL+ (desde la CFNR hasta la CPI) y en la GCL++ (desde la MLI hasta la CPI) comparando el grupo de diabéticos con el grupo control. ....	130
Tabla 18. SD-OCT Spectralis. Espesores de la CFNR a nivel del nervio óptico por sectores en el grupo de diabéticos y en el grupo control. ....	131
Tabla 19. SS-OCT DRI Triton. Espesores de la CFNR a nivel del nervio óptico por sectores en el grupo de diabéticos y en el grupo control. ....	131
Tabla 20. SD-OCT Spectralis vs SS-OCT DRI Triton. Significación estadística de las diferencias de espesor en la retina (desde la MLI a la MB), en la CFNR (desde la MLI a la CFNR/GCL), en la GCL+ (desde la CFNR hasta la CPI) y en la GCL++ (desde la MLI hasta la CPI) comparando el grupo de diabéticos con el grupo control. ....	132
Tabla 21. SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton. Espesores por cuadrantes del ETDRS en $\mu\text{m}$ de la CFNR (desde la MLI hasta la CFNR), de la GCL+ (desde la CFNR hasta la CPI) y de la GCL++ (de la MLI hasta la CPI) en el grupo control con SD-OCT Spectralis y SS- OCT DRI Triton. ....	133
Tabla 22. SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton. Espesores por cuadrantes del ETDRS en $\mu\text{m}$ de la CFNR (desde la MLI hasta la CFNR), de la GCL+ (desde la CFNR hasta la CPI)	

y de la GCL++ (de la MLI hasta la CPI) en el grupo de pacientes DM1 con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton. ....	134
Tabla 23. SD-OCT Spectralis vs SS-OCT DRI Triton. Significación estadística de las diferencias de espesor en la CFNR (desde la MLI a la CFNR/GCL), en la GCL+ (desde la CFNR hasta la CPI) y en la GCL++ (desde la MLI hasta la CPI) comparando en un mismo grupo (DM1 o sanos) las medidas realizadas con SD-OCT Spectralis con las obtenidas con SS-OCT DRI Triton. ....	135
Tabla 24. Características del grupo del estudio preliminar sobre la determinación coroidea con ambos dispositivos de OCT (n=150). ....	138
Tabla 25. Valores coroides de volumen total y en las distintas áreas del ETDRS, obtenidas con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton, y valores de significación. ....	139
Tabla 26. Características de los Grupos 1 y 2 en los que se subdividió la población sana para valorar las diferencias en los valores coroides (Grupo 1 volumen coroides <8,65 mm <sup>3</sup> ; Grupo 2 volumen coroides ≥8,65 mm <sup>3</sup> ). ....	141
Tabla 27. Valores coroides de volumen total y en las distintas áreas del ETDRS, obtenidas con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton, y valores de significación de los Grupos 1 y 2 en los que se subdividió la población sana en la que se valoraron las diferencias coroides (Grupo 1 volumen coroides <8,65 mm <sup>3</sup> ; Grupo 2 volumen coroides ≥8,65 mm <sup>3</sup> ). ....	142
Tabla 28. Características de los Grupos 1 y 2 en los que se subdividió la población sana en la que se valoraron las diferencias coroides (Grupo 1: LA<23,56 mm; Grupo 2: LA≥23,56 mm). ....	143
Tabla 29. Valores coroides del espesor en las distintas áreas del ETDRS, obtenidas con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton, y valores de significación de los Grupos 1 y 2 en los que se subdividió la población sana en la que se valoraron las diferencias coroides (Grupo 1: LA <23,56 mm (n=75); Grupo 2: LA ≥23,56 mm (n=75)). ....	144
Tabla 30. Características descriptivas del grupo DM1 y el grupo control. No se encontraron diferencias significativas entre grupos en ninguno de los parámetros analizados. ....	145
Tabla 31. Espesores coroides por cuadrantes del ETDRS en μm (desde la MB hasta el límite con esclera) con el SD-OCT Spectralis y el SS-OCT DRI Triton en el grupo de diabéticos y en el grupo control. ....	146
Tabla 32. Significación estadística de las diferencias de espesor coroides (desde la MB hasta el límite entre coroides y esclera) con el SD-OCT Spectralis y el SS-OCT DRI Triton comparando el grupo de diabéticos con el grupo control. ....	147
Tabla 33. Características descriptivas del Grupo de DM1 subdividido en dos grupos: menos de 24 años y más o igual a 24 años de evolución de la enfermedad DM1. ....	148
Tabla 34. Espesores coroides por cuadrantes del ETDRS en μm (desde la MB hasta el límite coroides-escleral) valorados con el SD-OCT Spectralis y el SS-OCT DRI Triton en el grupo de pacientes diabéticos subdividido en dos grupos: menos de 24 años y más o igual a 24 años de evolución de la enfermedad DM1. ....	148
Tabla 35. Significación estadística y características endocrinológicas de los sujetos diabéticos de la duración y control metabólico de la enfermedad, en el 2009 y en el 2017. ....	149
Tabla 36. Significación estadística de las diferencias de espesor retiniano total, espesor de las CIR (desde la MLI hasta la MLE) y espesor de las CER (desde la MLE hasta la MB) en el grupo de diabéticos y en el grupo control, comparándolos entre los dos tiempos del estudio (2009 y 2017) y valoradas con el SD-OCT Spectralis. ....	150
Tabla 37. Valores medios del espesor retiniano total en todas las áreas del ETDRS evaluadas y comparación estadística de los resultados por grupo entre años de exploración (2009 vs 2017), medidas con SD-OCT Spectralis. ....	151
Tabla 38. Valores medios de los espesores de las CIR (desde la MLI hasta la MLE) medidas con SD-OCT Spectralis, en todos los cuadrantes evaluados y comparación estadística de los resultados por grupo y año de exploración. ....	152
Tabla 39. Valores medios de los espesores de las CER (desde la MLE hasta la MB) medidos con el SD-OCT Spectralis en todos los cuadrantes evaluados y comparación estadística de los resultados por grupo y año de exploración. ....	153
Tabla 40. Valores medios de los espesores de la CFNR (desde la MLI hasta la CFNR) en todos los cuadrantes evaluados con SD-OCT Spectralis y comparación estadística de los resultados por grupo y año de exploración. ....	154

Tabla 41. Valores medios de los espesores de la CCG (desde la CFNR hasta la CCG) en todos los cuadrantes evaluados con SD-OCT Spectralis y comparación estadística de los resultados por grupo y año de exploración.....	154
Tabla 42. Valores medios de los espesores de la CNI (desde la CPI hasta la CNI) en todos los cuadrantes evaluados con SD-OCT Spectralis y comparación estadística de los resultados por grupo y año de exploración.....	155
Tabla 43. Pérdida de espesor en $\mu\text{m}$ por año en los anillos parafoveal de 3 mm de diámetro y perifoveal de 6 mm en la CFNR, en la CCG y en la CNI, en el grupo de pacientes DM1 y en el grupo control. ....	157







# **Justificación del tema**



## 4. Justificación del tema

La Diabetes Mellitus (DM) es la enfermedad metabólica más grave y frecuente. La falta de un tratamiento curativo definitivo, las complicaciones agudas y su carácter crónico, hacen que se creen numerosos grupos de trabajo de muchas especialidades para investigar en los distintos campos de la enfermedad.

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune dirigida contra las células beta de los islotes pancreáticos. A pesar de los avances en aspectos epidemiológicos, genéticos e inmunológicos, la etiología permanece poco clara y compleja por combinar predisposición genética con influencias ambientales, que condicionan el momento del inicio y la expresión de la enfermedad, variable en los distintos sujetos y en las distintas etapas de cada paciente.

La prevalencia de la DM ha aumentado desproporcionadamente en las últimas décadas, alcanzando dimensiones de pandemia en los países industrializados, sobretudo la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). En España la DM1 ocurre en 11 de cada 100.000 habitantes por año aproximadamente. (1, 2) En un futuro no muy lejano, se espera asistir a una explosión de las necesidades sanitarias derivadas de sus complicaciones. La Retinopatía Diabética (RD) es una de las que más influye en la vida de las personas con DM1 (3), afectando la visión antes de que las lesiones sean detectables. (4)

La RD es una microangiopatía, considerada clásicamente una patología de origen vascular, clasificada dentro de las complicaciones microvasculares de la DM, porque afecta principalmente a las arteriolas precapilares, a los capilares, y a las vénulas postcapilares. Los cambios fisiopatológicos se producen en los pequeños vasos, provocando engrosamiento de la membrana basal, alteraciones endoteliales y pérdida de pericitos. (5, 6) Existe evidencia de que las alteraciones funcionales preceden a la vasculopatía de la RD. Exámenes psicofísicos sensitivos como la sensibilidad al contraste (7-9) y el estudio de alteraciones en la visión cromática, (10, 11) y métodos electrofisiológicos tales como el electroretinograma (ERG) (12-14) y los potenciales evocados visuales (PEV) (15-18), muestran anomalías precoces que anteceden a la aparición de la RD, y que pueden estar justificados por el estado de hiperglucemia mantenido.

El tratamiento de la RD se instaura una vez que estas alteraciones vasculares son visibles en el estudio del fondo de ojo, que constituye el gold estándar para su diagnóstico.

Se han descrito numerosos cambios a nivel neurológico, que pueden causar daño axonal, postulando que la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), sufra también estas alteraciones. (19-22) Hoy en día, ya existe una evidencia creciente de que la neurodegeneración retiniana es un fenómeno precoz en la patogenia de la RD, y de que puede preceder al desarrollo de las alteraciones microvasculares fomentando su aparición. (23, 24) Los mecanismos moleculares etiopatogénicos que intervienen en este proceso,

como el aumento del glutamato extracelular, el estrés oxidativo, la alteración de diferentes vías metabólicas y los productos de glicosilación avanzada (PAGs), dan lugar a una pérdida de células neuronales de la retina. En modelos animales se ha visto que en la DM hay una reducción precoz del espesor de la capa nuclear interna (CNI), la capa plexiforme interna (CPI) y la capa de células ganglionares (CCG) de la retina, en relación con un aumento de la apoptosis de varios tipos neuronales retinianos, incluyendo las células ganglionares y los fotorreceptores. (25, 26)

Se han observado alteraciones neurodegenerativas en el examen histológico de la retina de personas diabéticas fallecidas que no presentaban alteraciones vasculares en el examen del fondo de ojo (26, 27), sugiriendo que una exploración normal fundoscópica no excluye la presencia de alteraciones neurodegenerativas subclínicas.

Los recientes avances en las técnicas de análisis de imagen en oftalmología han mostrado que es posible detectar alteraciones estructurales y funcionales oculares en la DM, incluso antes de que los cambios microvasculares sean visibles en el examen fundoscópico. Gracias a la tomografía de coherencia óptica (OCT) estructural podemos conseguir una medición cuantitativa, objetiva y reproducible de las diferentes capas de la retina y del nervio óptico. (28-34)

Utilizando estos nuevos instrumentos diagnósticos algunos autores han podido observar alteraciones campimétricas (35-39) y en la CFNR de pacientes con DM, (40-42) incluso sin la existencia de RD. (22, 37, 43)

Entre estas técnicas de análisis por imagen destacan el láser confocal de barrido o tomógrafo retiniano de Heidelberg (HRT) (28, 30-33), la polarimetría láser (GDx) y la OCT. (29, 31, 34) Esta última proporciona una medida objetiva de la estructura de la retina, realizando cortes transversales que permiten cuantificar su espesor, pudiendo resultar muy útil como herramienta para detectar cambios estructurales derivados de la neurodegeneración retiniana en personas con DM. Mediante OCT se han objetivado cambios del espesor de la retina en pacientes con RD mínima o sin RD visible en el fondo de ojo, tanto en DM1 (44, 45) como en DM2 (46, 47), permitiendo incluso cuantificar las diferentes capas de la retina de modo independiente, de manera semejante a un corte histológico. (48)

En cuanto a la CFNR de pacientes con DM, sería de esperar que una pérdida neuronal de las capas internas de la retina (CIR) reflejara una disminución en su espesor (considerando retina interna desde la membrana limitante interna (MLI) hasta la membrana limitante externa (MLE)). La mayoría de estudios encuentran adelgazada la CFNR del área macular en DM1 (49) valorando tanto DM1 como DM2, (50) y sin o con mínimas lesiones vasculares retinianas. En el área peripapilar, estudios polarimétricos con GDx, previos a la generalización de la OCT, evidenciaban una pérdida clara de espesor de la CFNR previo a la aparición de signos de RD. (22, 37, 41, 42) Mediante OCT, la CFNR peripapilar ha sido estudiada en pacientes con DM1 y DM2 sin RD, encontrando un adelgazamiento significativo. (43, 47, 51)

Se ha evidenciado también un adelgazamiento de la CCG del área macular en los DM1 con RD mínima o sin signos de RD (44, 49, 52), así como en un grupo extenso de DM2 sin RD o con lesiones mínimas, en el que además exista una correlación entre las áreas de afectación neurofuncional, medidas por ERG, y las áreas con alteraciones en el espesor de la retina. (53)

Todavía existe cierta discordancia en algunos aspectos en cuanto al estudio por OCT del espesor de la retina en DM sin RD. Estudios previos no lograron encontrar diferencias en el espesor medio de la retina en estos pacientes comparados con el grupo control. (44, 54) Incluso en algún caso se encontró mayor espesor medio de la retina en el área macular, junto con mayor espesor de la CFNR y de la CCG peripapilar en DM1 sin RD comparados con sujetos sanos. (55) Otro estudio que muestra adelgazamiento de la CFNR peripapilar en DM2, encontró sin embargo un mayor espesor retiniano en el área macular. Así mismo, varios trabajos no encontraron diferencias entre diabéticos sin signos de RD y el grupo control en el espesor de la CFNR (40, 49, 53), o encuentran diferencias únicamente en el subgrupo con DM2 (51), pero no en el subgrupo con DM1.

Todas estas discordancias pueden ser atribuidas a la gran heterogeneidad de los estudios en cuanto a los pacientes incluidos, a menudo DM1 y DM2, con y sin signos de RD, al número de participantes y a los diferentes sistemas de OCT utilizados. Muchos de estos estudios se realizaron con tecnologías previas de OCT, de menor capacidad resolutive que los actuales Swept Source (SS-OCT) o los de dominio espectral (SD-OCT).

Por lo tanto, es preciso confirmar la capacidad de esta técnica para detectar daño subclínico incipiente a nivel de la CFNR, de la CCG y de las CIR en pacientes DM sin RD, y así podría usarse como método predictivo de la evolución posterior a la aparición de RD o de daño neuronal asociado a DM.

Es necesario para ello la evaluación de pacientes con DM1 sin RD mediante un estudio longitudinal de larga evolución de DM que permita valorar la neurorretina. Mediante técnicas de análisis de imagen con OCT de última generación, realizando mediciones sobre el mismo área examinada años antes para valorar si hay modificaciones de espesor, tanto en el espesor de la retina total como a nivel de las diferentes capas retinianas, comparando ambos exámenes. Además, la evaluación de la función visual sería necesaria para caracterizar correctamente las alteraciones neurodegenerativas de la retina en fases previas a la RD.

Del mismo modo, también es importante evaluar la utilidad de estas técnicas como biomarcador del daño nervioso en la DM, resultando de gran utilidad en dos ámbitos fundamentales. En primer lugar, podrían utilizarse para realizar un control evolutivo y detección temprana de la enfermedad anticipándose a las manifestaciones microvasculares de la RD, sin necesidad de recurrir a pruebas invasivas como la biopsia de nervio sural (56), la biopsia cutánea (57) o pruebas de conducción nerviosa. (58) En segundo lugar, podrían resultar útiles para evaluar la eficacia de nuevos tratamientos neuroprotectores, que cada vez se utilizan más en estos pacientes con el objetivo de disminuir las complicaciones.



The background of the page is a detailed microscopic image of plant tissue. It shows a complex network of cell walls, with some larger, more distinct structures that could be vascular bundles or large cells. The overall color is a warm, golden-brown or tan, typical of stained plant tissue under a microscope. The texture is highly detailed and organic.

# **Introducción**





## 5. Introducción

### 5.1. Diabetes Mellitus (DM)

#### 5.1.1. Definición y evolución histórica de los conceptos

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica caracterizada por un déficit absoluto o relativo de insulina, debido a defectos en la secreción de dicha hormona, en su acción sobre las células diana, o en ambos. Este déficit altera fundamentalmente el metabolismo de los hidratos de carbono, pero también el de los lípidos y el de las proteínas.

En Diciembre de 2006, la Asamblea General de las Naciones Unidas, en la Resolución 61/225, reconoció la diabetes como “enfermedad crónica, debilitante y costosa asociada con importantes complicaciones que afecta a las familias, los países y al mundo entero”. (59) En la mayoría de los países desarrollados, la diabetes ocupa del cuarto al octavo lugar entre las causas de defunción. En los países europeos la tasa de mortalidad oscila entre el 8 y el 33 por 100.000 habitantes, siendo en España actualmente del orden del 23 por 100.000. (60) La afectación ocular más importante es la retinopatía, primera causa de ceguera en adultos en edad laboral de entre 20 y 74 años, siendo responsable de entre 12.000 y 24.000 casos de ceguera al año. (59) Después de 15 años de evolución de DM, la ceguera afecta al 2% de los enfermos, mientras que otro 10% manifiesta problemas visuales graves. (61)

La DM es una enfermedad descrita ya en la antigüedad, pero que cada vez toma más importancia por su conocimiento y su alta prevalencia. La primera referencia a la DM la encontramos en el papiro de Ebers del Antiguo Egipto (hacia 1550 a.C.). En el papiro se recoge una sintomatología que recuerda a la DM y unos remedios a base de determinadas cocciones.

Los griegos también hicieron sus aportaciones siglos después: Demetrio de Apamea (270 a.C.) refinó el diagnóstico de la DM y Apolonio de Menfis acuñó el término de diabetes (a partir de Día “a través” y Betes “pasar”) para definir un estado de debilidad, intensa sed y poliuria. Siglos después, en su obra "De Medicina" Aulio Cornelio Celso (30 a.C.–50 d.C.) describe ya dos principios fundamentales del tratamiento de la diabetes: la dieta y el trabajo muscular. Claudio Galeno (129-200 d.C.) pensaba que la diabetes era una enfermedad muy rara, utilizando términos alternativos como “diarrea urinosa” y “dypsacus”, este último término para enfatizar la extremada sed asociada a la enfermedad. Abú Alí al-Hussein Abadía Ibn Sina, más conocido como Avicena (980-1037), describe la diabetes, el coma hipoglucémico y recomienda un tratamiento de semillas de alholva y cedro, ambas con propiedades hipoglucemiantes. La DM fue descrita también en el siglo XII por Averroes, médico y filósofo árabe nacido en Córdoba, y por Maimónides a finales de siglo. A partir del siglo XVI comienzan a sucederse descubrimientos médicos, principalmente en Europa. (62)

En el siglo XIX, la investigación centró su atención en el estudio del páncreas, descubriendo en el tejido glandular los grupos de células en forma de isla que posteriormente se denominaron islotes de Langerhans en honor a su descubridor. En 1889 Joseph von Mering y Oskar Minkovski extirparon el páncreas a un perro comprobando que el animal orinaba mucho y que la orina contenía azúcar, llegando a la conclusión de que el páncreas producía la sustancia inhibidora de la diabetes. Posteriormente se obtuvo extracto de páncreas realizando los primeros ensayos en animales (Georg Ludwig Zuelzer, 1870-1949). Se continuaron los estudios hasta comercializar derivados de páncreas de ternera eficaces en el tratamiento del coma diabético (comercializado con el nombre de Aomatol®).

En 1921 se trató a los primeros diabéticos con el preparado refinado a partir un compuesto previo desarrollado en Toronto en 1920 por Frederick Grant Banting y Charles Hebert Best. La sustancia recibió el nombre de insulina y se identificó como una hormona. Los éxitos con el preparado se fueron sucediendo, y se comenzó su comercialización, extendiéndose su uso bajo el control del Comité Insulínico Independiente. (63)

Se descubrió de forma anecdótica que el empleo de sulfonamidas, introducidas en los años 30 por Gerhard Domagk, ejercían un efecto hipoglucemiante, de forma que en 1953 se comenzó a usar para el tratamiento de pacientes diabéticos con buenos resultados. A raíz de entonces comenzaron a desarrollarse los antidiabéticos orales, posibilitando prescindir de la insulina en muchos pacientes.

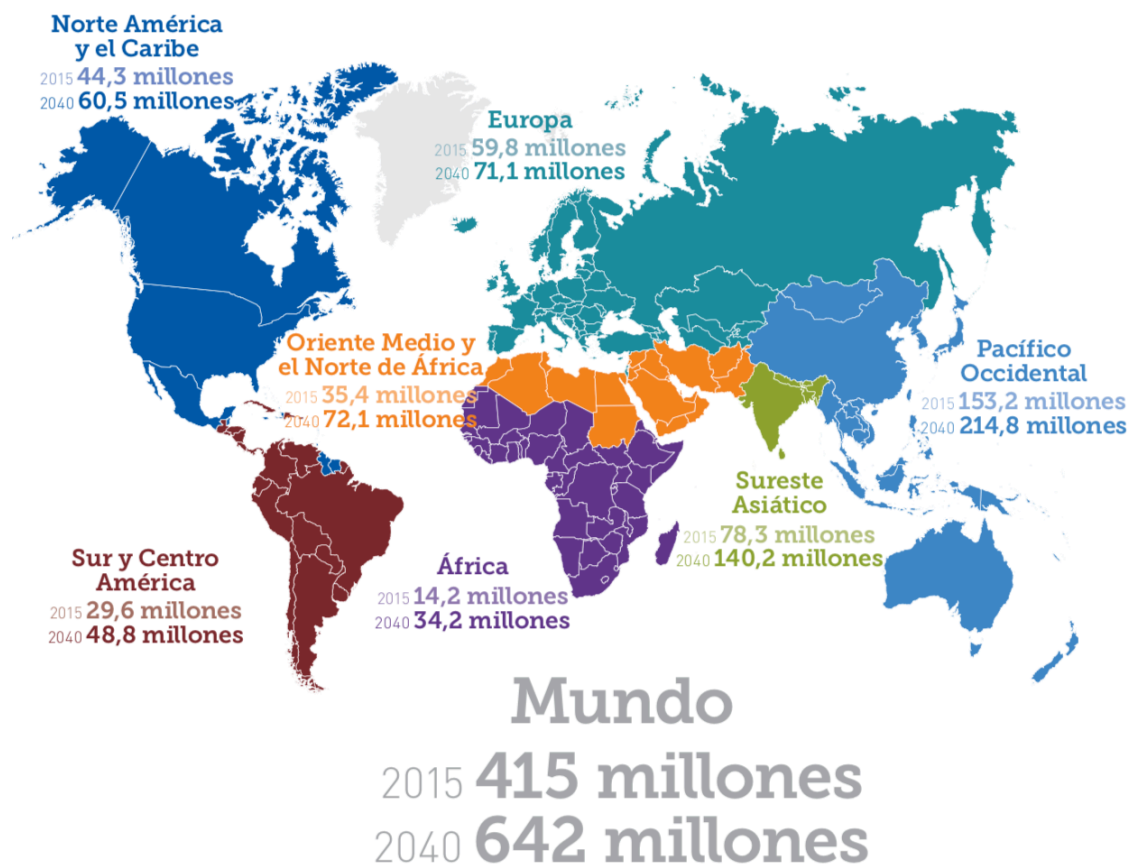
La expresión analítica más importante de la DM es la hiperglucemia, tanto es así, que 3 de los 4 criterios usados actualmente para establecer el diagnóstico de DM se basan en la cuantificación de la glucemia (64) como se muestra más adelante en la *Tabla 1*.

### 5.1.2. Epidemiología e impacto de la diabetes

La Organización de Naciones Unidas (ONU) destacaba el impacto mundial de la DM, siendo la primera vez que reconocía que una enfermedad no contagiosa representa una grave amenaza para la salud mundial.

El envejecimiento de la población, junto con una gran variedad de factores derivados del actual estilo de vida en los países desarrollados, ha originado un aumento en la prevalencia de muchas enfermedades crónicas, entre ellas la DM.

Se estima que en el mundo hay actualmente 415 millones de personas adultas con DM, y que esta cifra se habrá incrementado a 642 millones en el año 2040, lo que equivaldrá a uno de cada diez adultos. (65)



**Figura 1.** Número estimado de personas con diabetes en el mundo y por región en 2015 y 2040 (20-79 años).

Adaptado del Atlas de la diabetes de la FID 2015. (65)

La prevalencia de la DM varía ampliamente a nivel mundial, apareciendo en muchas zonas de forma epidémica. En general, las poblaciones más afectadas son aquellas donde el estilo de vida es “occidentalizado”, o bien con una industrialización rápida. (66-68) Algunas razones explicativas de la variabilidad encontrada en la prevalencia podrían ser la longevidad, historia familiar, raza, urbanización, migración, obesidad, dieta, actividad física y nutrición fetal/neonatal. (69)

En cuanto a la incidencia de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), existe una gran variabilidad geográfica internacional, lo que ha conducido a intentar identificar las razones de esta distribución tan heterogénea. (70) Por un lado, se pensó que esta variabilidad podría deberse a la distinta distribución de los factores genéticos, identificándose ciertos antígenos de histocompatibilidad que aumentan el riesgo de padecer DM1 en los estudios de incidencia de la DM1. Sin embargo, el hecho de que hermanos gemelos homocigotos presentasen distinta probabilidad de desarrollar la enfermedad (71), junto a un aumento progresivo de la incidencia (72), y cambios estacionales en la misma (73), hacen que se sospeche la importancia que deben desempeñar los factores ambientales (agentes virales, agentes químicos y diferentes componentes de la dieta).

El estudio EURODIAB ha seguido durante 10 años la evolución de la DM1 en una extensa muestra de población europea. (74) Describen un

aumento de la incidencia de DM1 en Europa, aunque de forma desigual por edades y países. (75) En cuanto a países, el cambio más dramático se ha observado en el este y centro de Europa (países que han sido objeto de cambios socioeconómicos importantes en los últimos años), con mayor incidencia en países nórdicos, y menor en África y Asia. La incidencia es mayor en niños (0-14 años) que en adultos jóvenes (15-29 años). En cuanto a sexos, no hay diferencia en edad pediátrica, pero sí observamos un predominio masculino en adultos jóvenes, característica muy llamativa al tratarse de una enfermedad autoinmune, que suele ser más prevalente en mujeres. (76)

La Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2011/12 identifica la DM entre las enfermedades más prevalentes en la población española. Al realizar un ajuste por edad y sexo, encontraron una prevalencia del 13,80%. Casi en la mitad de los casos se trataba de DM no diagnosticada, siendo la prevalencia de DM no conocida del 6,0%. (77) La proporción de personas de 15 años o más con DM diagnosticada por un médico ascendía a 6,96% en España. (78)

Si nos referimos a Aragón, en el estudio epidemiológico de DM más importante, realizado en el 1995, la prevalencia total calculada era del 6,10%, estando el 3,0% de los casos sin diagnosticar. (79) A fecha del 31 de diciembre de 2012, esta proporción era del 4,87%, lo que equivaldría a 54.178 personas al realizar la estimación sobre la población asegurada de 15 o más años de edad. (78)

La enorme trascendencia de este problema de salud se acompaña de un notable impacto económico y social. A nivel mundial, se calcula que el 12,0% del gasto sanitario global va destinado a la DM. (65) Según un estudio publicado en 2013, los costes directos de la DM y sus complicaciones representan el 8,20% del gasto sanitario total en España. (80) Y respecto a los costes indirectos, en 2011 se estimó una cifra de 2.567 procesos de incapacidad temporal derivados de la DM. (81)

Desde el punto de vista del paciente, la DM es una enfermedad sin curación definitiva que le exige un tratamiento estricto y sacrificado para evitar enfrentarse a sus complicaciones. No sólo le obliga a tomar o inyectarse fármacos, sino que además le indica cuándo y qué puede comer, y en ocasiones le provoca las desagradables y temidas hipoglucemias. Es por ello que la calidad de vida de las personas con DM se encuentra frecuentemente mermada, más en aquellos pacientes de mayor tiempo de evolución, con complicaciones y en tratamiento con insulina. (82)

#### 5.1.2.1. Epidemiología de las complicaciones crónicas de la DM

##### **Retinopatía diabética**

La Retinopatía Diabética (RD) afecta al 15-50% de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (83) y casi al 90% de los DM1. (84) El 66,6% de los DM1 tiene RD tras 11 años, (85) y la mayoría tras 20 años de evolución. (86, 87) Las formas severas de retinopatía alcanzan hasta el 50 % de los

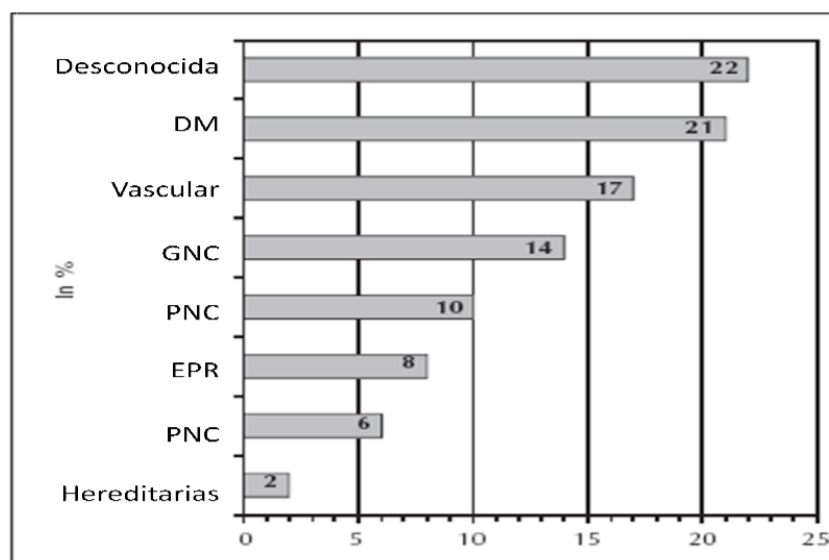
pacientes DM1. (88)

### Neuropatía diabética

La neuropatía es probablemente la complicación más común de la DM, apreciándose en mayor o menor grado en un 50% de los pacientes (89, 90), aunque la prevalencia varía mucho de un estudio a otro, dependiendo de los criterios diagnósticos usados y de la sensibilidad de las pruebas empleadas. Su prevalencia también aumenta con el tiempo de evolución de la DM y con la edad del paciente. (91) El riesgo relativo de neuropatía entre los diabéticos es siete veces superior al de la población general.

### Nefropatía diabética

La nefropatía está presente entre el 3 y el 35% de los pacientes con DM2. En España, la prevalencia de microalbuminuria es del 13% para DM1 y del 23% para DM2, la de macroproteinuria del 4,6 al 5%, y la de insuficiencia renal del 4,8 al 8,4%. (91-95) El riesgo relativo de padecer insuficiencia renal es 25 veces superior entre los diabéticos. Del 30 al 50% de los diabéticos con evolución de entre 10 y 20 años presentan algún grado de afectación renal. Actualmente la DM supone la primera causa conocida de inclusión en programas de hemodiálisis en España (96-98) como muestra la *Figura 2*.



**Figura 2.** Causas de fallo renal en España en porcentaje.

DM: Diabetes Mellitus, GNC: glomerulonefritis crónica, PNC: pielonefritis crónica, EPR: enfermedad poliquística renal. Adaptado de Ceballos y cols. (98)

#### 5.1.2.2. Mortalidad por DM

La hiperglucemia en sí misma se asocia a incremento de la mortalidad

cuanto mayor es el nivel de glucemia basal en DM2. (99) La edad, la hipertensión arterial y la presencia de proteinuria también se relacionan de forma independiente con la mortalidad en DM2. (100)

En la mayoría de países desarrollados, la DM ocupa del cuarto al octavo lugar entre las causas de defunción. En Europa la tasa de mortalidad por DM oscila entre el 8 y el 33 por cada 100.000 habitantes por año, siendo en España 23/100.000. (60)

### 5.1.3. Criterios diagnósticos

Entre varios comités de expertos se establecieron los criterios diagnósticos en la DM a nivel internacional y de manera estandarizada: El Grupo Nacional de Referencia de la Diabetes (NDDG) del Instituto Norteamericano de la Salud, la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la Organización Mundial para la Salud (OMS). Los criterios diagnósticos y clasificación utilizada han sido propuestos por el NDDG con modificaciones de la OMS en las últimas décadas (NDDG 1979, WHO 1980, WHO 1985).

En 1995 la Asociación Americana de Diabetes (ADA) creó un comité de expertos para modificar los criterios diagnósticos y clasificación de la DM. (101) Estos criterios fueron aceptados tanto por el grupo de expertos en DM de la OMS como por el "Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación en Diabetes Mellitus". (102)

Las novedades introducidas en los criterios de 1997 fueron dos:

1.- La disminución del umbral diagnóstico de la glucemia en ayunas a 126 mg/dl.

2.- Dejar de utilizar la sobrecarga oral de glucosa como prueba diagnóstica de rutina. Esta prueba queda restringida a los pacientes con una glucosa plasmática entre 110 y 126 mg/dl y/o obesos con historia familiar de DM o títulos altos de Hemoglobina glicosilada o HbA1c. (103)

Por tanto, los datos analíticos aprobados en 1997 para el diagnóstico de diabetes fueron los siguientes:

1.- Glucemia tras al menos 8 horas de ayuno mayor o igual a 126 mg/dl (7,0 mmol/l) acompañada de clínica sugestiva de hiperglucemia como polidipsia, poliuria o pérdida de peso. Si el dato analítico no se acompaña de esta clínica, se debe confirmar en otro control realizado en un día distinto.

2.- Síntomas de hiperglucemia y una glucosa plasmática tomada al azar mayor o igual a 200 mg/dl. Se considera al azar, a aquella analítica a cualquier hora del día sin tener en cuenta el momento de la última ingesta.

3.- Glucosa plasmática a las 2 horas del test de tolerancia oral de glucosa mayor o igual a 200 mg/dl (11,1 mmol/l) acompañado de clínica de hiperglucemia. Para realizar el test de tolerancia oral de glucosa se precisa un

ayuno de 10 horas sin ingesta calórica de ningún tipo. Al comenzar el test, se mide la glucemia en ayunas, y después el paciente ingiere 75 g de glucosa en media hora en una preparación líquida. En un test de tolerancia a la glucosa normal, la cifra de glucemia puede elevarse hasta 220 mg/dl antes de comenzar a disminuir, pero se encuentra en menos de 140 mg/dl a las 2 horas de la ingesta. Si a las 2 horas los valores se encuentran entre 140 y 199 mg/dl, se considera “alteración de la tolerancia a la glucosa” (*Impaired glucose tolerance*, IGT). Los pacientes con IGT o glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl se consideran “pre-diabéticos”, e indica un alto riesgo de desarrollar diabetes. Si en el test descubrimos una glucemia a las 2 horas mayor o igual a 200 mg/dl, se considera al paciente diabético. Este criterio diagnóstico debe acompañarse de clínica sugestiva de hiperglucemia, o constatar el diagnóstico con éste u otro criterio en una segunda visita.

En el año 2010 se incorporó un nuevo criterio diagnóstico por la ADA (64), la cuantificación de la HbA1c.

La HbA1c es ampliamente utilizada como marcador crónico de la glucemia, ya que refleja una media de la glucosa plasmática de los últimos 2-3 meses. Este test juega un rol importante en el manejo de pacientes con DM, ya que se correlaciona en gran medida con las complicaciones microvasculares y, en menor medida, con las macrovasculares. Los anteriores comités de expertos, no recomendaban el uso de HbA1c como criterio diagnóstico de la diabetes, debido en gran medida a su difícil estandarización. Actualmente, está ampliamente estandarizado, así que los resultados pueden ser aplicados de forma uniforme en toda la población. Por lo tanto, en el último informe del Comité de Expertos Internacional (64), se recomienda el uso de la HbA1c como criterio diagnóstico de DM, y se considera al paciente diabético si el valor de la HbA1c se encuentra por encima de 6,5%, siendo esta decisión apoyada por la ADA. Esta determinación detecta un tercio más de casos que se quedarían sin diagnosticar con el test de glucemia en ayunas.

Por tanto, los criterios actuales para establecer el diagnóstico de DM son los descritos en la *Tabla 1*.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de diabetes según la Asociación Americana de Diabetes.

<b>Criterios de diagnóstico de la diabetes</b>
1.- HbA1c $\geq 6,5\%$ . El test debe realizarse en un laboratorio que use el método certificado por el "Nacional Glycohemoglobin Standardization Program", certificado y estandarizado por el estudio de "Diabetes Control and Complications Trial". *
o
2.- Glucosa plasmática en ayunas $\geq 126$ mg/dl (7,7 mmol/l). Definiendo ayunas como no ingesta calórica de al menos 8 horas.*
o
3.- Glucosa plasmática a las 2 horas del Test de Tolerancia Oral de Glucosa (TTOG) $\geq 200$ mg/dl (11,1 mmol/l). El test debe realizarse según lo descrito por la Organización Mundial de la Salud, usando una cantidad de azúcar equivalente a 75 g de glucosa deshidratada disuelta en agua.*
o
4.- En un paciente con síntomas claros de hiperglucemia o crisis hiperglucémicas, una glucosa plasmática tomada al azar $\geq 200$ mg/dl (11,1 mmol/l).
<b>* En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los criterios 1-3 deben ser confirmados repitiendo el test.</b>

Adaptada de Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 2010. (64)

Los pacientes que no alcanzan los niveles requeridos para el diagnóstico pero que presentan un riesgo aumentado de padecer DM, se pueden englobar en el término de prediabetes, si cumplen los siguientes criterios expuestos en la *Tabla 2*.

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de prediabetes según la Asociación Americana de Diabetes.

<b>Criterios diagnósticos para prediabetes</b>
1.- Glucosa en ayuno 100 a 125 mg/dL
o
2.- Glucosa plasmática a las 2 horas 140 a 199 mg/dL durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa con carga de 75 gr de glucosa disuelta en agua.
o
3.- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) 5,7 a 6,4%

Adaptada de ADA 2017. (104)

#### 5.1.4. Clasificación de la DM

El concepto "diabetes mellitus" engloba un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por la hiperglucemia crónica, derivada de defectos en la secreción de la insulina, en la acción de la misma o en ambas.

Clásicamente, la diabetes se ha clasificado en DM insulino dependiente y DM no insulino dependiente por el tipo de tratamiento necesario para su control. Actualmente se han acumulado nuevos conocimientos identificándose defectos a nivel de células, tejidos y funciones que están relacionados con la expresión de la enfermedad, dando lugar a nuevas clasificaciones. (104)

Según el comité de Expertos de la ADA y la OMS, la DM se puede clasificar en cuatro categorías fundamentales: (104)

a. **Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1).** Representa del 5 al 10% de casos de



DM. Se caracteriza por un déficit absoluto de insulina. El origen de la misma es la destrucción de las células  $\beta$  productoras de insulina del páncreas y suele conllevar un déficit absoluto de la misma, derivando en un proceso de origen autoinmune. (104) También se denomina DM insulino dependiente o de inicio juvenil. Suele presentarse con cetoacidosis como primera manifestación de la enfermedad en la mayoría de los casos. En otros, la hiperglucemia moderada puede cambiar rápidamente a severa y/o a cetoacidosis con la presencia de infecciones u otros factores estresantes. En algunos casos, adultos particularmente, pueden mantener una función residual de las células beta suficiente para prevenir la cetoacidosis durante años. Se clasifica en dos formas, la forma mediada por la inmunidad y la idiopática. (64)

- i. **DM1 mediada por la inmunidad (DM1A):** esta forma de DM engloba sólo al 5-10% de pacientes con DM, y a él pertenecen la mayoría de los pacientes con DM1. Se debe a una destrucción de las células  $\beta$  del páncreas por mecanismos autoinmunes. Los marcadores de la destrucción inmune incluyen: Anticuerpos (Ac) contra las células de los islotes pancreáticos, Ac contra la insulina, Ac contra la Decarboxilasa del Ácido Glutámico (GAD<sub>65</sub>), Ac contra la tirosin-fosfatasa IA-2 y IA2 $\beta$ . Este tipo de DM tiene una fuerte asociación con el tipaje Antígeno Leucocitario Humano (HLA), unido a los genes *DQA* y *DQB*, e influenciado por los genes *DRB*. Los haplotipos *HLA-DR/DQ* pueden ser tanto predisponentes como protectores.

En esta forma de DM la destrucción de los islotes pancreáticos es muy variable de unos individuos a otros, siendo el grado de hiperglucemia, la cetoacidosis y la clínica dependiente de este grado de destrucción, y en todos ellos, en estadios finales, la secreción de insulina es nula o casi nula, como manifestación de los niveles bajos o indetectables de péptido-C en plasma.

La DM de mediación inmune suele presentarse en niños y adolescentes, pero puede aparecer a cualquier edad, incluso en la 8ª o 9ª década de la vida.

Estos pacientes, además de la predisposición genética, están influenciados por factores ambientales todavía poco definidos, y suelen asociar otras enfermedades de base autoinmune, como puede ser la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison, vitíligo, esprúe celiaco, hepatitis autoinmune, miastenia gravis o anemia perniciosa.

- ii. **DM1 idiopática (DM1B):** en este caso, la etiología de la DM permanece todavía desconocida. En estos pacientes, hay insulinopenia con tendencia a la cetoacidosis sin evidencia de enfermedad autoinmune. Muy pocos pacientes se incluyen en

este grupo, y la mayoría son de ancestros africanos o asiáticos con una importante asociación familiar, pero sin asociación con el HLA. Los pacientes que padecen este tipo de DM tienen episodios repetidos de cetoacidosis con grado variable de insulinopenia entre los mismos. Estos pacientes requieren terapia insulínica constante. (105)

- b. **Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).** Antes denominada no insulino dependiente, engloba el 90% de casos de DM. Se diagnostica tradicionalmente en edades superiores a los 30 años, si bien el aumento de la obesidad infantil y juvenil está incrementando su aparición en edades cada vez más tempranas. En su origen intervienen múltiples factores, entre los cuales destacan una importante carga genética, la obesidad y el sedentarismo. La patogenia de la DM2 es compleja, pero el factor predominante es la resistencia a la acción periférica de la insulina, que puede conducir a un fallo progresivo en la secreción pancreática de la misma.
- c. **Diabetes mellitus gestacional.** Se define como un grado de intolerancia a la glucosa que aparece por primera vez durante el embarazo. Diagnosticada durante el segundo o tercer trimestre de la gestación, es favorecida por los cambios hormonales del embarazo y la susceptibilidad genética, entre otros factores. En la mayoría de los casos la paciente recupera el estado glucémico tras la gestación.
- d. **Diabetes específicas de otros tipos.** Son ejemplos la diabetes monogénica (llamada MODY por sus siglas en inglés *Maturity Onset Diabetes of the Young*), la diabetes causada por enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística), y la diabetes causada por fármacos (inmunosupresores, glucocorticoides...). (104)

Los tipos más comunes, que son la DM1 y la DM2, son enfermedades distintas que a menudo difieren en su presentación y evolución clínica, y cuyo abordaje terapéutico no es igual. De cara al tratamiento, es importante realizar un diagnóstico certero del tipo de DM, sin embargo, en ocasiones puede no resultar fácil. Los paradigmas clásicos de que la DM2 aparece únicamente en adultos y la DM1 en niños han dejado de ser exactos, y se pueden encontrar ambos tipos de DM a cualquier edad. Respecto a las diferencias en el tratamiento, en la DM1 se precisa siempre la administración de insulina exógena de reemplazo para regular la glucosa en la sangre, mientras que en la DM2 no siempre es así.



**Figura 3.** Tipos de Diabetes Mellitus.  
Adaptado del atlas de la diabetes de la FID 2013. (106)

Sin embargo, el tratamiento de la DM2 es diferente según el paciente. Incluye muchas opciones terapéuticas, entre las que se incluyen cambios dietéticos, aumento de la actividad física, una gran variedad de fármacos orales, y tratamiento con insulina para controlar la glucemia si la enfermedad evoluciona lo suficiente.

Una vez diagnosticada la presencia de DM, se clasifica dentro de un tipo u otro según criterios clínicos, analíticos y mediante el análisis de la autoinmunidad, ya sea de forma simultánea o con posterioridad al diagnóstico de la DM.

En algunos casos, la DM2, puede permanecer asintomática durante meses o años, por lo que el 46,50% de los adultos afectados de DM están aún sin diagnosticar. (65) Esto supone un verdadero reto para la Salud Pública, requiriéndose unos criterios rigurosos para el cribado y el diagnóstico de esta enfermedad.

Existen, así mismo, unas directrices que establecen de forma concreta la frecuencia y la edad a la que comenzar a realizar estudios de detección de DM, según los factores de riesgo concretos de cada persona, encaminadas al diagnóstico precoz de la enfermedad.

En el caso sobre todo de la DM2, en que la fisiopatología se desarrolla progresivamente a lo largo de años, se ha establecido una categoría que, como se ha comentado antes, engloba los estados previos a la DM, denominada *prediabetes* y expuestos en la *Tabla 2*. (104)

### 5.1.5. Etiología y fisiopatología de la diabetes tipo 1

La DM1, es causada por una reacción autoinmune desencadenada por

agentes ambientales que ataca a las células- $\beta$  insulino-secretoras del páncreas de los individuos genéticamente predispuestos. Como resultado, el cuerpo ya no puede producir la insulina que necesita. Las causas que provocan dicha reacción no se comprenden completamente. Es una enfermedad crónica, que puede comenzar a cualquier edad, aunque de forma más habitual en la infancia o juventud.

Como se ha comentado anteriormente, las personas con esta forma de DM necesitan terapia de reemplazo con insulina para controlar los niveles de glucosa.

La DM1 con frecuencia aparece bruscamente con los síntomas clásicos de polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso, cansancio excesivo y visión borrosa. Podemos observar también retraso en el crecimiento y susceptibilidad a padecer ciertas infecciones como consecuencia de la hiperglucemia crónica. (65)

Como consecuencia de la formación de los anticuerpos, se va destruyendo el tejido pancreático hasta que la destrucción llega al 90% de las células insulino-secretoras, que es cuando comienza a manifestarse la enfermedad. (107, 108) Una vez establecida la pérdida funcional puede persistir y progresar o fluctuar con periodos de remisión y otros de recaídas. (109, 110)

#### 5.1.5.1. Factores genéticos

La implicación de factores genéticos está bien reconocida por la importante agregación familiar de la enfermedad sin seguir ningún patrón mendeliano de herencia, siendo mayor cuanto más cercano sea el parentesco. Hasta el 15% de los pacientes DM1 tiene un familiar de primer grado afectado (111), sin embargo, dado que el grado de concordancia entre gemelos monocigotos está entre el 30 y el 50%, (112) está clara la contribución de la carga genética en el riesgo de desarrollar diabetes, pero se sugieren otros factores de riesgo que contribuyan al desarrollo, probablemente ambientales. (112, 113)

El riesgo de DM1 declina al alejarse el parentesco, aunque se mantiene por encima de la población general sin familiares con la enfermedad. El riesgo de los hermanos de un sujeto con diabetes (5%) es similar al de los hijos de éste (6%), lo que sugiere que la varianza genética en la DM1 es aditiva, y por tanto que la relación entre el parentesco genético con el probando y el riesgo de desarrollar DM1 debería ser lineal. En el análisis de riesgo en parentesco de segundo y tercer grado sugiere una relación no lineal, lo que implica un modelo en el que se combinan de forma aditiva diversos genes para conferir el riesgo de DM1. (114)

En el estudio de la asociación con el complejo del HLA o Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), se demostró la existencia de relación entre los antígenos del HLA y la predisposición o protección frente a desarrollar DM. Se han encontrado multitud de asociaciones con la DM, las más

importantes se encuentran en el cromosoma 6p21, especialmente las moléculas HLA de clase II (DR, DQ y DP), influyendo también los de clase I (HLA A, B y C) y de clase III (algunas proteínas del complemento, sistemas enzimáticos, respuesta inmune, transporte peptídico...). Más del 90% de los sujetos con DM portan las variantes *HLA-DR3*, *DQB1\*0201* o *DR4*, *DQB1\*0302*. (115) Además es importante la asociación con *DRB1\*03-DQA1\*0501-DQB1\*0201*. (116) También existen genes que confieren protección contra el desarrollo de la enfermedad. Así, los haplotipos *DRB1\*0403* y *DQB1\*0602* están presentes en 20% de la población de Estados Unidos, pero son extremadamente raros en individuos con DM1A (<1%). (117)

Los genes implicados, en los que se ha visto que su porte se asocia a mayor riesgo de padecer la enfermedad se denominan IDDM 1,2,3... (Tabla 3) y se han descrito multitud, siendo el más importante el IDDM1, y que se localiza en la región HLA del cromosoma 6p, siendo responsable del 40% de la agregación familiar. (114, 115)

**Tabla 3.** Genes relacionados con la diabetes (IDDM).

Gen	Localización Cromosoma	Potencia del vínculo	Marcador/Población
IDDM1	6p21,3	-	
IDDM2	11p15.5	-	
IDDM3	15q26	LOD: 2,54	D15s107. 250 familias de origen canadiense, británico o norteamericano
IDDM4	11q13	MLS: 2,7-5	Cerca de FGF, D11S987. 96 familias británicas
IDDM5	6q25-q27	MLS: 1,5-4,5	
IDDM6	18q21	MLS: 1,1-1,6	<i>Locí</i> grupo sanguíneo Kidd. Modesta relación en análisis de hasta 1.708 familias ( $p=0,01$ )
IDDM7	2q31-q33	MLS $\leq$ 1,53	D2S152. Vecino a IDDM12 y 13. Significación marginal ( $p=0,05$ ) en 1.551 familias
IDDM8	6q25-q27	MLS: 1,2-3,6	D6S264 y D6S281. Sugerente de asociación en estudios de vínculo
IDDM9	3q22-q25	MLS: 1,1-2,4	D3S1303
IDDM10	10p11-q11	MLS: 1,3-4,7	Cerca de GAD. D10S193. 312 familias americanas, 356 familias británicas
IDDM11	14q24.3-q31	MLS: 4,02	D14S67. 254 familias. Asociación sólo si se comparte $\leq$ 50% de alelos HLA
IDDM12	2q33	MLS: 3,39	Cerca de CTLA-4. D2S72. 48 familias italianas. En estudio clúster dentro y próximos al gen CTLA-4
IDDM13	2q34	MLS: 3,39	Cerca de IDDM12. D2S164. La asociación mejora al incluir familias con ICA(+) sin desarrollar DM ¿papel en fases precoces?
IDDM15	6q21	MLS: 1,71-4,8	Muy cercano a HLA. D6S283
IDDM17	10q25	LOD: >1	Asociado a dos haplotipos HLA-DR3. Identificador en pedigrí familiar beduino
IDDM18	5q33-q34	MLS: 2,3	Cercano a IL12B. Grupo de familias británicas y australianas

\* MLS: Máxima puntuación LOD (logaritmo de los odds), del inglés *maximized LOD score*. Adaptado de Gomis y cols. (116).

Los autoanticuerpos que aparecen en la DM1 son los nombrados ICA, IAA y GAD, junto con IA-2, y uno descubierto más recientemente, el ZnT8.

Aproximadamente el 90% de los niños con diabetes de nueva aparición

expresa uno u otro autoanticuerpo (Figura 4). (118)

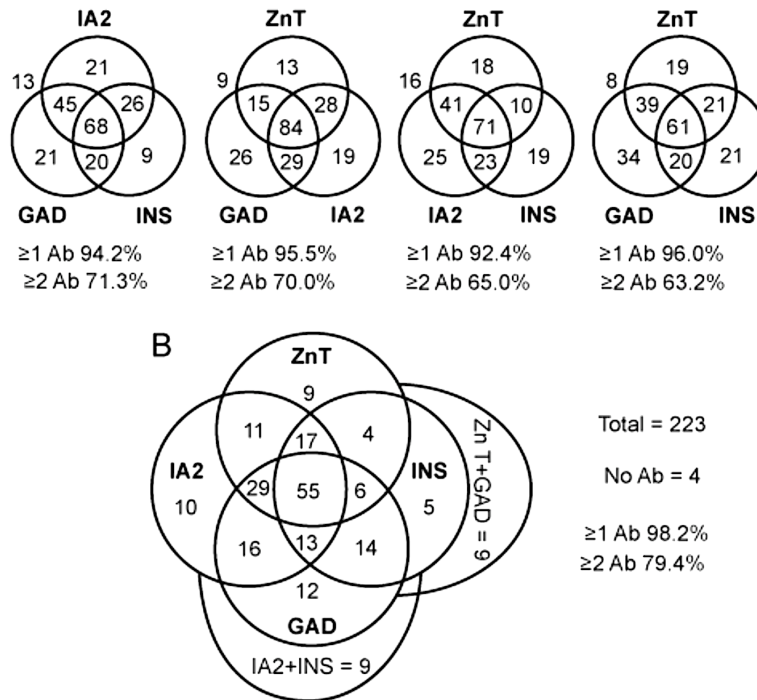


Figura 4. Combinación de autoanticuerpos en la Diabetes Mellitus tipo 1. Adaptado de Eisenbarth y cols. (118)

Un umbral más alto de especificidad suele ser necesario para la predicción de la DM1A (Figura 5) y la presencia de más de 2 de 4 autoanticuerpos constituye un alto riesgo de desarrollar DM, superior al 90% a largo plazo.

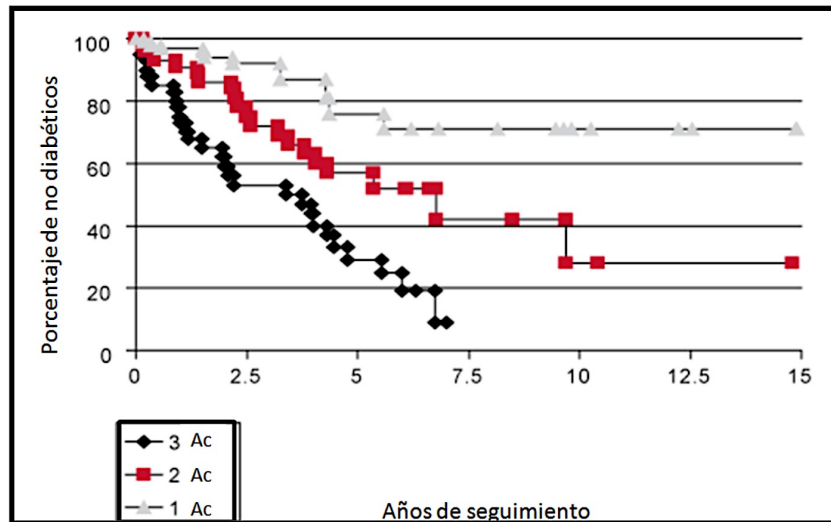


Figura 5. Progresión de Diabetes Mellitus según el número de anticuerpos. Adaptado de Verge y cols. (119)

**Tabla 4.** Principales autoanticuerpos y antígenos relacionados con la DM1.

Autoanticuerpos	Antígenos
Anti-insulina	Insulin-proinsulina
Anti islotes (ICA)	Gangliósido, GAD, Proteína 69 KD
Anti 64KD/GAD	GAD (decarboxilasa ácido glutámico)
Anti AI2 $\beta$	Proteína 38KD??
Anti proteína 40KD, 50KD	¿?
Anti CPH	Carboxipeptidasa H
Anti 69KD	ICA-69
Anti-proteína 52KD*	¿?
Anti periferina*	Periferina
Anti HPS*	HSP65
Anti albúmina bovina	Péptidos ABBOS
Anti organoespecíficos	Médula suprarrenal, ganglios simpáticos Nervio vago, tejido pancreático Tiroides, hipófisis

\*Ratón NOD. Adaptado de Verge y cols. (119)

#### 5.1.5.2. Factores ambientales

La naturaleza de los factores ambientales permanece todavía desconocida. (120) Se proponen infecciones endémicas, hábitos alimentarios, tóxicos ambientales, factores climáticos o determinadas costumbres. (108)

Se postulan agentes virales: Estudios epidemiológicos han demostrado un aumento de la DM1 tras epidemias poblacionales de enterovirus. (121) Otros estudios asocian el virus coxsackie y la DM1 (121-124) o la rubeola congénita. (125) Otros virus implicados en animales de experimentación son: rubeola, reovirus, virus de Kilham, parotiditis, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr. (126)

#### 5.1.5.3. Factores dietéticos

Entre los factores dietéticos posibles indicadores de la DM se encuentran aditivos alimentarios y la albúmina bovina. (127) Otros factores podían ser los nitritos (128) o las nitrosamidas (129), y el inicio precoz de lactancia artificial con leche de vaca. (130-133)

#### 5.1.5.4. Otros factores

Otros factores son:

- **Geografía:** variable muy relacionada con la etiología de la DM. (134)
- **Perinatales y gestacionales:** duración de la gestación, la preeclampsia, el sufrimiento fetal agudo, mes o estación de nacimiento,

bajo peso al nacer, ictericia neonatal, infecciones perinatales, suplemento con vitamina D (135-140)

- **Socio-económicos:** tipo de residencia (rural-urbana), nivel socio-cultural, padres más o menos expuestos a infecciones (141-144)
- **Psicológicos (145)**
- **Familiares:** edad materna, antecedentes familiares de DM1 en la madre, el orden de fratria, antecedentes de abortos (146, 147)
- **Inmunológicos:** vacunaciones, dermatitis atópica, infecciones precoces, enfermedades autoinmunes (146, 148-152)

Como conclusión podemos obtener que el papel de factores ambientales está admitido, pero todavía son necesarios más estudios que correlacionen esta etiología multifactorial y expliquen los mecanismos implicados.

### 5.1.6. Etiología y fisiopatología de la diabetes tipo 2

Generalmente ocurre en adultos, pero se ve cada vez más en niños y adolescentes. En fases iniciales de la DM2 el cuerpo es capaz de producir insulina, pero presenta resistencia a su efecto, de modo que lo compensa produciendo mayores cantidades. Con el tiempo, los niveles de insulina pueden llegar a ser insuficientes. Tanto la resistencia como la deficiencia de insulina pueden llevar a niveles de glucosa en sangre altos.

Durante mucho tiempo pueden no aparecer síntomas de ningún tipo y la enfermedad puede permanecer sin diagnosticar, pero cuando la hiperglucemia es manifiesta aparecen los mismos síntomas que en la DM1. La importancia de un diagnóstico precoz se fundamenta en que mientras la DM2 es asintomática, las alteraciones metabólicas ya están produciendo daños en el organismo. Por eso, en ocasiones los pacientes con DM2 presentan ya complicaciones en el momento del diagnóstico. (65)

Los condicionantes que predisponen a una persona a desarrollar DM2 son de diversa índole. Existen unos factores de riesgo clásicos que son los siguientes: (153)

- Obesidad, condicionada por la dieta, la actividad física, y otros factores como la predisposición individual y genética.
- Antecedentes familiares de primer grado de DM2.
- Antecedentes personales de diabetes gestacional y/o parto con feto macrosómico.
- Diagnóstico previo de prediabetes.
- Dislipemia.



- Hipertensión arterial (HTA).
- Pertenencia a etnias de alto riesgo.

Además de estos, el análisis multivariante del estudio di@bet.es (77, 154) mostró que la presencia de DM2 se asociaba de forma significativa a la edad y el género, siendo menos frecuente en mujeres, así como a otras variables como el bajo nivel educativo, la obesidad, especialmente abdominal, los niveles bajos de colesterol HDL y los niveles elevados de triglicéridos.

Numerosos estudios han demostrado que los mejores predictores de DM2 son la obesidad y el sobrepeso, con una correlación positiva entre el grado de obesidad y la prevalencia de la enfermedad. (77, 104, 154) Es bien sabido, además, que la obesidad predispone a la resistencia periférica a la insulina y disminuye la sensibilidad de las células  $\beta$  a la glucosa. (153)

### 5.1.7. Complicaciones crónicas de la DM

La hiperglucemia en sangre mantenida de forma crónica en la DM tiene consecuencias dañando los diferentes órganos y sistemas de las que derivan las siguientes complicaciones:

- Complicaciones microvasculares, debidas a la disfunción de los vasos de pequeño calibre presentes en los ojos, riñones y nervios, causando respectivamente retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética.
- Complicaciones macrovasculares, debidas a la disfunción de los vasos sanguíneos de gran calibre, responsables de la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular y la arteriopatía periférica.

#### 5.1.7.1. Neuropatía diabética

La neuropatía diabética es probablemente la complicación más frecuente, la podemos encontrar en un 10% de los pacientes al año del diagnóstico y hasta en un 50% de los pacientes tras evolución de más de 25 años, (89) e incluyen distintas variantes. Dentro de éstas, las más frecuentes en DM1 y DM2 son la polineuropatía simétrica distal, principalmente sensorial, y la neuropatía autonómica. (155, 156) El origen etiopatogénico de la neuropatía diabética no está completamente definido, pero se conoce la intervención de varios factores que actúan conjuntamente.

Se ha comprobado que la mejora en el control glucémico a través de la terapia intensiva reduce la incidencia y ralentiza la progresión de la neuropatía diabética periférica, (157, 158) por lo que parece que la hiperglucemia juega un importante papel. Los mecanismos directos a través de los cuales la hiperglucemia daña los nervios son aún objeto de investigación, pero parece ser que a grandes rasgos pueden clasificarse en dos tipos: los de carácter vascular y los de carácter metabólico.

Las alteraciones vasculares podrían ser las primeras en iniciar el proceso, ya que se ha observado que algunos cambios morfológicos de los *vasa nervorum* están presentes precozmente en el curso de la enfermedad. A través de la hiperglucemia se produce una disfunción endotelial que determina un descenso en el flujo sanguíneo, con la consiguiente hipoxia para las células nerviosas. Otras alteraciones observadas en la vascularización de los nervios como consecuencia de la hiperglucemia son el engrosamiento de las paredes vasculares y la formación de neovasos. También se ha detectado una regeneración aberrante de las fibras nerviosas, formando microfascículos que pueden comprimir la luz de los vasos. (157)

Respecto a los factores metabólicos condicionados por la hiperglucemia e implicados en la etiología de la neuropatía, los más importantes son los siguientes:

- La acumulación de productos de glicosilación avanzada (PGAs): los PGAs son un grupo heterogéneo de moléculas generadas por medio de reacciones no enzimáticas de glicación y de oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, cuya producción y acumulación están favorecidas por la hiperglucemia mantenida. Los PGAs están implicados en el desarrollo de las complicaciones diabéticas microvasculares por diferentes vías, se unen a receptores celulares específicos cuya activación es proinflamatoria, disminuyen la producción de óxido nítrico, aumentan el estrés oxidativo, la permeabilidad vascular y favorecen la coagulación y la adhesión molecular, contribuyendo aún más al daño vascular. (158)
- El aumento del sorbitol: parte de la glucosa que entra en las células se metaboliza a sorbitol por la vía enzimática de la aldosa reductasa, que se encuentra especialmente estimulada en situaciones de hiperglucemia crónica. El sorbitol acumulado en las células provoca un aumento en la osmolaridad, alterando notablemente el metabolismo celular y predisponiendo al estrés oxidativo.
- El aumento del estrés oxidativo: la hiperglucemia provoca alteraciones en múltiples vías metabólicas que terminan por generar un aumento en el estrés oxidativo. Algunas de ellas son la vía de las hexosaminas, la activación de la proteinquinasa C y la vía de la polimerasa, implicada en la transcripción génica. (157, 159, 160)

Ambos tipos de alteraciones, las vasculares isquémicas y las metabólicas, interaccionan de forma compleja, e interfieren con los mecanismos de reparación adecuada de las fibras nerviosas.

Son factores de riesgo conocidos para el desarrollo de neuropatía diabética la duración de la enfermedad, el mal control de la glucemia, la dislipemia, la hipertensión y el consumo de tabaco. (157)

En relación con las complicaciones macrovasculares cabe mencionar el gran impacto de la enfermedad cardiovascular, que constituye la principal causa de mortalidad en individuos con DM. Tal es la magnitud, que la

incidencia de cardiopatía isquémica y mortalidad de origen cardiológico es de 2 a 4 veces mayor en diabéticos que en no diabéticos. (161-163)

Además de las complicaciones mencionadas, existe una evidencia creciente de que la DM también se asocia a un incremento del riesgo de patologías no vasculares, como determinados cánceres, infecciones y lesiones cutáneas. (164, 165)

#### 5.1.7.2. Retinopatía diabética (RD)

La OMS estimó 37 millones de personas con ceguera en el mundo en 2002, siendo la DM la causa en el 4,80% de los casos. (166)

La RD afecta al 15-50% de los pacientes con DM2 (83) y casi al 90% de los pacientes con DM1. (84) El 66,6% de los DM1 tiene RD tras 11 años, (85) y la mayoría tras 20 años de evolución. (86, 87) Las formas severas de retinopatía alcanzan hasta el 50 % de los pacientes DM1. (88) El 20-30% de las cegueras registradas es consecuencia de la RD. Entre los afiliados a la Organización Nacional de Ciegos de España (ONCE), (167) la DM es la séptima patología causante de deficiencia visual. En España se estima que la prevalencia de ceguera en personas diabéticas está entre el 4 y el 11%, mayor que en otros países del primer mundo, donde se sitúa entre el 1 y el 5%. Dentro de las complicaciones oculares de la DM, la RD es la más común y la causa principal de ceguera en este grupo de pacientes. (166) La DM presenta un riesgo relativo de pérdida de visión 20 veces superior al de la población no diabética. (83) Debido al frecuente retraso en el diagnóstico, cuando se detecta la DM2 en muchos casos existe ya algún grado de RD. (166) Actualmente es también la causa más frecuente de ceguera en adultos en edad laboral en los países desarrollados. (3)

La aparición y progresión de la RD está condicionada por la duración de la DM y su control metabólico que a su vez es el objetivo principal del tratamiento de la enfermedad. También se conoce el papel de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, la dislipemia, la obesidad o la nefropatía diabética y la presencia de macroalbuminuria en fases avanzadas. Al igual que en la neuropatía diabética, la hiperglucemia y las alteraciones metabólicas que genera, son las responsables de la aparición de lesiones microvasculares en la capa interna de la retina que comienzan con un engrosamiento de la membrana basal vascular y una pérdida de pericitos, que facilita la formación de microaneurismas y hemorragias, además de una extravasación de líquido al espacio intersticial. (82) Como consecuencia se produce un engrosamiento de la retina y la formación de exudados duros, fase conocida como RD de base (*Figura 7*). (5, 168)

La RD se caracteriza por una microangiopatía de los vasos de la retina que determina una serie de alteraciones típicas. La hipoxia, acompañada de alteración en la autorregulación de los vasos retinianos con alteración de la barrera hematorretiniana interna son los factores desencadenantes más importantes. (167)

Las alteraciones funduscópicas siguen un patrón evolutivo partiendo del aumento de la permeabilidad vascular, a la oclusión vascular y la consiguiente proliferación fibrovascular con neovasos en retina y parte posterior del vítreo.

Clásicamente se ha usado la clasificación del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (169) para graduar la RD en los estudios clínicos, aunque es ardua y compleja, por lo que en la práctica diaria, se usa una clasificación simplificada basada en los hallazgos funduscópicos, recomendada por la Academia American de Oftalmología (*American Academy of Ophthalmology*, AAO) (170) descrita en la *Tabla 5*.

**Tabla 5.** Clasificación clínica internacional de retinopatía diabética.

Grado	Hallazgos en fondo de ojo
Ausencia de RD	Sin alteraciones
RD no proliferante leve	Presencia de microaneurismas
RD no proliferante moderada	Microaneurismas asociados a menos de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes, exudados duros, exudados algodonosos y arrosamiento venoso en sólo un cuadrante.
RD no proliferante severa	Microaneurismas junto a uno de los siguientes hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemorragias intrarretinianas severas en cada uno de los 4 cuadrantes</li> <li>- Arrosamiento venoso en 2 o más cuadrantes</li> </ul> Anomalías microvasculares intrarretinianas en un cuadrante o más
RD no proliferante muy severa	Microaneurismas junto al menos 2 de los hallazgos anteriores
RD proliferante	Neovascularización y/o hemorragias vítreas y/o prerretinianas

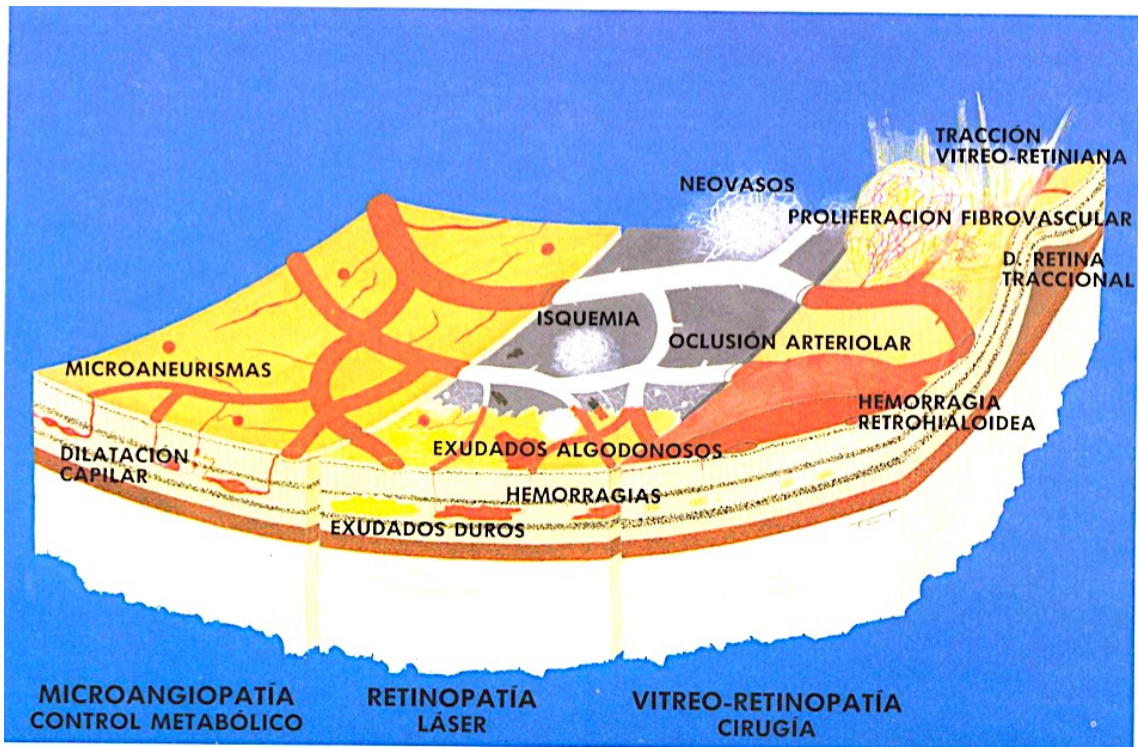
Adaptado de la AAO. (170)

Clínicamente, la RD suele pasar desapercibida hasta que avanza produciendo una pérdida de células endoteliales, favoreciendo trombosis y la adhesión de leucocitos a la pared vascular dañada. Como resultado se puede ocluir literalmente la luz capilar, originando una situación de hipoxia en la retina adyacente y afectando la zona de máxima visión por exudados blandos o algodonosos, que reflejan áreas de la retina infartada, así como anomalías en la circulación intrarretiniana, dando lugar a la RD preproliferativa (*Figura 8*). (168)

Este proceso dará lugar a la digestión enzimática de la membrana basal, cuyos productos de degradación, junto con agentes angiogénicos estimulados por la hipoxia, serán fundamentales para iniciar la formación de neovasos. Los neovasos tienen tendencia a establecer anclajes en el vítreo y, tras fibrosarse, pueden producir un desprendimiento de la retina por tracción, o sangrar y ocasionar hemorragias masivas en el interior del humor vítreo. Esta etapa final se conoce como RD proliferativa. (6, 168) (*Figura 6, 9-11*).

La mayoría de los pacientes DM1 tienden a desarrollar RD proliferativa, mientras que es mucho más frecuente la evolución hacia el edema macular diabético (EMD) en la DM2.

Los mecanismos íntimos que conducen hacia una u otra evolución de la RD se desconocen. La etiopatogenia del EMD ha sido menos estudiada que la de la RD proliferativa, pero se sabe que para que se instaure es necesario que exista una rotura de la barrera hematorretiniana, con extravasación del contenido intravascular al espacio intersticial. La acumulación de proteínas en el intersticio derivada de la extravasación da lugar a un aumento de la presión oncótica, hecho clave para iniciar los acontecimientos que conducirán al EM. (168)



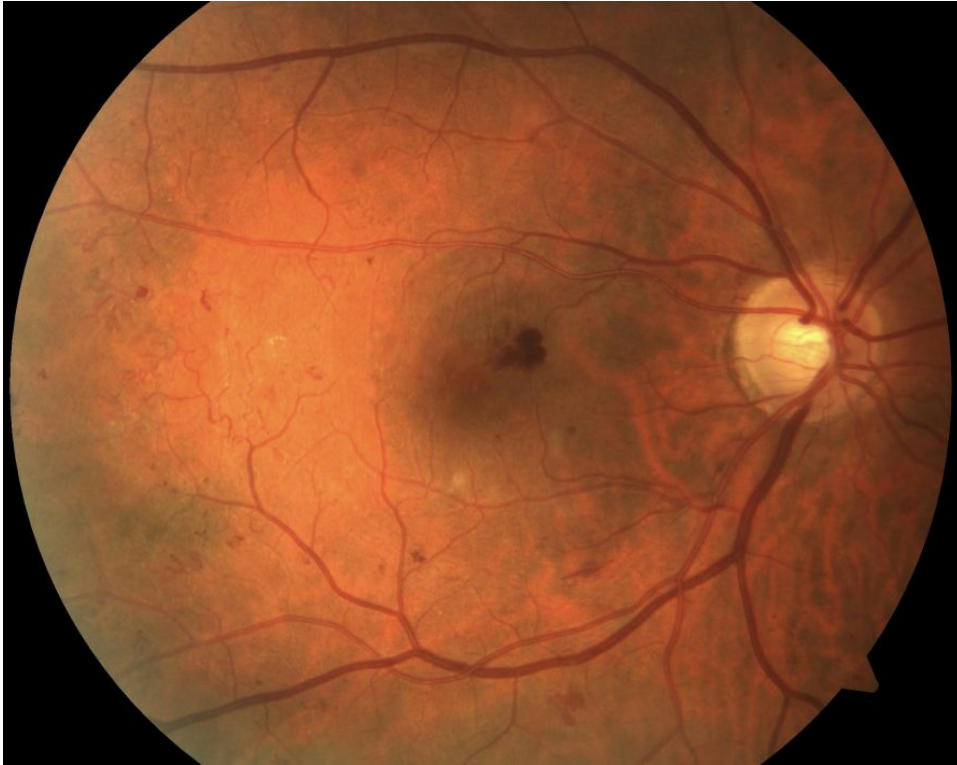
**Figura 6.** Signos esquematizados de evolución en la retinopatía diabética. Adaptada de Garzón. (171)



**Figura 7.** Retinopatía diabética no proliferante moderada, donde aparecen microaneurismas, hemorragias y un exudado algodinoso



**Figura 8.** Retinopatía diabética moderada-severa. Se pueden ver hemorragias en llama e intrarretinianas en los cuatro cuadrantes. Igualmente se ven exudados duros y microaneurismas.



**Figura 9.** Retinopatía preproliferante. Hemorragias intrarretinianas de los cuatro cuadrantes de la retina y microaneurismas. Anomalia microvascular intrarretiniana (AMIR) en la arcada temporal interior.



**Figura 10.** Retinopatía proliferante donde se observan claramente los neovasos papilares y la dilatación y tortuosidad venosa.



**Figura 11.** Retinopatía proliferante. Existe proliferación fibrovascular a nivel papilar con tracción retiniana y desprendimiento de retina traccional.

No obstante, se conoce que la DM también puede afectar a células no vasculares en la retina, provocando alteración en la función de la retina neuronal (172-178) con pérdida de células ganglionares, células horizontales, células amacrinas y fotorreceptores. (25, 179-191) Existe evidencia de que las alteraciones funcionales preceden la alteración en la microcirculación en la RD. Exámenes psicofísicos sensitivos como la sensibilidad al contraste (7-9) y el estudio de alteraciones en la visión cromática, (10, 11) y métodos electrofisiológicos tales como el electroretinograma (ERG) (12-14) y los potenciales visuales evocados, (15-18) muestran anomalías precoces que anteceden a la aparición de la RD, y que pueden ser consecuencia de la hiperglucemia.

Como se ha descrito previamente, son numerosos los cambios a nivel neurológico, que pueden causar daño axonal. Se ha postulado que las fibras nerviosas de la retina, constituidas por los axones de las células ganglionares, transmisoras de la información visual desde la retina al núcleo geniculado lateral, sufran también estas alteraciones. (19-22)

De forma paralela, tienen lugar un conjunto de alteraciones en las estructuras nerviosas de la retina, proceso conocido como neurodegeneración retiniana. (168) Ambas alteraciones, las de las estructuras nerviosas y las vasculares, tienen puntos comunes en su patogenia.

Así pues, en relación a estos cambios se ha considerado clásicamente que la RD es una enfermedad de la microcirculación de la retina. Sin embargo, cada vez hay más evidencias de que el proceso de neurodegeneración retiniana ocurre de forma muy precoz, simultáneamente o tal vez antes que el proceso vascular, como muestra el hecho de que se hayan detectado signos



de neurodegeneración retiniana en ojos de donantes diabéticos que no presentaban alteraciones microvasculares. (26, 27, 192)

### 5.1.7.3. Alteraciones de la neurorretina

Las alteraciones observadas en la retina neurosensorial y células gliales son de dos tipos: apoptosis neuronal y cambios en las células gliales.

- Apoptosis neuronal: el proceso parece iniciarse en las células ganglionares de la capa interna de la retina, pero puede afectar también a las células bipolares, amacrinas y a los fotorreceptores. (22, 25, 193) La pérdida neuronal puede reflejarse en una disminución del grosor de ciertas capas de la retina (como CFNR o CCG), hecho observado en varios estudios. (44, 49, 52) Es posible que alteraciones en varios mediadores moleculares, conocidas desde fases incipientes de la DM, sean las que generen un desequilibrio entre las señales proapoptóticas y de supervivencia celular. (194)

En primer lugar, se sabe que existe un aumento del glutamato extracelular. (195) El glutamato es un neurotransmisor y, acumulado en el espacio extracelular, produce una excitación neuronal constante que conduce a un estado llamado “excitotoxicidad”, provocando finalmente la muerte neuronal. La acumulación de glutamato se produce por una regulación a la baja de sus diferentes vías de metabolización por parte de las células gliales. (172)

Junto con el aumento del glutamato, existe un aumento del estrés oxidativo, de forma análoga a lo que ocurre en la neuropatía diabética, con desequilibrios en diferentes vías metabólicas como la vía de los polioles, la activación de la proteinquinasa C, el aumento de los PGAs y de los radicales libres provenientes del metabolismo mitocondrial. Además, la retina es una estructura expuesta a la luz, cuyos lípidos estructurales pueden ser fotooxidados generando residuos que contribuyen aún más a la toxicidad del ambiente (196). La evidencia apunta a que el estrés oxidativo es capaz de dañar tanto a las células nerviosas de la retina (especialmente a las células ganglionares) como a los microvasos. (197, 198)

Estos cambios se acompañan de una disminución de los factores neuroprotectores como el *pigment epithelial derived factor* (PEDF), la somatostatina y el *interstitial retinol-binding protein* (IRBP). (23, 26, 27)

- Alteración en las células gliales, de las cuales las células de Müller son las más importantes en la retina. Existe evidencia de que la hiperglucemia conduce a una activación de la microglía, fenómeno conocido como *gliosis reactiva*. Las células gliales activadas producen gran cantidad de citoquinas y otros mediadores, generando un ambiente proinflamatorio que podría intervenir en la patogenia de la neurodegeneración retiniana, alterar la barrera hematorretiniana y contribuir al daño vascular. (193, 199, 200) En concreto, se ha observado expresión aberrante de ciertas proteínas en las células gliales de Müller. (201)

Actualmente, se está estudiando la posibilidad de que la neurodegeneración retiniana anteceda a la presencia de alteraciones microvasculares de la retina en la DM, aunque aún no se conoce bien su relación, se cree que la neurodegeneración podría relacionarse con los cambios iniciales en la barrera hematorretiniana y con la disminución del acoplamiento neurovascular, mecanismo por el que los vasos regulan su flujo en respuesta a una señal nerviosa. (192, 202)

#### 5.1.7.4. Cribado de la RD

Es de especial importancia la detección y tratamiento precoz de la RD, y para ello, es fundamental realizar un cribado sistemático de la misma en revisiones con especialistas. Lo ideal sería que el examen lo efectuaran oftalmólogos u optometristas experimentados, mediante los métodos de referencia, que son las fotografías del fondo de ojo de 7 campos o la oftalmoscopia indirecta, con biomicroscopía, usando lámpara de hendidura. Sin embargo, ambos métodos requieren midriasis para poder valorar la retina periférica, son caros y deben ser realizados por personal experimentado y especializado. El número de estos profesionales no permite cubrir todas las necesidades asistenciales que supone el cribado de toda la población con DM, por lo que el uso de cámaras de fondo de ojo o retinógrafos se ha extendido en los últimos años. Con este método las fotografías las puede hacer un técnico y más tarde ser evaluadas por un oftalmólogo, e incluso realizarse en los medios rurales para enviarlas al especialista, lo que actualmente se conoce como telemedicina. Este método es válido para el cribado, pero no para diagnóstico y seguimiento en caso de detectarse lesiones, en cuyo caso es necesaria una exploración por oftalmología. (168)

Para el edema macular resulta de gran utilidad la tomografía de coherencia óptica (OCT), que es una técnica no invasiva que permite cuantificar su espesor y definir la zona exacta de extravasación, tanto para la confirmación del diagnóstico clínico incluso en casos incipientes, como para la evaluación de la efectividad del tratamiento. (168)

En lo que respecta al cribado de RD en la DM, las directrices actuales de la ADA recomiendan: (203)

- Un examen completo al diagnóstico de la enfermedad, con dilatación pupilar, por oftalmólogo.
- Controles anuales en el caso de los pacientes con DM1, sin embargo en los DM2 se puede considerar la posibilidad de espaciar el control cada 2 años si el resultado es normal.
- En caso de detectar RD, mantener los controles anuales y realizar exámenes más frecuentes si se observa progresión.

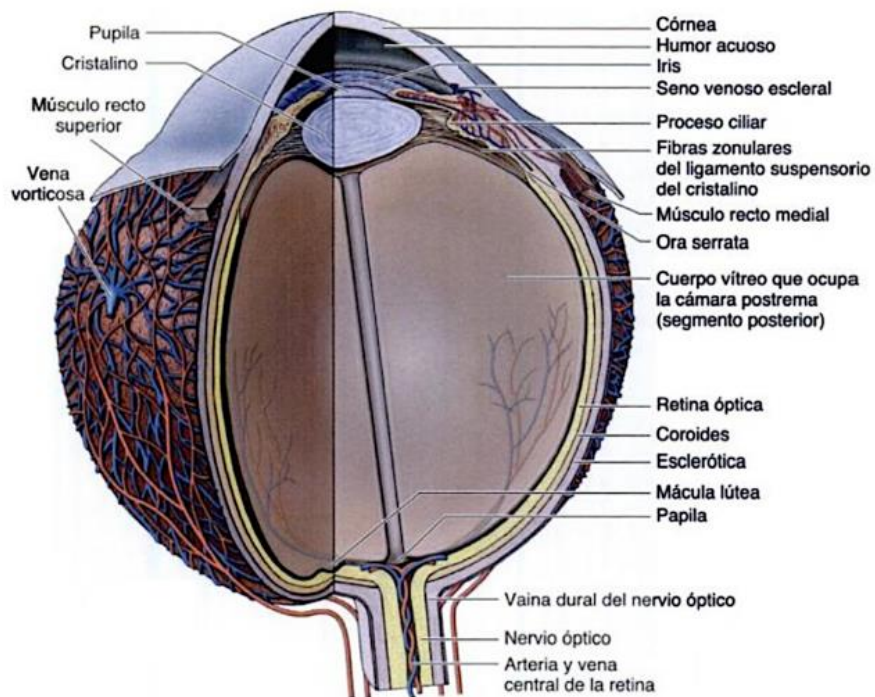
La ADA considera la retinografía no midriática como una prueba válida para el cribado, pero no para realizar el diagnóstico de la RD ni su seguimiento.

## 5.2. Bases anatómicas

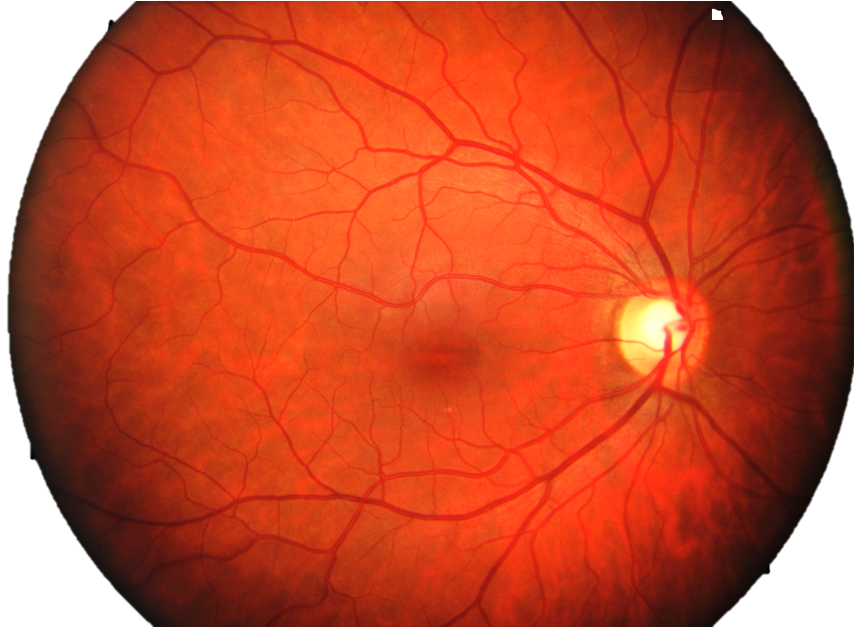
El globo ocular está formado por tres capas que son, desde afuera hacia adentro: la esclerótica, la coroides y la retina. Su interior está ocupado por el cuerpo vítreo (*Figura 12*).

La capa más externa es una capa fibrosa que en la parte anterior conforma la córnea mientras que la porción posterior es la esclera propiamente dicha.

Por otro lado, la retina es la capa más interna. Se divide en una capa nerviosa y en otra pigmentaria. En el polo posterior se observa la fóvea, en el centro de la mácula lútea, que es el punto de máxima visión. En la zona nasal se encuentra la papila del nervio óptico por donde entra la arteria central de la retina y su correspondiente vena, encargadas de la irrigación de la retina más interna y que se pueden observar en el fondo de ojo (*Figura 13*). (204)

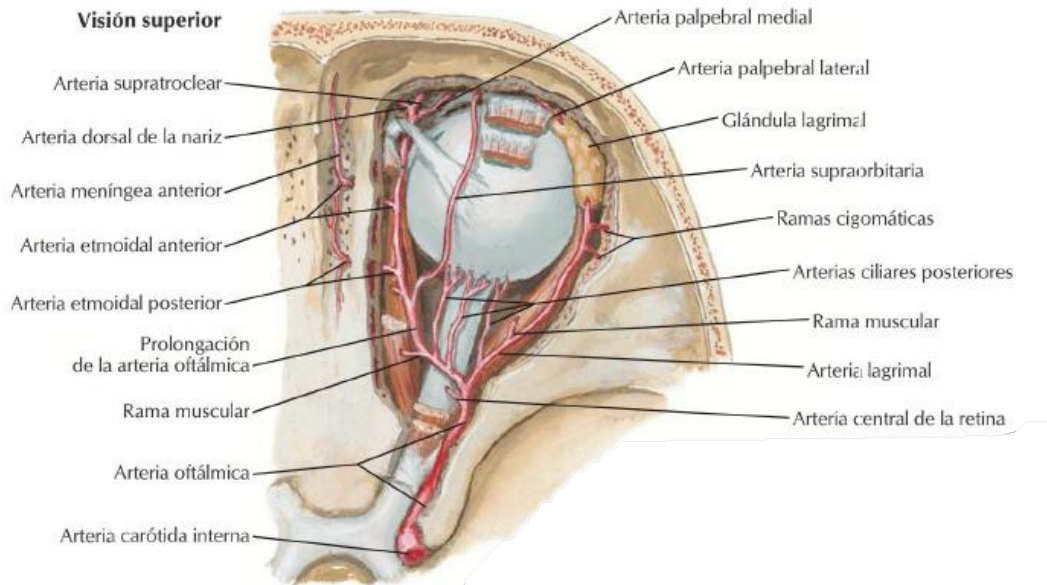


**Figura 12.** Anatomía del globo ocular.  
Adaptada de Schünkle y cols. (204)



**Figura 13.** Fondo de ojo normal.

Entre ambas se encuentra la capa vascular del globo ocular o úvea. La parte anterior consta de tres porciones: el iris, el cuerpo ciliar y la coroides (ésta última continúa también en la zona posterior). Su función principal es proporcionar oxígeno y metabolitos a la retina externa, la fovea (que es avascular) y posiblemente a la porción preliminar del nervio óptico (NO). También disipa el calor y absorbe la luz aberrante. La irrigación del globo ocular procede de la arteria carótida interna, cuya primera rama es la arteria oftálmica que se divide para formar la arteria central de la retina y las arterias ciliares posteriores (ACPs) que irrigarán a la coroides. (205) Existen múltiples variantes pero en casi el 90% de los ojos la coroides posterior es irrigada por dos ACPs: la medial y la lateral. Desde el origen, las ACPs se dividen en múltiples ramas originando la llamada ACP larga que irriga la úvea anterior y las ACPs cortas, que son aproximadamente veinte. Estas últimas actúan como arteriolas terminales debido a que no se anastomosan y se introducen en el ojo alrededor del NO y la mácula (*Figura 14*). El drenaje es llevado a cabo por las venas vorticosas hacia las venas orbitales superior e inferior. (206)



**Figura 14.** Irrigación arterial del globo ocular.  
Adaptada de Yu y cols. (206)

### 5.2.1. Estructura de la retina

La retina constituye la capa más interna del globo ocular, forma parte del sistema nervioso central y se encarga de transformar los estímulos luminosos en señales eléctricas que serán interpretadas por el cerebro. Tiene su origen embriológico en el tubo neural y consta de una retina sensorial, que se encarga de la fototransducción, y de una retina neural, cuya función es el procesamiento y transmisión de la información.

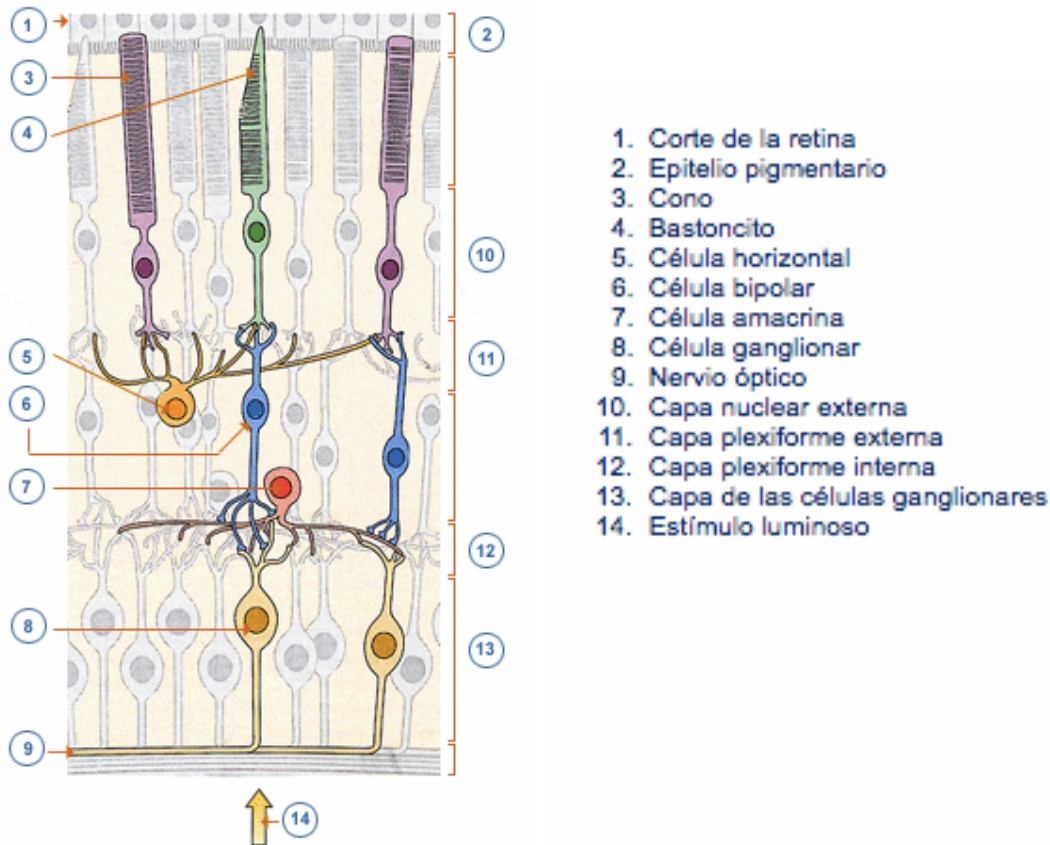
Histológicamente la retina tiene un total de 10 capas distribuidas paralelamente entre sí como se muestra en la *Figura 15*, deben ser atravesadas por la luz hasta llegar a los fotorreceptores que son los realmente encargados de la transformación de las señales lumínicas aferentes en potenciales de acción, que viajarán hasta el córtex visual donde se interpretará esta información para generar una percepción de las formas, colores y movimientos del exterior. (207) Desde el exterior al interior, las capas de la retina son:

1. **Epitelio pigmentario de la retina (EPR):** capa más externa de la retina, está formada por una monocapa de células hexagonales que contienen melanina que impide la reflexión de luz en la retina contribuyendo a aumentar la nitidez de la imagen, conforma la barrera hematorretiniana junto con la membrana de Bruch y recibe su vascularización de la coroides.
2. **Capa de segmentos externos de los fotorreceptores:** conos y bastones.
3. **Membrana limitante externa (MLE):** formada por uniones intercelulares estrechas entre fotorreceptores o entre estos y los extremos externos de

las células de Müller.

4. **Capa nuclear externa (CNE):** contiene los núcleos de los fotorreceptores.
5. **Capa plexiforme externa (CPE):** contiene las ramificaciones axonales de los fotorreceptores y células interplexiformes, así como las ramificaciones dendríticas de las células bipolares y horizontales.
6. **Capa nuclear interna (CNI):** formada por los núcleos de las células bipolares, horizontales, interplexiformes, amacrinas y de Müller.
7. **Capa plexiforme interna (CPI):** es la zona de sinapsis entre las células bipolares, amacrinas y ganglionares, constituye el inicio del sistema de conducción de la información visual.
8. **Capa de células ganglionares (CCG):** formada por los núcleos de las células ganglionares.
9. **Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR):** contiene los axones de las células ganglionares que formarán el nervio óptico, el quiasma y las radiaciones visuales, estos axones no están mielinizados a diferencia del resto de estructuras del sistema nervioso.
10. **Membrana limitante interna (MLI):** formada por las prolongaciones de las células de Müller y una membrana basal, separa la retina del humor vítreo.

El impulso luminoso llega a la retina y estimula a los fotorreceptores, que convierten la energía electromagnética de la luz en energía eléctrica, generando un cambio de potencial en su membrana conocido como fototransducción que será transmitido a las células bipolares y a las células ganglionares, cuyos axones formarán el nervio óptico y conducirán el impulso a través del cuerpo geniculado lateral hasta el córtex cerebral visual. (207)

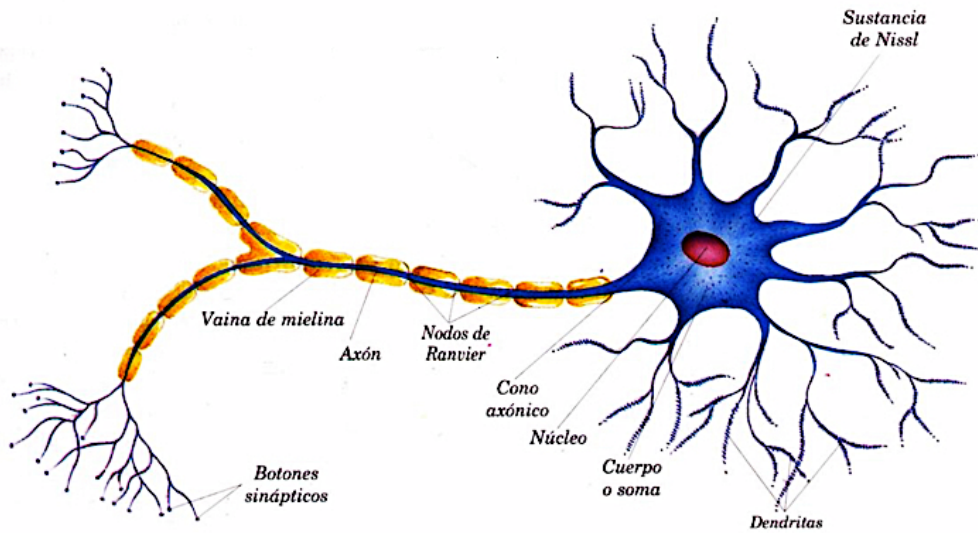


**Figura 15.** Esquema de las capas de la retina.  
 Adaptado de García Feijó y cols. (207)

Así pues, la retina está compuesta por varios tipos de células, algunas de las cuales, como los fotorreceptores, las células bipolares, y las células ganglionares, son células neuronales.

Las neuronas son células especializadas, cuya principal característica es la excitabilidad de su membrana plasmática para la recepción de estímulos y la conducción del impulso nervioso, en forma de potencial de acción. La excitabilidad es la capacidad de adquirir un movimiento vibratorio molecular bajo la acción de un estímulo, que puede ser natural como la luz, artificial como una descarga eléctrica, o ser producido por un centro nervioso.

La mayoría de las neuronas no se dividen una vez alcanzada la madurez, ya que son células altamente diferenciadas, (208, 209) por lo que se considera que la pérdida neuronal es un proceso, al menos en parte, irreversible.

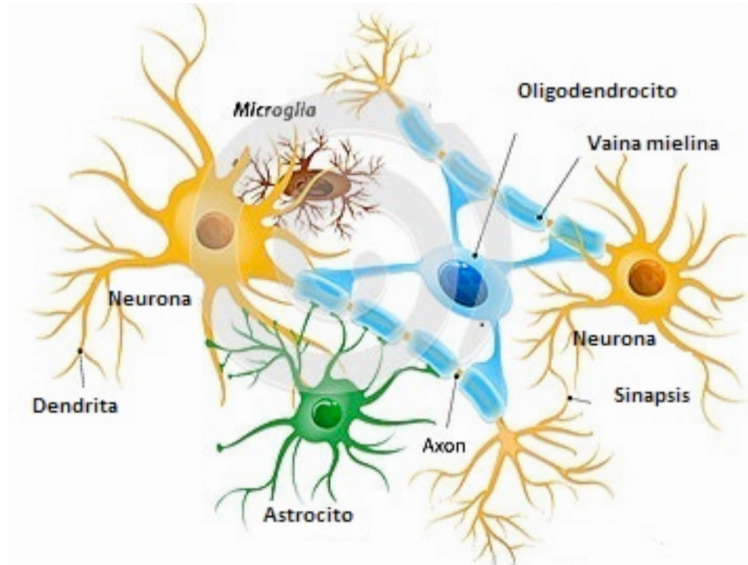


**Figura 16.** Esquema de una neurona.  
Adaptada de Paniagua y cols. (209)

Las neuronas presentan una serie de características morfológicas típicas que sustentan sus funciones (*Figura 16*): un cuerpo o soma celular, una o varias prolongaciones cortas, llamadas dendritas, que transmiten impulsos hacia el soma, y una prolongación larga denominada axón, que transmite impulsos desde el soma hacia otra neurona u órgano diana. El axón es la prolongación de la neurona a través de la cual viaja el impulso nervioso de forma unidireccional. En el sistema nervioso periférico los axones están siempre recubiertos por las células de Schwann, que rodean al axón con una capa múltiple formada a partir de la membrana de estas células. En el sistema nervioso central, los axones que se encuentran mielinizados, están cubiertos por los oligodendrocitos.

Tanto las células de Schwann como los oligodendrocitos pertenecen a un tipo celular denominado glial. Hay muchos tipos de células gliales, todos ellos están en íntima relación con las neuronas y cumplen varias funciones, entre ellas la de sintetizar mielina. La mielina es un sistema de bicapas de fosfolípidos, formadas concretamente por esfingolípidos que se disponen formando vainas alrededor de los axones. Las vainas de mielina, que actúan como aislante electroquímico, facilitan el llamado transporte saltatorio de nodo a nodo (siendo los nodos los espacios de axón que quedan entre las vainas de mielina, libres de aislante), haciendo que la transmisión del mensaje sea más rápida. La mielina de color blanco forma la sustancia blanca cerebral, mientras que los cuerpos neuronales no mielinizados, constituirían la sustancia gris. (209) El conjunto de las células gliales forma la llamada *neuroglia*. En el sistema nervioso, la proporción entre neuronas y células gliales es de 1 a 10 (*Figura 17*). Las células gliales conservan su capacidad mitótica en el sistema nervioso maduro.





**Figura 17.** Disposición de neuronas, células gliales y mielina formando los nervios. Adaptada de Paniagua y cols. (209)

Las células gliales tienen varias funciones como la síntesis de mielina, el mantenimiento de la homeóstasis, la regulación de las funciones metabólicas del tejido nervioso, y la formación de la barrera hematoencefálica. También ejercen de soporte mecánico y participan activamente en la transmisión sináptica mediante una regulación de los neurotransmisores.

En la retina, las células gliales predominantes, que no se encuentran en ninguna otra zona del sistema nervioso, son las denominadas células de Müller. Estas células fusiformes, emiten prolongaciones que se extienden por todo el espesor de la retina, desde la MLE hasta las células ganglionares, envolviendo a todos los elementos de las diversas capas y a los vasos retinianos. Las células de Müller desempeñan funciones de desarrollo, organización y filtro de la luz que incide en la retina, (210) y fabrican factores que intervienen en la regulación del flujo sanguíneo, la permeabilidad vascular y la supervivencia celular, de tal forma que pueden ser fundamentales en la patogénesis de los cambios microvasculares. (211)

### 5.2.2. Estructura de la coroides

La coroides es la capa vascularizada y pigmentada que forma los 5/6 posteriores del tejido uveal. Está compuesta principalmente por vasos sanguíneos, melanocitos, fibroblastos, colágeno y tejido conectivo. Se halla comprendida entre el límite externo de la retina y el interno de la esclera, extendiéndose anteriormente hacia la ora serrata, donde realiza una transición hacia el cuerpo ciliar, y posteriormente hasta el nervio óptico, donde está adherida fuertemente y se continúa con la pio-aracnoides.

El grosor coroides varía dependiendo de las características de cada individuo, considerándose normal, en histología, un grosor medio en la zona posterior de 0,22 mm en pacientes jóvenes, que se reduce progresivamente con la edad. Se encuentra unido fuertemente al EPR, y de manera más laxa a

la esclera mediante la lámina fusca, considerada como parte de la esclera o de la coroides dependiendo de los diferentes autores.

Embriológicamente, la coroides procede del mesénquima intermedio situado alrededor de las dos cúpulas ópticas que nacen directamente de la porción anterior del cerebro primitivo, llamada prosencéfalo, al final del primer mes. Para que el mesénquima, que dará lugar a la coriocapilar, se forme correctamente en el segundo mes, éste debe de estar en contacto con el EPR que se está desarrollando. Esto significa que la coroides procede de una línea celular diferente a la retina y el EPR, los cuales proceden del ectodermo neural. Los melanocitos precursores proceden de la cresta neural, y no se diferencian a melanocitos pigmentados hasta el séptimo u octavo mes de gestación.

Entre sus funciones destaca la nutrición del disco óptico en su porción preliminar, y de la retina externa, desde el EPR hasta la capa nuclear externa. Los fotorreceptores llegan a consumir hasta el 90% del oxígeno de la retina que es aportado desde la coroides, que necesita mantener su gradiente de oxígeno y justifica su alto flujo. En los últimos años se ha ampliado el conocimiento sobre las funciones realizadas por la coroides como la termorregulación coroidea, el ajuste de la posición de la retina mediante cambios de grosor coroideo, dispersión de la luz transmitida a través de la retina, secreción de factores de crecimiento y drenaje de humor acuoso a través de la vía uveoescleral. Los mecanismos por los cuales puede ejercer todos estos cambios y la naturaleza de esta función secretora no son conocidos actualmente. (212)

Debido a todas las funciones que realiza, la coroides es uno de los tejidos del cuerpo con mayor flujo sanguíneo por gramo de peso. Como hemos comentado, la vascularización de la coroides procede de las ACPs, ramas de la arteria oftálmica (primera rama de la arteria carótida interna), que perforan la esclera antes de llegar a la coroides, donde se extienden para poder nutrir las estructuras necesarias. A diferencia de lo ocurrido en otros órganos, las arterias y venas no transcurren de forma paralela. El drenaje venoso se realiza principalmente a través del sistema vorticoso, en el que a través de las venas vorticosas drena la sangre a las venas oftálmicas superior e inferior.

Los vasos coroideos están recubiertos por músculo liso innervado por el sistema autónomo que controla el flujo coroideo. El sistema parasimpático es responsable de la dilatación vascular mediante el uso de óxido nítrico y péptico intestinal vasoactivo (VIP), mientras que el sistema simpático es responsable de la vasoconstricción.

A nivel histológico está compuesto por cuatro capas, de más externa a interna:

- **Supracoroides:** es la capa más externa y compone la transición entre la coroides y la esclera, con un grosor de 30  $\mu\text{m}$ . No tiene vasos sanguíneos, y está formada por fibras de colágeno, fibroblastos y melanocitos que le proporcionan un color oscuro. Las arterias ciliares posteriores y los nervios ciliares la atraviesan para acceder a las capas

uveales anteriores. Su zona más externa es conocida como lámina fusca.

- **Estroma de región vascular:** internamente a la supracoroides se haya la capa más gruesa de la coroides, la cual es rica en fibroblastos y melanocitos, siendo su función principal la absorción de la luz que traspasa los fotorreceptores para evitar la reflexión interna de la misma. Está compuesta básicamente de vasos de gran tamaño que reducen su tamaño según se aproximan a la retina. La zona más externa se denomina capa de Haller y contiene los vasos de mayor tamaño, mientras que la más interna, capa de Sattler, contiene los de mediano tamaño. Cabe destacar, que a diferencia de los vasos de la capa coriocapilar, en esta capa no están fenestrados y que poseen una rica innervación vasomotora autónoma.
- **Coriocapilar:** Esta fina capa (10  $\mu\text{m}$  en la fovea) está formada por una red muy rica en capilares anastomosados y su correcto funcionamiento es fundamental. Internamente se encuentra en contacto con la Membrana de Bruch (MB), donde la membrana basal fibrosa de sus células endoteliales está formada por capilares relativamente grandes procedentes de las arteriolas de la capa de Sattler. Entre sus características destaca la presencia de fenestraciones que permiten la fuga de fluoresceína en las angiografías y que son especialmente permeables a las proteínas y a la glucosa, permitiendo mantener la presión osmótica en el estroma extracelular que fomenta el paso de fluido desde la retina hacia esta capa. El patrón vascular varía dependiendo de la localización, siendo muy característico en la zona posterior donde, con una distribución hexagonal, se halla una arteriola precapilar central que actúa como sistema de arteriola terminal y drena en varias vénulas postcapilares periféricas. Esta configuración parcheada da lugar a lóbulos que actúan de forma independiente y permiten un flujo rápido y eficiente. La velocidad de flujo en esta capa, debido al área tan extensa, es menor que en los vasos retinianos.
- **Membrana de Bruch (MB):** es una capa muy fina de 1 a 4  $\mu\text{m}$  formada por 5 capas que son de externa a interna: membrana basal de coriocapilar, zona externa colágena, capa elástica, zona interna colágena y membrana basal de EPR. (213)

### 5.3. Evaluación funcional

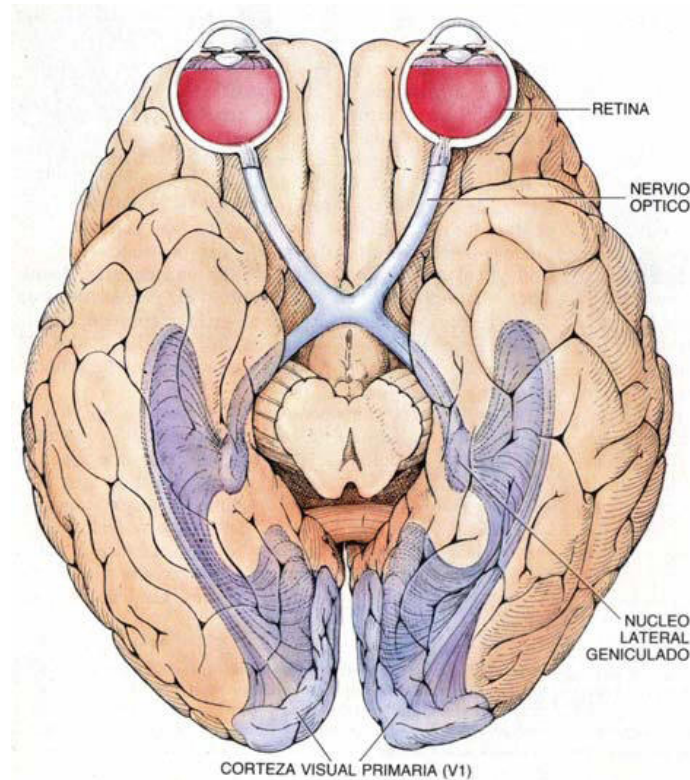
La evaluación funcional de la retina se realiza mediante toma de la agudeza visual (AV) con diferente contraste, evaluación de la visión del color y exploración del campo visual (CV).

#### 5.3.1. Exploración de la agudeza visual

La valoración de la AV es la prueba de función visual más importante y la más usada; de hecho, toda exploración oftalmológica y optométrica debe

comenzar por registrar la AV del paciente.

La AV está relacionada con el sistema óptico del ojo, el estado de la retina y el de la vía óptica (cuyo primer componente es el nervio óptico) (*Figura 18*). La AV depende principalmente de los conos, aunque también influye el procesamiento visual que tiene lugar en la retina, y el estado neurológico del paciente.



**Figura 18.** Vía Óptica.  
Adaptada de Bailey y cols. (214)

La técnica de exploración es sencilla y requiere que el ojo detecte el objeto y discrimine sus componentes. Usamos para ello el término “mínimo separable” que consiste en la distancia menor en la que dos objetos pueden observarse separados.

Para ello los fotorreceptores contiguos deben recibir estímulos distintos. La distancia mínima entre conos en la región foveal es de 0,004 mm, lo que representa la máxima discriminación teórica posible. Así el menor ángulo visual que se hace perceptible es de un minuto de arco.

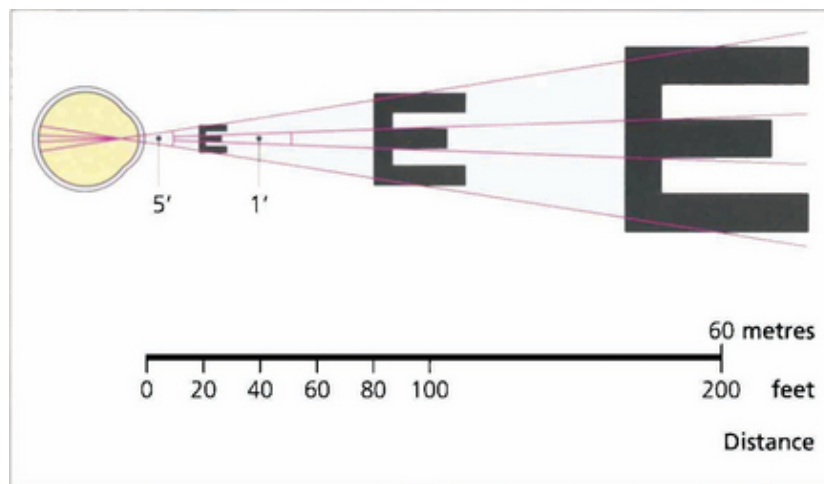
En la práctica, los estímulos de la AV están basados en este principio y se representan en forma de letras o imágenes. La AV mide la capacidad del sistema visual de distinguir un objeto, y depende de tres factores principales: iluminación de fondo, contraste entre estímulo y el fondo, y el ángulo que el objeto subtende en el punto nodal del ojo.

La distancia a la que se toma la AV ha de ser de seis metros (infinito teórico) para eliminar la contribución de la acomodación. Debe medirse en cada ojo por separado, primero sin corrección y luego con ella, si se precisa.

Se mide normalmente en condiciones de alto contraste. El ángulo visual se refiere al ángulo que subtende un objeto en el punto nodal del ojo y depende del tamaño del objeto y de la distancia entre el objeto y el ojo.

Las tablas que se emplean para medir la AV disponen de hileras de letras de diferentes tamaños. Las letras se componen de forma que tienen igual ángulo visual a una distancia determinada de hasta 60 metros. Las letras mayores deben poder ser discriminadas por un ojo normal a 60 metros, y las letras menores a 6 metros (*Figura 19*). La toma de AV debe realizarse de forma progresiva desde las imágenes más grandes y se anotará la línea menor que es capaz de distinguir cada ojo. Un ojo normal es capaz de leer todas las letras a 6 metros. En caso de que el ojo no vea las figuras mayores, se le aproximará hasta que pueda verlas, y se anotará la distancia. Para grados de AV inferior se determinará la distancia mayor a la que el ojo distingue los dedos o, de forma progresivamente menor, movimientos de la mano y percepción con o sin proyección de luz.

La AV se obtiene con la siguiente ecuación:  $AV = \text{Distancia entre ojo y optotipos} / \text{Línea de letras más pequeñas leída}$ .



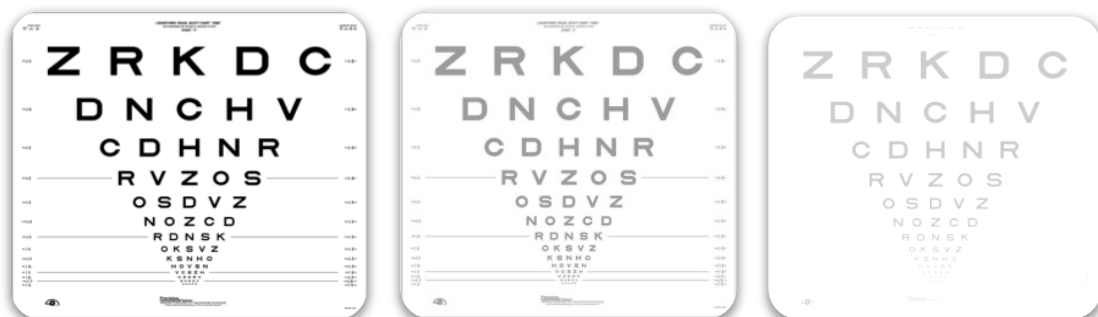
**Figura 19.** Obtención de la AV en función de la distancia.  
Adaptado de Bailey y cols. (214)

La forma de anotar el resultado varía en diferentes países, Snellen, originalmente utilizaba metros como referencia, en Estados Unidos se emplean pies, mientras que en Europa se utiliza preferentemente la escala digital. La equivalencia se observa en la *Tabla 6*. En las dos primeras columnas el dividendo señala la distancia a la que se está viendo, y el divisor a la distancia que se debería distinguir las imágenes de cada tamaño.

**Tabla 6.** Equivalencias de la agudeza visual en metros, pies, sistema decimal y ángulo visual.

Tabla de equivalencias de agudeza visual				
Metros	Pies	Decimal	Mínimo ángulo de resolución (MAR)	LogMAR
6/6	20/20	1,0	1,0'	0,0
6/9	20/30	0,66	1,5'	0,2
6/12	20/40	0,5	2,0'	0,3
2/18	20/60	0,33	3,0'	0,5
6/24	20/80	0,25	4,0'	0,6
6/60	20/200	0,1	10,0'	1,0

La medida de la AV siempre se realizará con la mejor corrección (AV mejor corregida, AVMC) y puede determinarse mediante diferentes escalas. El optotipo ETDRS (*Figura 20*) es el más utilizado en investigación, y es el test estándar mundial para medir la baja visión. El optotipo ETDRS está basado en la carta logarítmica de Bailey-Lovie. (214) Cada una de las filas tiene cinco letras. Dentro de una misma línea, el tamaño de las letras es constante, el espacio entre letras es proporcional al mismo, y la separación entre las también lo es. Es decir, los optotipos deben ser igualmente legibles en cada nivel de AV. Cambiar de fila equivale a aumentar o disminuir 0,1 unidades logarítmicas de AV. Para expresar el resultado se emplea la escala LogMAR, que debido a su precisión es la más utilizada en estudios clínicos. La AVMC se puede evaluar con láminas ETDRS retroiluminadas con niveles de contraste diferentes: desde el máximo contraste del 100%, hasta cartas de bajo contraste de 1,25%. El porcentaje indica el nivel de contraste: 100% representa letras negras sobre fondo blanco y 1,25% letras gris claras sobre fondo blanco (*Figura 20*).

**Figura 20.** Cartas ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*) de contraste 100% (izquierda), de 2,5% (centro) y de 1,25% (derecha). Adaptada de (169)

### 5.3.2. Exploración de la visión cromática

La valoración de la visión cromática permite evaluar y cuantificar las alteraciones en la percepción de los colores. Las anomalías de la visión cromática pueden ser congénitas o adquiridas.

Los defectos congénitos se caracterizan por la ausencia total o funcionamiento defectuoso de un tipo de conos. Se habla de defecto protán, deuterán o tritán según estén afectados los conos sensibles al rojo, al verde, o al azul-amarillo, respectivamente.

Las formas adquiridas aparecen en diversas enfermedades, desde afecciones maculares hasta la ambliopía. Sin embargo, son las neuropatías las que muestran una mayor y más temprana afectación de los colores. (215) Así mismo, en varios estudios se ha evidenciado afectación en la visión cromática de pacientes diabéticos con o sin RD. (216-220) Como norma general, en las afecciones del nervio óptico se tiende a afectar más la percepción del eje rojo-verde del espectro. El eje azul-amarillo se ve dificultado con menor frecuencia, cuando la afectación del nervio es más severa. (221) En las alteraciones maculares, sin embargo, se suele afectar más el eje azul-amarillo. Existen algunas excepciones, como el glaucoma, que, siendo una alteración del nervio, afecta predominantemente al eje azul-amarillo. Respecto a la DM, los datos son contradictorios, hay muchos estudios que encuentran mayor afectación del eje azul-amarillo, (217, 222-224) pero también los hay que no encuentran diferencia de un eje a otro, (225, 226) o que observan una mayor afectación del eje rojo-verde. (227)

La discromatopsia, afectación de la visión de los colores, se puede detectar de forma sencilla mediante la visualización de un color monocolor, que se obtiene pidiendo al paciente que compare el color de un objeto rojo entre los dos ojos.

Se considera que la prueba estándar para la identificación y clasificación de los defectos cromáticos son unos dispositivos llamados anomaloscopios, basados en igualar un espectro amarillo con una mezcla de longitudes de onda rojo-verde. Pero dada la complejidad de su utilización y su elevado precio, su uso queda relegado al ámbito de la investigación.

Las cartas pseudoisocromáticas de Ishihara constituyen el procedimiento más frecuentemente usado para el diagnóstico de discromatopsias. Son una serie de 38 láminas en que el sujeto debe diferenciar un objeto (un número o silueta) representado de cierto color sobre un fondo de otro color, de tal forma que figura y fondo pertenecen a la misma línea de confusión, siendo ilegibles para los sujetos discromatópsicos de dicha línea de confusión. Este método fácil, rápido y poco costoso, resulta práctico como método de cribado de defectos congénitos. Sin embargo, no detecta bien los defectos tipo tritán ni las discromatopsias adquiridas.

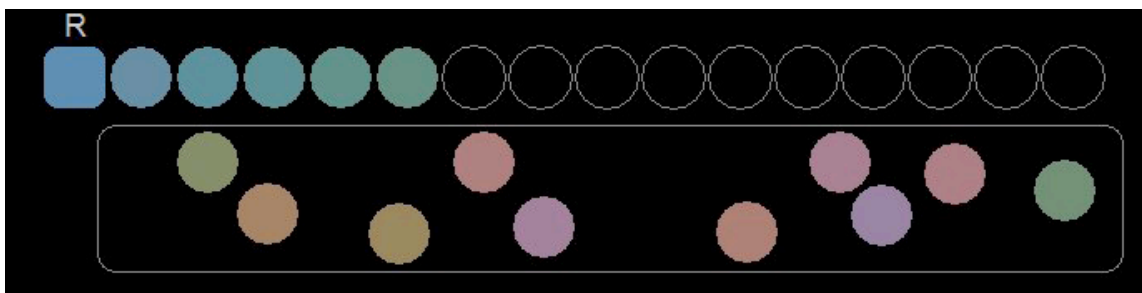
En contraposición, las pruebas de discriminación cromática por ordenación, (228, 229) consistentes en ordenar en secuencia una serie de colores, son capaces de identificar el tipo de defecto perfectamente, y además, son especialmente útiles para detectar y monitorizar defectos poco específicos, los más frecuentes en trastornos adquiridos.

Para la exploración de la visión cromática, también se pueden utilizar programas como el *Color Vision Recorder (CVR)* (*Optical Diagnosis*, Inc., Beusichem, Holanda). Se trata de un programa informático diseñado para su

uso en el sistema operativo Windows que permite realizar un análisis para evaluar la discriminación cromática por ordenación, incluyendo de forma simultánea los test clásicos de Farnsworth 100-Hue (FM-100), Farnsworth-Munsell 15D y de Lanthony 15D. El programa CVR debe usarse en un ordenador que cumpla los siguientes requerimientos: sistema operativo Windows 98 o posterior, al menos 64 MB de memoria interna, puerto USB, pantalla de al menos 15 pulgadas y con una resolución superior o igual a 1024x768 píxeles y una profundidad de color de 16,7 millones (24 ó 32 bits).

Los programas con aplicación informática que evalúan la visión cromática, como el CVR, han supuesto una revolución en los últimos años, ya que permiten realizar la prueba sin necesidad de materiales clásicos (fichas y láminas) y con condiciones de iluminación poco estrictas, gracias a que los monitores ofrecen la suya propia.

Para realizarlo, al sujeto se le presenta la pantalla del monitor con círculos de colores que él debe ordenar en orden decreciente de color e intensidad, arrastrando los círculos al lugar que cree que deben ocupar con el ratón del ordenador (*Figura 21*).



**Figura 21.** Color Vision Recorder para ordenador con los círculos de colores que el sujeto debe ordenar.

El CVR muestra el procesamiento de los resultados de cada test en un gráfico en el que se diferencia si existe o no un determinado eje de confusión, es decir, una polaridad, que se suele simplificar en los términos «rojo-verde» (para defectos protán y deuterán) o «azul-amarillo» (para defectos tritán) (*Figura 22*).



**Figura 22.** Defectos cromáticos según el eje afectado. Adaptada de Almog y cols. (215)



El CVR ofrece las ventajas de ser un test validado, rápido, con procesamiento automático de los resultados y que permite comparar pruebas y valorar la progresión en el tiempo. Los protocolos Farnsworth D15 y Lanthony D15, son usados a menudo para diferenciar los casos de severa afectación de la visión cromática de aquellos normales o con defectos leves o intermedios.

La aplicación informática CVR permite analizar los resultados mediante los métodos de Bowman y *Vingrys and King-Smith*, obteniendo los parámetros que se exponen a continuación.

#### **Método de *Vingrys and King-Smith*:**

- *Confusion angle*: ángulo de confusión. Representa el eje de color afectado. Cuanto más alto mejor es la percepción del color.
- *C-index*: índice de confusión. Ratio entre el radio mayor del paciente, y el radio mayor de una composición perfecta. El radio es la mayor diferencia entre *caps* o picos. El valor 1 representa una visión perfecta del color, y los valores superiores a 1 indican alguna alteración del color, siendo más grave cuanto más elevado es el valor.
- *S-index*: índice de selectividad. Representa el paralelismo de los vectores de confusión con el ángulo de confusión personal. Es patológico cuando sus valores son mayores de 2.

#### **Método de Bowman:**

- CCI: índice de confusión de color. Representa el mismo ratio que el C-index.
- AC-CCI: índice de confusión de color corregido por edad. Ratio entre el radio mayor del paciente, y el mayor radio de una composición perfecta para el grupo de edad del sujeto. Si es mayor de 1 indica que existe una alteración en la percepción del color. Cuanto más alto, mayor es la alteración. (230, 231)

Todos estos parámetros evalúan la severidad de la discromatopsia. Así, una mayor puntuación en CCI, AC-CCI, C-index y S-index refleja una mayor gravedad.

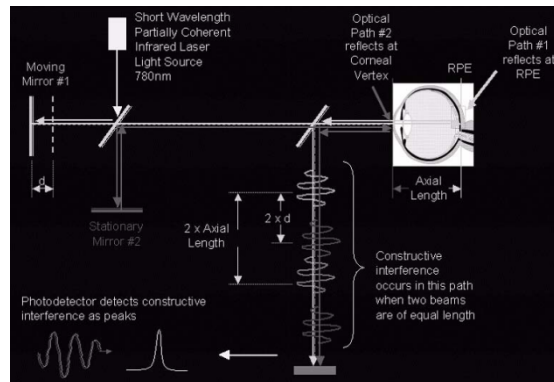
## **5.4. Evaluación estructural**

### **5.4.1. Biometría óptica, IOL Master**

La biometría es la ciencia que estudia las medidas de los fenómenos y los procesos biológicos, la técnica mediante la cual obtenemos las dimensiones y poder dióptrico del ojo y de las estructuras ópticas que lo componen: longitud axial (LA), potencia, queratometría, grosor del cristalino, espesor de cámara anterior, etc. Con todos estos datos medibles se puede calcular la potencia de la lente intraocular que se va a implantar en una cirugía. La medida de estos

parámetros se realiza midiendo los fenómenos que se producen en las ondas al incidir en cada una de las diferentes superficies que componen las estructuras intraoculares. Esta técnica es rápida no invasiva ni dolorosa. (232)

El biómetro IOLMaster<sup>®</sup> 500 de la empresa Carl Zeiss Meditec (Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Alemania) está basado en el Interferómetro de Michelson, al igual que el SD-OCT. Un interferómetro es un instrumento de medida de distancias, índices de refracción, etc, basado en fenómenos interferenciales.



**Figura 23.** Trazado de rayos del interferómetro de Michelson.  
Adaptado de Alió y cols. (232)

El interferómetro fue desarrollado inicialmente por Albert Michelson en 1920 (premio Nobel de física en 1907) para mediciones de longitud muy precisas. Mediante un sistema de espejos se divide el haz de luz de 780nm en dos nuevos paralelos los cuales interfieren en el infinito o sobre el plano focal del instrumento. Al atravesar los distintos medios se producirá una diferencia de fase entre ambas ondas, traduciéndose en un perfil interferencial determinado cuando éstas se superpongan, pudiendo obtener de éste, mediante un cálculo matemático, la diferencia de caminos ópticos entre ellas, y por tanto, la distancia que han recorrido, en nuestro caso, la LA del globo ocular (Figura 23). (233).

#### 5.4.2. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) es una técnica de diagnóstico por imagen, no invasiva, de no contacto y de alta resolución, introducida en el año 1991 por Huang (29) que se aplica para el estudio *in vivo* del segmento anterior y posterior del globo ocular.

Consiste en la realización de cortes transversales (tomográficos) micrométricos, de un haz de luz sobre el tejido a estudiar con una resolución axial/longitudinal de entre 8-10  $\mu\text{m}$  y transversal de 20  $\mu\text{m}$  en el tejido, existiendo equipos de dominio espectral que presentan una resolución próxima a las 3  $\mu\text{m}$ .

La OCT obtiene imágenes de la retina y del nervio óptico que, aunque “virtuales”, recrean de manera fidedigna la morfología de dichos tejidos, semejando un corte histológico *in situ* y en tiempo real. Permite, además,

obtener medidas cuantitativas de las diferentes capas de la retina, de la cabeza del nervio óptico y del espesor macular total y valoración de las capas coroideas.

Es una técnica reproducible capaz de explorar la misma zona retiniana en diferentes ocasiones, pudiendo valorar la evolución de diferentes patologías. (29, 234)

#### 5.4.2.1. Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral, Spectralis OCT

##### 5.4.2.1.1. Bases físicas

La SD-OCT emplea la luz como onda de exploración, emitida por un láser diodo de espectro infrarrojo de baja coherencia (820-830 nm), lo que permite obtener imágenes 10 veces superiores a las imágenes ecográficas que utilizan las ondas ultrasónicas para su funcionamiento. Ello se debe a que la velocidad de la luz es casi un millón de veces mayor que la del sonido, mostrando una resolución inferior a 10  $\mu\text{m}$ , en contraste con escalas de 100  $\mu\text{m}$  características del ultrasonido y sin requerir contacto con el tejido examinado.

También se basa para su funcionamiento en el interferómetro de Michelson, en este caso, consiste en un dispositivo capaz de dividir la luz procedente de una fuente emisora en dos haces perpendiculares, uno de los cuales irá dirigido a un espejo de referencia que se encuentra a una distancia conocida y el otro a la retina. Cuando ambos reflejos coinciden en el tiempo se produce el fenómeno de la interferencia que es captada por un detector, hecho que permite determinar la distancia a la que está el tejido retiniano que ha generado el reflejo. (234)

En base a diferentes distancias recibidas por la interferencia del espesor retiniano se obtiene un gráfico que da una imagen en sentido axial (escáner A).

El registro repetido de varios escáneres A permite construir una imagen bidimensional que denominamos tomografía.

La principal ventaja de este principio óptico es que la luz incide de forma directa sobre el tejido, sin necesidad de utilizar un transductor, con el inconveniente de que la luz se refleja y absorbe casi en su totalidad por el tejido explorado. (235)

##### 5.4.2.1.2. Imagen tomográfica

Cada escáner A (rango de barrido longitudinal) tiene una profundidad de 2 mm y se compone de 500 a 1024 puntos longitudinales y de 128 a 768 puntos transversales de píxeles de barrido. En cada barrido se realizan entre 100 y 768 escáneres A según el equipo y el protocolo de adquisición (generalmente 512 escáneres A para la mayoría de los protocolos y 768

escáneres A para los protocolos rápidos). El tiempo de adquisición de la imagen varía de 0,32 segundos a 1,92 segundos.

Una imagen tomográfica individual está compuesta por un conjunto de puntos que fluctúa entre 50.000 y 524.288, según el protocolo y las características del barrido del equipo.

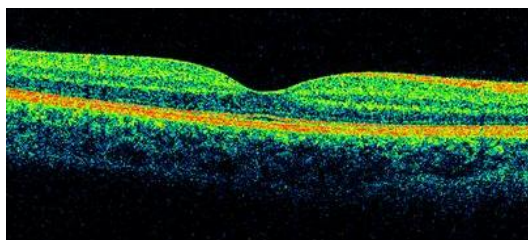
La resolución transversal calculada es de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  y está en relación con el número de escáneres A por tomografía y con la longitud de éstos; en consecuencia, un mayor número de escáneres A distribuidos en una menor longitud, generará la mayor resolución transversal posible.

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 presente:

- Una reflectividad alta implica un bloqueo parcial o total al paso de luz (sangre, lípidos, fibrosis, infiltrados, pigmento).
- Una reflectividad baja expresa poca o nula resistencia de los tejidos al paso de la luz (edema, acúmulo de fluidos, cavidades).

Las imágenes resultantes vienen expresadas en una falsa escala de colores, o en tonos de grises, según el aparato, donde el espectro blanco-rojo señala una alta reflectividad, mientras el azul-negro corresponde a una baja reflectividad.

Por tanto, la morfología de las capas retinianas mostradas en la OCT representa las propiedades ópticas de los tejidos, y no a los tejidos en sí, puesto que diferentes tejidos pueden estar representados por el mismo color; lo que sí muestra son las verdaderas dimensiones del tejido estudiado. (235)



**Figura 24.** Imagen retiniana obtenida con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral a nivel macular.

El Spectralis OCT<sup>®</sup> (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) se incluye en los OCT de cuarta generación, también llamados de dominio Fourier. Es capaz de realizar 40.000 escáneres tipo A, con una profundidad de resolución de 7  $\mu\text{m}$ , y una resolución transversal de 14  $\mu\text{m}$ . Con este OCT se pueden hacer imágenes lineales, circunferenciales, radiales y tipo volumen de 15, 20 o 30 grados en la zona de retina elegida. (235) El instrumento tiene una base normativa para comparar los resultados, en el análisis de la adquisición circunferencial de la CFNR y de la adquisición volumen en la mácula. (236, 237)

El estudio macular se realiza mediante el protocolo de escaneo “volumen”, que realiza hasta un total de 37 cortes en el área macular.

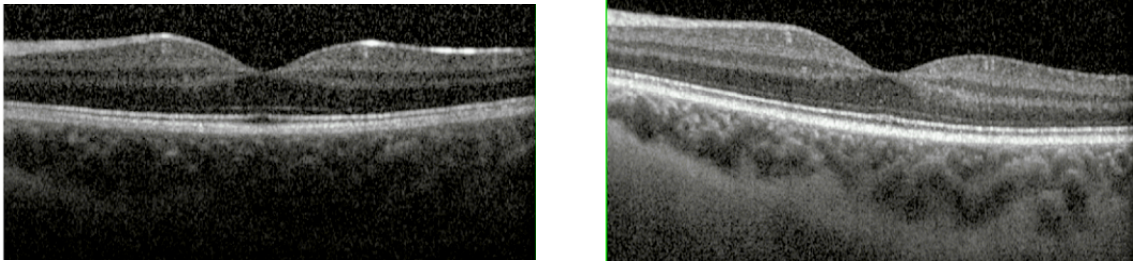
Las medidas del espesor macular se obtienen en nueve regiones, similares a aquellas descritas en el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)(169) en la que el área central tiene 1 mm de diámetro y se centra en la fovea, el anillo interno tiene 3 mm de diámetro y está dividido a su vez en zona temporal, superior, nasal e inferior. El anillo externo tiene 6 mm de diámetro y también se subdivide igualmente en cuatro.

Este sistema de OCT, permite fijar un punto de referencia que se repetirá en sucesivas exploraciones para permitir un seguimiento preciso (Sistema Tru-Track) lo que proporciona una gran fiabilidad para el seguimiento de patologías que precisan obtener mediciones repetidas de la misma zona.

#### 5.4.2.1.3. *Adquisición de imágenes coroideas*

EDI SD-OCT (*Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography*) fue descrito por primera vez por el Dr. Spaide y colaboradores en 2008 como una técnica para obtener imágenes de las capas superficiales y profundas del fondo de ojo. El método consiste en colocar OCT más cerca del ojo y así producir una imagen invertida tanto de la retina como de la coroides. (238) La tecnología convencional de OCT visualiza las capas retinianas y el EPR, pero poco el subyacente tejido coroideo (*Figura 25*). Este nuevo método permite una mejor resolución y sensibilidad hacia las estructuras más profundas del fondo de ojo como la coroides y la esclerótica interior usando la tecnología sin contacto. (239)

Un dispositivo estándar OCT utiliza luz casi infrarroja de aproximadamente 800 nm sin necesidad de una pupila midriática. Esta forma de luz permite la visualización de la retina y del espacio subretiniano pero al llegar al EPR, la luz, se dispersa quedándonos muy poca información sobre la coroides. Al mover el dispositivo más cerca del ojo permite que las capas de la coroides reciban un flujo de luz más centrado, proporcionando una mejor visualización en detalle de la capa coroidea. Este desarrollo ha facilitado la medición del grosor coroideo y de las variaciones que se dan en él en las diferentes patologías que afectan a la coroides. (238)



**Figura 25.** Imágenes con SD-OCT de un ojo normal.

En la imagen de la izquierda se puede ver la retina con excelente detalle, pero cuando la luz incide sobre el EPR perdemos información para evaluar la coroides. En la imagen de la derecha, utilizando la técnica de EDI en el mismo ojo que en la figura anterior, los detalles retinianos se conservan, pero ahora la luz llega hasta la coroides y la esclera.

#### 5.4.2.2. Tomografía de Coherencia Óptica Swept Source, Triton OCT

Los sistemas de SD-OCT supusieron un gran avance, pero con las longitudes de onda que emplean no son capaces de penetrar bien más allá de la retina, debido a la elevada dispersión óptica que genera el EPR y la vascularización coroidea. Por ello, durante mucho tiempo se pensaba que era imposible obtener imágenes de OCT de las regiones oculares externas a la retina. Como se ha comentado antes, Spaide (238) fue el primero en describir un modo de obtener imágenes de la coroides, desarrollando la tecnología EDI para los sistemas SD-OCT. Esta tecnología capaz de visualizar las capas profundas del ojo supuso un avance permitiendo visualizar la coroides, pero sin alcanzar la superficie corioescleral de forma tan uniforme y nítida como los *Swept Source*. (240, 241)

Aún más recientemente han aparecido los nuevos sistemas *Swept Source* OCT (SS-OCT o de barrido) que, usando fuentes de luz de mayor longitud de onda (1050 nm) consiguen superar la gran reflectividad del EPR y la vascularización coroidea, optimizando la penetración tisular. En ellos, la reflectividad se detecta mediante un fotómetro. Todo ello se traduce en un incremento aún mayor en la resolución y en la velocidad de exploración. (240)

Así mismo, permiten una mejor visualización del vítreo cortical, a pesar de ser éste un medio fluido y casi transparente que motiva interferencias en otros sistemas de OCT. Esto puede facilitar la detección de adhesiones vítreo-maculares y otras patologías que afectan a la superficie vítreo-retiniana. (240) Las imágenes resultantes vienen expresadas en la misma escala de colores o de tonos grises que utiliza el SD-OCT, donde el espectro blanco-rojo señala una alta reflectividad, mientras el azul-negro corresponde a una baja reflectividad.

Uno de estos dispositivos es el *Deep Range Image* (DRI) Triton<sup>®</sup>, SS-OCT (Topcon Eye Care Company, Tokio Japón), recientemente desarrollado. Con una velocidad de 100.000 cortes por segundo, aproximadamente el doble que los sistemas OCT de dominio espectral, logra una mayor resolución axial y transversal de 8 y 20  $\mu\text{m}$  respectivamente. Su gran penetración tisular permite visualizar de forma clara y fácil, en un mismo corte, desde la superficie vítrea (cuya consistencia fluida motiva interferencias en otros sistemas de OCT) hasta las capas más profundas de la retina, la coroides y la esclerótica. Posee

un sistema de medida automática del grosor de las diferentes capas, obteniendo mapas de espesor retiniano y coroideo. (242) Permite, por vez primera con un sistema OCT, observar con un dispositivo digital la MB, la estructura de la coroides, e incluso la lámina supracoroidea. (240, 242)

En las últimas décadas, las modificaciones en el espesor tanto retiniano como coroideo se han evaluado en relación con la edad en sujetos sanos o en diferentes patologías tanto con valor diagnóstico como orientador del diagnóstico o del efecto terapéutico, entre ellas la DM en todos sus estadios, incluido previa a la aparición de lesiones oftalmoscópicas. (43, 44, 49, 52, 243, 244) La valoración y modificaciones coroides es cada vez de mayor importancia en gran cantidad de patologías oftalmológicas, incluyendo la DM. (245) El SS-OCT DRI Triton nos da imágenes nítidas de la coroides y de sus distintas capas, además de ser capaz de segmentarlo automáticamente.





The background of the slide is a microscopic image of plant tissue, showing a network of cell walls and vascular bundles. The cells are stained, highlighting their structure and the arrangement of fibers.

# **Hipótesis y objetivos**



## 6. Hipótesis y objetivos

### 6.1. Hipótesis del estudio

Los pacientes DM1, previa a la aparición de RD, presentan alteraciones neuronales y de la coroides que pueden provocar cambios, tanto anatómicos como funcionales, no detectables en la valoración oftalmoscópica. Este daño puede ser detectado por tests funcionales como la valoración de la sensibilidad al contraste y por pruebas anatómicas, mediante los aparatos de diagnóstico por imagen de última generación como es la Tomografía de Coherencia Óptica cuyas mediciones del espesor de las diferentes capas de la retina y la capa vascular coroidea nos orientan hacia al proceso neurodegenerativo previo a las alteraciones anatómicas visibles en el fondo de ojo y pueden correlacionarse con las evaluaciones de la función visual, tales como la agudeza visual, sensibilidad al contraste, visión del color y con el estado metabólico, con los valores de la hemoglobina glicosilada o el tiempo de evolución de la enfermedad.

### 6.2. Objetivo principal

Valorar las modificaciones y los cambios evolutivos de espesor coroideo y a nivel de las capas retinianas internas y externas mediante tomografía de coherencia óptica, correlacionando los hallazgos tomográficos con los hallazgos funcionales medidos mediante agudeza visual, sensibilidad al contraste o visión del color en pacientes diabéticos tipo 1 sin retinopatía diabética comparados con un grupo de sujetos control, de edades similares, después de 8 años de control oftalmológico.

### 6.3. Objetivos específicos

1. Valorar cambios en los sujetos DM1 respecto al grupo control en test funcionales como el ETDRS para la toma de agudeza visual (AV) y medida de la sensibilidad al contraste al 100%, 2,50% y 1,25% y cambios en la percepción del color con Farnsworth Munsell D15.
2. Valorar el espesor de la Retina Total, la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina (CFNR), Capa de Células Ganglionares (CCG), Capa Plexiforme Interna (CPI) y Capa Nuclear Interna (CNI) en el área macular definida por los cuadrantes del *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), utilizando el SD-OCT Spectralis para detectar cambios de espesor en estas capas retinianas entre los pacientes DM1 y los sujetos sanos.
3. Valorar el espesor de la Retina Total, la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina (CFNR), la GCL+ (comprende de la CFNR a la CPI) y la GCL++ (comprende de la MLI a la CPI) en el área macular definida por los cuadrantes del ETDRS, utilizando el DRI SS-OCT DRI Triton para detectar

cambios de espesor en estas capas retinianas entre los pacientes DM1 y los sujetos sanos.

4. Valorar las diferencias en ambos grupos a estudio en los protocolos GCL+ y GCL++ de segmentación automática del SS-OCT DRI Triton y comparar los resultados obtenidos con el sumatorio de las capas correspondientes del SD-OCT Spectralis para ver si existen diferencias en los valores de la segmentación automática de ambos dispositivos.
5. Valorar la CFNR a nivel peripapilar en las divisiones del nervio óptico por sectores que realiza el SD-OCT Spectralis (temporal, temporal superior, temporal inferior, nasal superior, nasal inferior y media de espesor) y mediante el SS-OCT DRI Triton utilizando esa misma división en 6 sectores, para detectar cambios entre los pacientes DM1 y el grupo control.
6. Comparar los resultados obtenidos en la CFNR peripapilar para ambos grupos con los dos dispositivos SS-OCT DRI Triton y SD-OCT Spectralis.
7. Comparar el espesor coroideo en un grupo de sujetos sanos medidos con SD-OCT Spectralis y con SS-OCT DRI Triton para ver si hay diferencias entre las medidas de un aparato y otro; en caso de haberlas, estudiar si en las diferencias influye el volumen coroideo total o la longitud axial y establecer una correlación entre las medidas de ambos dispositivos para el volumen coroideo total y el espesor coroideo subfoveal.
8. Valorar si existen modificaciones en el espesor coroideo previo a la aparición de RD en el área macular definida por los cuadrantes ETDRS en pacientes DM1 respecto a controles, medidos tanto con el SD-OCT Spectralis como el SS-OCT DRI Triton.
9. Valorar si el tiempo de evolución de la DM1 influye en el espesor y volumen coroides .
10. Valorar cambios longitudinales a nivel de la exploración oftalmológica y optométrica incluyendo AV como a nivel del espesor de las distintas capas retinianas estudiadas con Spectralis OCT, tanto de los sujetos con DM1 como del grupo control de misma edad después de 8 años de seguimiento.

A microscopic image of plant tissue, likely a cross-section of a stem or root, showing various cellular structures. The image is dominated by a dense network of cell walls, with some larger, more distinct cells and vascular bundles visible. The overall color is a warm, golden-brown hue.

# **Material y métodos**



## 7. Material y métodos

### 7.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, tanto transversal, analizando pacientes en la actualidad, como retrospectivo, reanalizando resultados obtenidos de los pacientes en 2009 con nuevos programas informáticos. Por lo tanto, en este último caso se realizó un estudio longitudinal en el tiempo.

El estudio incluyó dos grupos de sujetos, clasificándolos en función de la exposición a un factor de riesgo de daño a nivel de la retina. Este factor de riesgo es el padecer DM1, de manera que los sujetos fueron inicialmente divididos en expuestos (pacientes afectados de DM1) y no expuestos (sujetos sanos). Se valoraron distintas características de los sujetos con lo que el número de individuos por grupo presenta variaciones según el proyecto realizado y según precisáramos, por las características de las exploraciones realizadas y las necesidades estadísticas, un mayor tamaño muestral en el grupo de sanos.

Hemos estudiado una muestra de 90 pacientes diabéticos. En todos ellos se ha realizado un protocolo exploratorio que relatamos seguidamente.

Para su inclusión todos los enfermos con DM1 tenían que haber sido ya estudiados en 2009 teniendo una evolución de su DM, en ese momento, superior a 5 años al tener en consideración que la DM es una enfermedad crónica, y que el daño en los distintos tejidos se produce tras años de enfermedad desde el diagnóstico. De esos pacientes, en este estudio sólo se incluyeron aquellos sujetos que en el 2017 cumplían los criterios de inclusión que describiremos a continuación, pero siendo el fundamental no presentar ningún tipo de lesión funduscópica como consecuencia de su DM. Estos enfermos se revaloraron en el 2017 al igual que sus exploraciones previas para estudiarlas con los nuevos programas informáticos del OCT.

Para facilitar la interpretación de los resultados, el diseño del estudio se separó en:

- **Estudio 1: Valoración de la función visual y estructural en pacientes con DM1 de larga evolución:** Los pacientes DM1 con tiempo de evolución de su diabetes superior a 12 años y los sujetos sanos fueron sometidos a pruebas de función visual y valoración anatómica del espesor de las diferentes capas de la retina con SD-OCT y con SS-OCT, con el propósito de comparar ambos grupos poblacionales para determinar si existían alteraciones de cualquier tipo, tanto anatómicas como funcionales en el grupo de DM1 de larga evolución comparado con los sujetos sanos. Las pruebas de función visual comprendieron la AV con ETDRS y distintos contrastes, SC y test de colores. Las pruebas anatómicas incluyeron la valoración retiniana y de sus distintas capas a nivel macular así como la CFNR a nivel peripapilar con ambos dispositivos de OCT y comparación de los resultados obtenidos entre ambos dispositivos y ambos grupos.

- **Estudio 2: Valoración del espesor coroideo en sujetos sanos y DM1:** En esta segunda parte del estudio se evaluó el volumen y espesor coroideo utilizando SD-OCT y SS-OCT, se compararon los valores obtenidos por cada dispositivo estableciendo una correlación entre sus medidas para estudiar las diferencias de medición entre ambos dispositivos con el que se estudiaban. La valoración coroidea con ambos aparatos es distinta puesto que uno de ellos realiza la segmentación de modo manual (SD-OCT) y el otro automático (SS-OCT), además que las diferentes longitudes de onda pueden tener distinta penetración y diferir en el límite coroido-escleral.

Una vez obtenida esa correlación entre ambos sistemas de OCT se compararon los valores de espesor coroideo del grupo de pacientes DM1 con el grupo de sujetos control y se tuvo en consideración a la hora de interpretar los valores obtenidos con ambos dispositivos

- **Estudio 3: Valoración de la neurodegeneración:** Con el objeto de valorar las modificaciones neuronales que ocurren durante la enfermedad diabética, se compararon los cambios en el espesor retiniano total, las capas internas de la retina (CIR) y capas externas de la retina (CER) siendo el límite entre ellas la MLE, de los pacientes DM1 sin RD después de 8 años de seguimiento. Aunque en el 2009 no se disponía del programa informático automático de segmentación para el SD-OCT Spectralis las imágenes pudieron ser reevaluadas en el 2017 con el nuevo programa informático, permitiendo la segmentación.

## 7.2. Selección de la muestra

La población accesible para la realización de este estudio pertenece al área sanitaria de la Comunidad Autónoma de Aragón.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) en 2009 y se solicitó su reaprobación en 2017 para realizar el estudio longitudinal, siendo concedida en el acta nº 18/2017. Todos los participantes que ya habían firmado un consentimiento informado en 2009, firmaron otro actualizado en 2017 en el que se detallaba el objetivo del trabajo y las pruebas que se incluían en el protocolo exploratorio, así como la posibilidad de abandonarlo en el momento en el que así lo desearan sin que esto repercutiera en su seguimiento clínico posterior.

### 7.2.1. Selección de los pacientes con DM1

Cada sujeto tenía que cumplir unos **criterios de inclusión** que se establecieron previamente a la exploración oftalmológica y optométrica:

- ✓ Diagnóstico de DM1 confirmado por un endocrino basándose en los criterios de ADA. (64)
- ✓ Haber participado en el estudio previo de 2009, para el que se requería DM1 con al menos 5 años de evolución.



- ✓ Edad comprendida entre 18 y 68 años.
- ✓ Agudeza visual mejor corregida (AVMC) igual o superior a 20/25 (escala de Snellen) en cada ojo para permitir el correcto desarrollo del protocolo exploratorio.
- ✓ Valores de presión intraocular (PIO) por aplanamiento con tonómetro tipo Goldman inferiores a 20 mm Hg.
- ✓ Defecto de refracción inferior a 5,00 dioptrías esféricas e inferior a 3,00 dioptrías de cilindro.
- ✓ Medios ópticos transparentes, es decir opacificaciones del cristalino menores de 1 según la *Lens Opacities Classification System* (LOCS) III. (246)
- ✓ Pertenecer a las áreas sanitarias 1, 2 y 3 del Sistema Sanitario Aragonés (SALUD) , asegurándose de que los sujetos acudían a las consultas tanto endocrinológicas como controles oftalmológicos periódicos.
- ✓ Firma de consentimiento informado.

Se establecieron los siguientes **criterios de exclusión**:

- ✓ Antecedentes de enfermedad cardiovascular o hematológica grave.
- ✓ Antecedentes quirúrgicos oculares, incluida cirugía refractiva.
- ✓ Otras anomalías oculares.
- ✓ Antecedentes de un episodio de neuritis óptica inflamatoria o neuropatía óptica isquémica previos a su inclusión en el estudio.
- ✓ Presencia de lesiones características de RD en la exploración funduscópica.
- ✓ Incumplimiento de alguno de los criterios de inclusión.

### 7.2.2. Selección del grupo control

Los sujetos sanos que se reclutaron para este proyecto en 2017 son voluntarios que ya participaron en el estudio de 2009 y fueron reclutados entre el personal sanitario de las Áreas 1, 2 y 3 de la provincia de Zaragoza y familiares o amigos, que aceptaron voluntariamente participar en el estudio.

La preselección de estos individuos se llevó a cabo pareándolos por edad y sexo a los pacientes con DM1 incluidos en el estudio.

Todos ellos cumplían los siguientes criterios:

- ✓ Haber participado en el estudio previo de 2009
- ✓ Ausencia de DM u otra patología sistémica no controlada.
- ✓ Ausencia de patología retiniana o neurooftalmológica.
- ✓ Edad comprendida entre 18 y 68 años.
- ✓ Agudeza visual mejor corregida (AVMC) igual o superior a 20/25 (escala de Snellen) en cada ojo para permitir el correcto desarrollo del protocolo exploratorio.
- ✓ Exploración oftalmológica detallada rigurosamente normal, con PIO por aplanamiento inferior a 20 mmHg.
- ✓ Defecto de refracción inferior a 5,00 dioptrías esféricas e inferior a 3,00 dioptrías de cilindro.
- ✓ Medios ópticos transparentes, incluyendo cristalino con opacificaciones inferiores a 1 según la LOCS III. (246)
- ✓ Firma de consentimiento informado.

No se incluyeron aquellos individuos que presentaban enfermedades sistémicas que pudiesen afectar la función visual, como endocrinopatías, alteraciones cardiovasculares, etc. ni patologías oftalmológicas, como opacificación de medios o antecedente de traumatismo ocular previo, patología retiniana previa, antecedentes personales o familiares de glaucoma, tratamiento previo con fotocoagulación láser o enfermedades oculares que afectaran córnea, cristalino, retina, nervio óptico o tracto visual.

Un número de enfermos incluidos en 2009 y sujetos del grupo control, al ser reevaluados en el 2017 tuvieron que ser excluidos por haber desarrollado algún tipo de patología en esos 8 años de seguimiento y no cumplir los criterios de inclusión del grupo al que pertenecían.

Además, para el estudio de valoración del espesor coroideo en sujetos sanos y DM1 se amplió el número de participantes sanos como se explica más adelante, cumpliendo todos ellos los mismos criterios de inclusión y exclusión relatados a excepción del defecto de refracción, aumentándose el rango y quedando comprendido entre -8,25 D de miopía y +4,50 D de hipermetropía. La finalidad de esta modificación en los criterios de inclusión fue objetivar si el defecto refractivo podía influir en los límites marcados por uno y otro aparato OCT, es decir, que diferencias en los espesores coroideos, más finos o más gruesos, pudieran justificar menores o mayores diferencias según el OCT utilizado.

### **7.3. Consentimiento informado**

A todos los participantes, con independencia del grupo de clasificación, se les solicitó permiso para ser incluidos en el estudio mediante un

consentimiento informado aprobado por el CEICA (Anexo 1 para los pacientes DM1 y Anexo 2 para los controles) que fue firmado por todos ellos antes del inicio de cualquier actuación. En este documento se explicaban los objetivos del trabajo, todas las exploraciones y las pruebas complementarias a las que iban a ser sometidos, así como las posibles consecuencias de los resultados que pudieran aparecer, especificando sobre todo los hallazgos oftalmológicos.

También se dejó constancia de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento del mismo, sin perjuicio alguno de cara a la asistencia facultativa que pudieran precisar.

A lo largo del estudio se irían comentando los resultados obtenidos a los integrantes del mismo, y esta información sería empleada a la hora de tomar decisiones diagnósticas y/o terapéuticas.

Se cumplieron todos los principios éticos exigidos por la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki) en relación a la investigación médica en seres humanos.

El estudio se realizó teniendo en cuenta en todo momento los principios básicos para la investigación y los que deben aplicarse en los casos en los que la investigación médica se combina con la atención médica.

Se consideró la Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial, la cual vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud del paciente", y el Código Internacional de Ética Médica.

En todo momento, el estudio estuvo sometido a normas éticas que garantizaban el respeto a todos los seres humanos y la protección de su salud y sus derechos individuales, conociendo los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos. Se basó en el deber de proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano y se adaptó a los principios científicos generalmente aceptados, apoyándose en el conocimiento de la bibliografía científica y en otras fuentes de información pertinentes.

#### 7.4. Tamaño muestral

El tamaño de la muestra para cada estudio se calculó basándose en un estudio preliminar realizado por nuestro grupo y mediante el programa Epidat versión 4.2. Todos los cálculos se realizaron aplicando una prueba bilateral con riesgo  $\alpha$  del 5% (nivel de confianza 95%) y riesgo  $\beta$  del 20% (potencia del 80%). Se determinó el siguiente tamaño muestral en los diferentes estudios:

- **Estudio 1: Valoración de la función visual y estructural en pacientes con DM1 de larga evolución:** A nivel de los espesores de retina y coroides, estimando una desviación estándar de 30  $\mu\text{m}$  y queriendo detectar diferencias de al menos 15  $\mu\text{m}$  y fijando una razón entre tamaños muestrales independientes de 1,5, se determinó un tamaño muestral mínimo de 82 y 54 sujetos por grupo.

Para este estudio se analizaron 90 ojos de 90 pacientes con DM1 con tiempo de evolución de su diabetes superior a 12 años y 60 ojos de 60 sujetos sanos, desde enero a diciembre del 2017 en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

- **Estudio 2: Valoración del espesor coroideo en sujetos sanos y DM1:** Para el estudio de las diferencias entre dispositivos SD-OCT y SS-OCT se quiso detectar diferencias de tan solo 2  $\mu\text{m}$  entre las medidas repetidas en cada aparato dada la importancia clínica de las medidas y tratarse de medidas en los mismos sujetos con pocos minutos de diferencia. Por ello, estimando una desviación estándar de 30  $\mu\text{m}$  y un coeficiente de correlación de 0,960 se determinó un tamaño muestral mínimo de 144 pares.

Por lo tanto se aumentó el tamaño muestral del grupo sano sin tener en consideración su defecto refractivo y se realizó el estudio en 150 ojos de 150 sujetos caucásicos sanos. En esta evaluación se incluyeron no sólo los 60 controles reevaluados para el estudio de valoración de la función visual y estructural en pacientes con DM1 de larga evolución, sino que se añadieron además 90 nuevos participantes reclutados del Grado de Óptica y Optometría de la Universidad de Zaragoza y trabajadores y familiares de las Áreas 1, 2 y 3 de los Hospitales de Zaragoza, para alcanzar un número suficiente poblacional.

- **Estudio 3: Valoración de la neurodegeneración:** Para el estudio de las diferencias dentro de cada sujeto entre las medidas de 2009 y las medidas de 2017, se quiso detectar diferencias de tan solo 5  $\mu\text{m}$  entre las medidas repetidas dada la importancia clínica para el seguimiento. Por ello, estimando una desviación estándar de 30  $\mu\text{m}$  y un coeficiente de correlación de 0,900 (por los 8 años transcurridos entre las medidas) se determinó un tamaño muestral mínimo de 59 pares. Sin embargo, dado que se contaba ya con la información de 90 pacientes DM1 del estudio 1 se incluyeron todos los pacientes del estudio 1 para aumentar todavía más el poder de la muestra en este estudio, obteniendo con ese número de muestra una potencia del 94%.

En conclusión, para este estudio se analizaron 90 ojos de 90 pacientes con DM1 y 60 ojos de 60 sujetos sanos en 2017. De los 122 ojos de los 122 pacientes con DM1 estudiados en 2009 con SD-OCT Spectralis, 32 pacientes no completaron el estudio en 2017, 4 de ellos habían muerto por causas ajenas a la DM1, 16 desarrollaron cambios retinianos antes de 2017 y 12 no continuaron con el estudio en 2017.

## 7.5. Historia clínica y protocolo exploratorio

### 7.5.1. Protocolo exploratorio

Para el desarrollo del estudio se estableció un protocolo que permitió recoger de forma clara y concisa tanto los datos endocrinológicos de cada uno

de los sujetos así como los resultados funcionales y estructurales desde el punto de vista oftalmológico.

El protocolo exploratorio constó de las siguientes exploraciones clínicas y pruebas complementarias:

- Explicación y firma del consentimiento informado (Anexo 1 para paciente con DM1 y Anexo 2 para sujeto control).
- Historia clínica completa:
  - Datos epidemiológicos: edad, sexo, fecha de nacimiento.
  - Se interrogó al paciente respecto a cualquier sintomatología ocular, sus antecedentes personales oftalmológicos (incluyendo cirugías oculares, traumatismos, uveítis, tratamientos tópicos oculares pasados o actuales), episodios previos de neuropatías inflamatorias o isquémicas o de pérdida brusca de la AV. También se investigó la presencia o no de otras posibles patologías que pudieran influir en la evaluación oftalmológica, como hipertensión o hipotensión arterial, otras enfermedades generales (especialmente enfermedades cardiovasculares, neurológicas y hematológicas), tratamientos generales actuales y previos. Se constató la no existencia de antecedentes familiares de patologías oculares.
  - Se revisaron las historias endocrinológicas de cada paciente para conocer el tiempo de evolución de la DM1, el tipo, dosis y pauta de insulina que recibían, y otros datos analíticos útiles, como la glucemia basal en el último control, el colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol LDL, el nivel de triglicéridos y la HbA1c, tanto en el último control analítico, como en el realizado el año anterior al inicio del estudio.
- Exploración optométrica y oftalmológica, que incluía:
  - AVMC con optotipos de Snellen y con sistema decimal.
  - AVMC con optotipo ETDRS con contrastes del 100%, 2,5% y 1,25%.
  - Visión cromática con Farnsworth Munsell D15
  - Defecto de refracción.
  - Biomicroscopía de polo anterior con lámpara de hendidura.
  - Estado del cristalino y otros medios transparentes.
  - Motilidad ocular extrínseca e intrínseca.
  - PIO mediante tonometría de aplanación con tonómetro de Goldman.
  - Exploración funduscópica bajo midriasis farmacológica mediante

oftalmoscopia indirecta, prestando especial atención a la existencia de lesiones de RD.

- Biomicroscopia de fondo de ojo con lente de +90D, valorando el estado macular, la morfología papilar y la CFNR.
- Tomografía de coherencia óptica mediante SS-OCT DRI Triton (Topcon Eye Care Company, Tokio, Japón) y EDI SD-OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Alemania).

Todas estas exploraciones se hicieron en la misma revisión y por el mismo explorador.

### 7.5.2. Evaluación endocrinológica

La valoración endocrinológica fue llevada a cabo por el Servicio de Endocrinología y Nutrición, y proporcionaba la siguiente información:

- Diagnóstico de DM1. (104)
- Fecha de diagnóstico (tiempo de evolución de la enfermedad).
- Edad al diagnóstico.
- Tratamiento actual para la DM y para las comorbilidades asociadas, si las hubiera.
- Resultados de estudios de laboratorio realizados habitualmente en el seguimiento, incluyendo la última determinación realizada en los últimos 6 meses: valor de HbA1c más reciente, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y cociente microalbúmina/creatinina.
- Presencia de complicaciones microvasculares o macrovasculares asociadas a la DM que hubieran sido diagnosticadas hasta la fecha y estuvieran constatadas en la historia clínica: enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica, neuropatía diabética o nefropatía diabética.
- Presencia de condiciones que se asocian al desarrollo de complicaciones crónicas: tabaco, HTA, hipercolesterolemia, obesidad.
- Datos antropométricos: peso, talla y cálculo del índice de masa corporal (IMC).
- Determinación de la presión arterial (PA).

Se clasificó como sujetos hipertensos a aquellos que estaban en tratamiento para la HTA o bien que presentaron una cifra de PA  $\geq 140/90$  mmHg en la exploración.

### 7.5.3. Exploración oftalmológica y optométrica

La exploración oftalmológica y optométrica se llevó a cabo siempre entre las 13:00 y las 16:00 para minimizar variaciones de espesores típicas del ritmo circadiano y evitar sesgos. Ésta constó en la realización de una refracción objetiva optimizada mediante una refracción subjetiva completa para obtener la AVMC en visión lejana y próxima y realizar la exploración de la función visual. Luego se procedió a realizar las pruebas estructurales para evitar los deslumbramientos y postimágenes por la utilización de flashes y luces intensas que utilizan los diferentes aparatos de OCT y pudieran afectar en la medida de la función visual. Además se midió la PIO y se valoraron el polo anterior y el fondo de ojo minuciosamente.

#### 7.5.3.1. Biomicroscopía de polo anterior, medición de la presión intraocular y valoración clínica funduscópica

Se exploró el aspecto clínico del segmento anterior de ambos ojos en todos los sujetos, prestando un especial interés a la transparencia de medios y principalmente al estado del cristalino.

Se midió la PIO con tonometría de aplanación tipo Goldmann tras la aplicación de una gota de fluoresceína sódica con oxibuprocaina (Colircusi Fluotest®, Alcon Cusi, SA, El Masnou, Barcelona, España). La toma de PIO se efectuó después de haber realizado las pruebas de imagen, para no interferir con los resultados de los mismos.

Se comprobaron los reflejos pupilares en todos los sujetos para descartar patología nerviosa previa, así como la motilidad ocular extrínseca para detectar cualquier defecto motor que pudiera influir en la estereopsis y, por tanto, en los resultados.

La biomicroscopía de fondo de ojo con lente de no contacto de +90 D se realizó en la lámpara de hendidura y la oftalmoscopia indirecta se realizaron, bajo midriasis farmacológica con colirio de Tropicamida (Tropicamida®, Alcon Cusi SA, El Masnou, Barcelona, España) valorando cualitativamente las características morfológicas papilares y se descartó de forma minuciosa la existencia de edema macular diabético.

### 7.5.4. Evaluación de la Función Visual: Defecto de refracción, agudeza visual y visión cromática

En todos los pacientes se midió el defecto de refracción objetivo con un querato-refractómetro (KR-800/RM-800®, Topcon Eye Care Company, Tokio, Japón) (Figura 26), el cual se optimizó mediante una refracción subjetiva completa para conseguir la AVMC, tanto en visión lejana como cercana, y obtener los mejores valores en todas las pruebas de la función visual de cada paciente. Aquellos pacientes que presentaron más de 5 dioptrías de esférico y/o 3 dioptrías de astigmatismo fueron excluidos del estudio como consta en los criterios de inclusión.



**Figura 26.** Querato-refractómetro (KR-800/RM-800<sup>®</sup>, Topcon Eye Care Company, Tokio, Japón).

Se evaluó la AVMC con láminas ETDRS retroiluminadas con tres niveles de contraste diferentes: desde el máximo contraste del 100%, bajando a un contraste del 2,50% y por último cartas de bajo contraste de 1,25% (Figura 20).

Las medidas se obtuvieron en visión monocular bajo condiciones controladas de luz fotópica, con la mejor corrección, y a 4 metros de distancia.

En este estudio, se realizó el test del color Farnsworth-Munsell 15D, monocular a 40 cm con la mejor visión corregida a una distancia de trabajo de 40 cm y bajo condiciones de visión fotópica controlada.

#### 7.5.5. Evaluación estructural: Tomografía de coherencia óptica (OCT).

El estudio estructural se llevó a cabo mediante técnicas de análisis digital de última generación: SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton.

Como se ha explicado antes, la OCT de sus siglas en inglés *Optical Coherence Tomography*, es una técnica de imagen que en los últimos 25 años ha revolucionado las pruebas diagnósticas oftalmológicas. Es capaz de obtener imágenes de la retina y el nervio óptico que recrean de una forma bastante fiel la morfología tisular, semejantes a un corte histológico de la retina, realizado in vivo y en tiempo real. Además, permite cuantificar de forma exacta los espesores de la retina, la mácula y la CFNR de manera inocua para el paciente.

En este estudio, se usaron para medir los espesores de la retina dos modelos diferentes de OCT en orden aleatorio, dentro de la misma visita, y siempre por el mismo explorador.

- El SD-OCT Spectralis (*Heidelberg Engineering*, Heidelberg, Alemania).
- El SS-OCT DRI Triton (*Topcon Eye Care Company*, Tokio, Japón).

##### 7.5.5.1. Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral SD-OCT

Uno de los OCT que se usó para realizar el estudio tomográfico fue el de

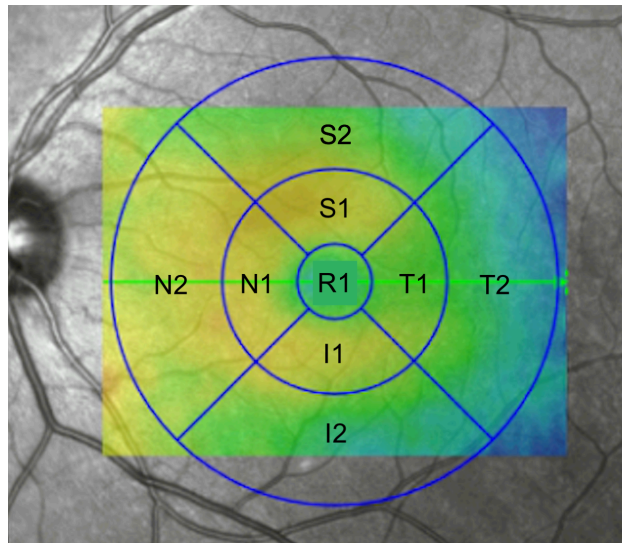


SD-OCT o Fourier, el Spectralis OCT, instrumento óptico de precisión que, como se ha comentado antes, permite obtener imágenes mediante cortes transversales (tomografías) de la retina con una alta resolución empleando para ello un láser diodo de 820 nm (cercano al infrarrojo).

Se compensaron los errores refractivos de cada paciente mediante el sistema de enfoque para obtener imágenes de mejor calidad.

Para minimizar los posibles movimientos oculares de los pacientes durante cada exploración con el SD-OCT, se utilizó el sistema llamado *Eye-Tracker* que captura la imagen seleccionada como imagen de referencia y realiza todas las mediciones en el mismo sitio, buscando esas referencias cada vez que hace una medición. Así se obtienen imágenes reproducibles y medidas de los cortes de mejor calidad, disminuyendo los artefactos.

Se identificó el mapa retiniano y corioideo mediante la división del área macular en cuadrantes siguiendo el ETDRS (169), donde la retina central queda dividida en tres círculos centrados en la fovea, uno central de 1mm de diámetros y dos anillos concéntricos a éste, el interno y el externo, con diámetros de 3 y 6 mm respectivamente. Estos dos anillos quedan a su vez divididos en 4 cuadrantes: temporal, nasal, superior e inferior. Así se obtiene una división del área macular en 9 cuadrantes en los que se realizará el análisis de los datos (*Figura 27*).



**Figura 27.** Representación de los 9 cuadrantes maculares del ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*).

Adaptado de (169). Ojo izquierdo. R1, cuadrante central de 1mm de diámetro; S1, cuadrante superior interno de 3 mm de diámetro; N1, nasal interno de 3 mm de diámetro; I1, inferior interno de 3 mm de diámetro; T1, temporal interno de 3 mm de diámetro; S2, superior externo de 6 mm de diámetro; N2, nasal externo de 6 mm de diámetro; I2, inferior externo de 6 mm de diámetro; T2, temporal externo de 6 mm de diámetro.

Los escáneres valorados fueron aquellos en los que se obtuvo una buena calidad de la imagen, es decir, la línea de calidad valorada en el SD-OCT de 0 a 40, tenía que ser superior a 25.

El protocolo que se utilizó fue el *Fast Macula* para la medida del espesor

macular, que tras un rastreo de 25 cortes obtiene un mapa de colores dividido en los nueve cuadrantes descritos por el ETDRS. Los parámetros recogidos en el estudio fueron: el espesor medio de cada cuadrante (en  $\mu\text{m}$ ) y el volumen total (en  $\text{mm}^3$ ) calculado sumando el volumen de los 9 cuadrantes de cada. Todos estos datos se exportaron de cada capa retiniana que se pretende estudiar. Se identificó la coroides mediante el protocolo *Fast Macula* en su modo EDI, adquiriendo en el mismo corte tomográfico tanto el espesor de la retina como el de la coroides.

Todos los exámenes con SD-OCT se realizaron por el mismo explorador. Dentro de cada sesión se realizaron 2 mediciones *Fast Macula*: una con *follow-up* o seguimiento sobre la exploración macular obtenida en 2009, y así poder comparar las medidas con las de 2017, y otra medida macular añadiendo el modo EDI para obtener imágenes de la coroides. Entre cada medición, se pidió al paciente que se movilizara y se volviera a ajustar al visor del tomógrafo. El tiempo entre cada examen fue de 5 minutos. Se comprobó la calidad de las imágenes después de su adquisición.

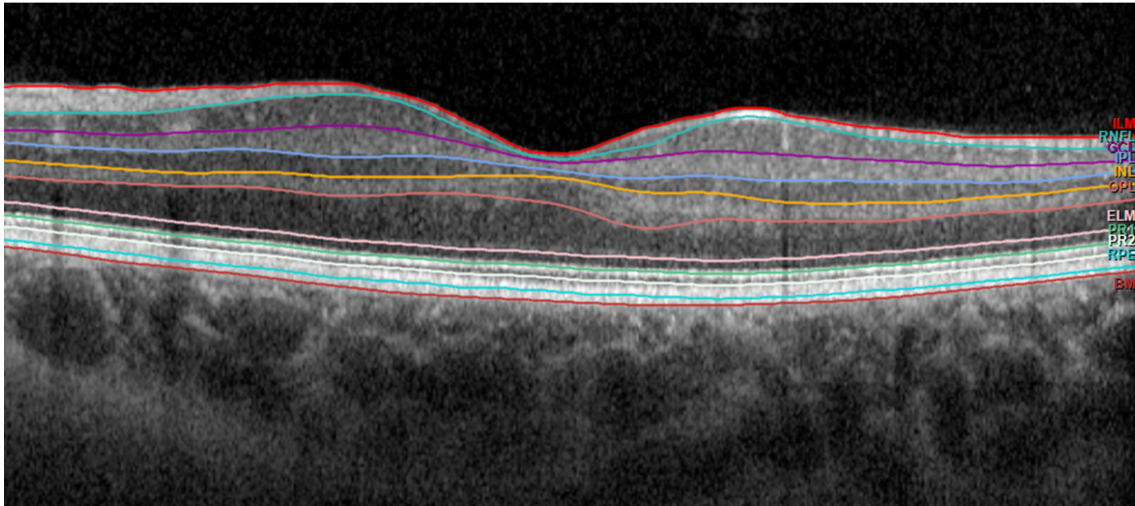
El SD-OCT Spectralis procesa la información de las exploraciones realizadas mediante su *programa informático versión 6.8.1.0*. de segmentación automatizada que le permite separar y medir individualmente el espesor de las capas de la retina utilizando las diferentes refringencias de las mismas, y definir los espesores de las diferentes capas de la retina (*Figura 28*).

Los resultados de espesores de las diferentes capas segmentadas automáticamente que pueden ser exportadas a una base de datos por el propio programa informático del aparato y los colores que las delimitan en la *Figura 28* son las siguiente:

- Retina: corresponde al espesor retiniano total y va desde la línea MLI (*Inner Limiting Membrane*, ILM en inglés) (rojo) a la línea MB (*Bruch Membrane*, BM en inglés)(granate).
- Capa de Fibras Nerviosas de la Retina (CFNR): de la línea MLI (rojo) a la línea RNFL (*Retinal Nerve Fiber Layer* en inglés) o CFNR (verde azulado).
- Capa de Células Ganglionares (CCG, Ganglion Cell Layer GCL en inglés): de la línea RNFL (verde azulado) a la línea CCG (violeta).
- Capa Plexiforme Interna (CPI, Inner Plexiform Layer, IPL en inglés): de la línea CCG (violeta) a la línea CPI (morado).
- Capa Nuclear Interna (CNI, Inner Nuclear Layer, INL): de la línea CPI (morado) a la línea CNI (amarillo).
- Capa Plexiforme Externa (CPE, Outer Plexiform Layer, OPL en inglés): de la línea CNI (amarillo) a la línea CPE (marrón).
- Capa Nuclear Externa (CNE, Outer Nuclear Layer, ONL en inglés): de la línea CPE (marrón) a la línea de la membrana limitante externa MLE (rosa).
- Epitelio pigmentario de la retina (EPR, Retinal Pigment Epithelium, RPE en

inglés): de la línea EPR (azul) a la línea MB (granate).

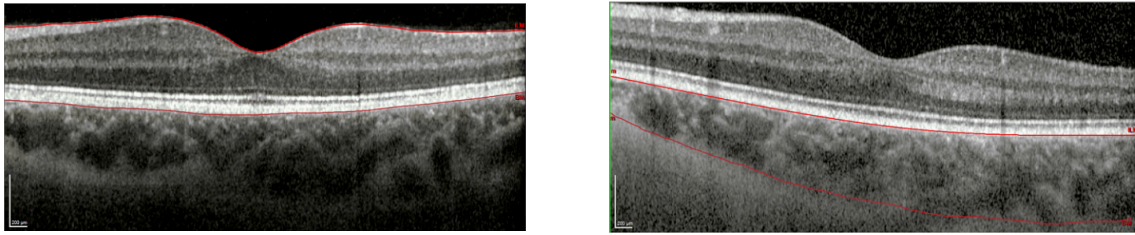
- Capas Internas de la Retina (CIR, *Inner Retina Layer*, IRL en inglés): de la línea MLI (rojo) a línea MLE (rosa), englobando en ésta la CFNR, la CCG, la CPI, la CNI, la CPE y la CNE.
- Capas Externas de la Retina (CER, *Outer Retina Layer*, ORL en inglés): de la línea MLE (rosa) a la línea MB (granate), siendo parte de esta capa el EPR.



**Figura 28.** Segmentación automática de las diferentes capas de la retina con SD-OCT Spectralis.

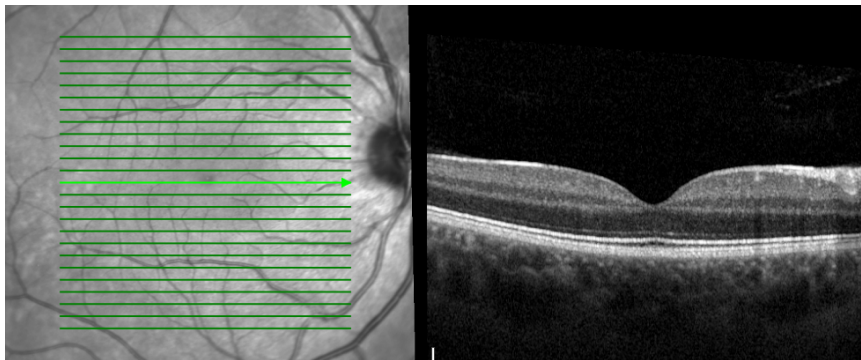
Imagen sacada del programa informático del propio aparato con las abreviaturas de las capas en inglés. ILM, membrana limitante interna (MLI); RNFL, capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR); GCL, capa de células ganglionares (CCG); IPL, capa plexiforme interna (CPI); INL, capa nuclear interna (CNI); OPL, capa plexiforme externa (CPE); ELM, membrana limitante interna (MLI); PR1, segmentos internos de los fotorreceptores; PR2, segmentos externos de los fotorreceptores; RPE, epitelio pigmentario de la retina (EPR); BM, membrana de Bruch (MB).

Por el contrario, el espesor coroideo no se obtiene con segmentación automática y hay que realizarlo de manera manual. Los mapas maculares obtenidos mediante Fast Macula con EDI se modificaron manualmente, moviendo las líneas de referencia que da el aparato. Para ello, se situó la línea de la MLI a nivel del límite externo del EPR o, lo que es lo mismo, a nivel de la MB, y la línea que marca la MB se colocó en el límite de la coroides con la esclera. Esto se realizó en cada uno de los 25 cortes que realiza el aparato en un examen para obtener el mapa de espesores y volumen coroideo. De este modo el aparato generó mapas de espesores y volúmenes similares a los obtenidos en el protocolo de valoración macular, pero proporcionando los valores después de haber modificado ambas líneas de referencia, dando el espesor coroideo en cada una de las 9 áreas definidas por el ETDRS (*Figuras 30, 31, 32 y 33*). La segmentación automatizada de las capas de la retina se revisó para confirmar que fuera correcta; la segmentación manual la realizó un solo investigador experimentado (E.O.H.). En estudios previos hemos demostrado la excelente repetibilidad intra e interobservador de la técnica. (244)

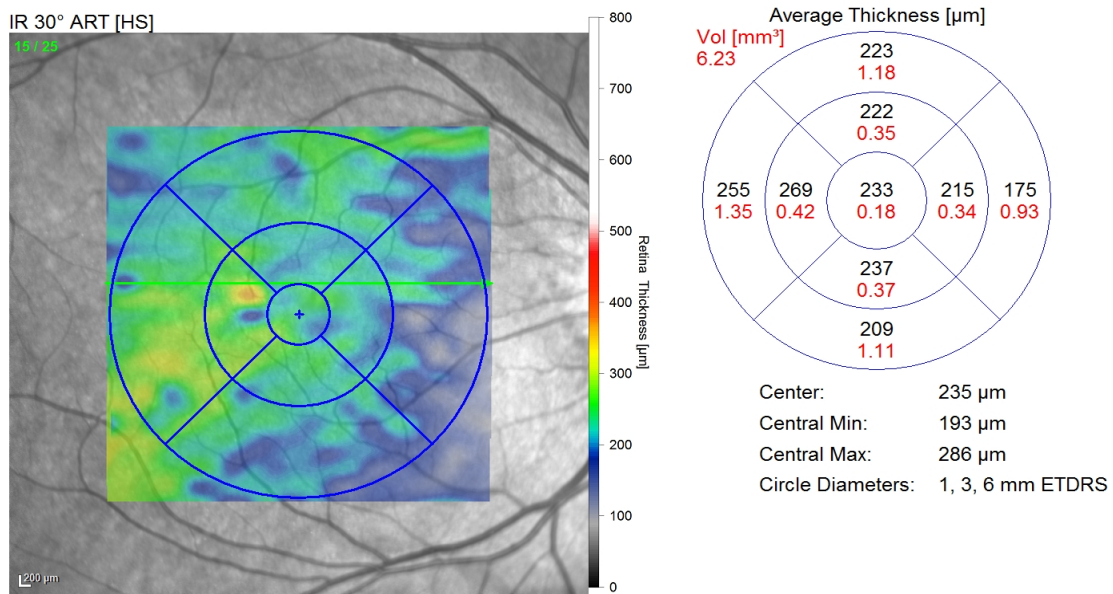


**Figura 29.** Espesor retiniano y espesor coroides.

En la imagen de la izquierda se ve el espesor retiniano definido como la distancia vertical desde la membrana de Bruch (BM) bajo el EPR a la membrana limitante interna (ILM). En la derecha se ve el espesor coroides definido como la distancia desde la línea en la base del EPR o BM a la línea que queda tras los grandes vasos de la coroides, siendo ésta la que nos deja diferenciar la coroides de la esclera.



**Figura 30.** Representación de los 25 cortes tomográficos de un ojo derecho tomados en un examen con el Spectralis OCT; imagen del decimotercer corte correspondiente a la fovea (línea verde claro visible en la imagen izquierda del fondo de ojo libre de rojos).



**Figura 31.** Mapa de colores de los espesores coroides de otro ojo derecho con las medidas en los 9 cuadrantes maculares del ETDRS y el volumen de cada uno, tras haber modificado manualmente los 25 cortes tomográficos.

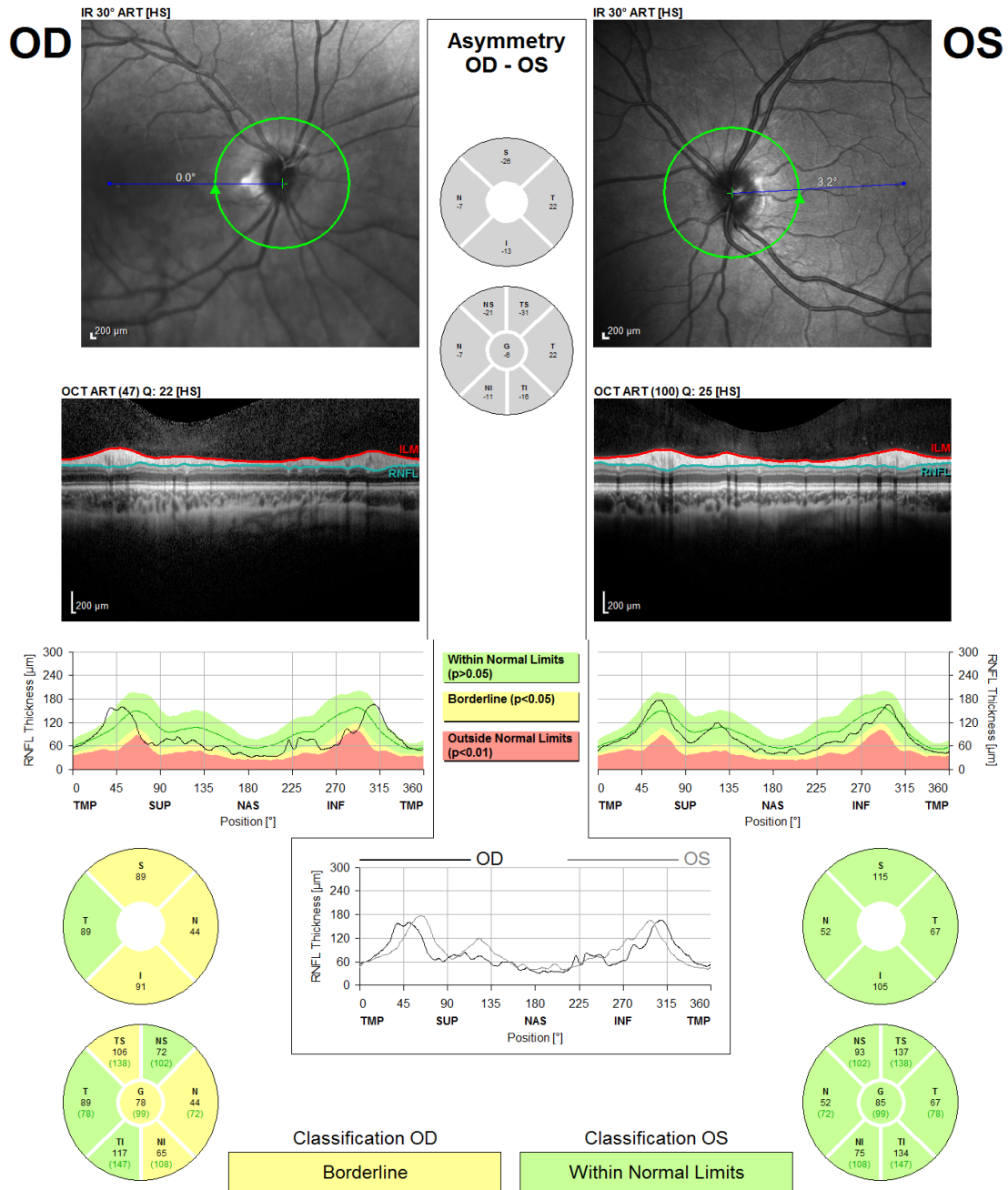
Para valorar el espesor de la CFNR a nivel del nervio óptico con el SD-OCT Spectralis, se utilizó el protocolo Glaucoma (RNFL, *Retinal Nerve Fiber*

Layer), el cual realiza la adquisición de cortes tomográficos mediante un barrido que se inicia y termina en el sector temporal, por lo que las mediciones más fiables y reproducibles se toman en el sector nasal peripapilar. (247) Se realiza un corte circunferencial de 3,4 mm de diámetro centrado en papila. Los valores de la CFNR se miden tomando como líneas de referencia el límite de la interfase vítreo-retina y la parte externa de la CFNR.

El propio programa informático del aparato realiza una comparación de las medidas de los espesores con datos de normalidad que obtiene de una base de datos normativa, corregida en función de la edad del sujeto. Los colores con que se representan los resultados son:

- Blanco: valores situados dentro del 5% de medidas de mayor grosor.
- Verde (consideración de normalidad): rango de valores donde se encuentra el 90% de las medidas centrales.
- Amarillo: Las medidas englobadas dentro del 5% de valores de menor grosor se encuentran situadas aquí.
- Rojo: donde se sitúa el 1% de las mediciones de menor grosor.

Así, los datos obtenidos del espesor de la CFNR se representan en cuatro gráficos en el análisis (*Figura 32*). El primero, un diagrama circunferencial que corresponde al corte peripapilar de 3,4 mm de diámetro, en el que se incluye el espesor de la CFNR dividido en cuadrantes (temporal, superior, nasal e inferior). Un segundo diagrama circular presenta el espesor medio (G), y dividido en 6 sectores: temporal superior (TS), temporal (T), temporal inferior (TI), nasal superior (NS), nasal (N) y nasal inferior (NI), en dirección a las agujas del reloj para el ojo derecho y al revés para el ojo izquierdo. El tercero es una gráfica del perfil del grosor TSNIT (temporal - superior - nasal - inferior - temporal), que refleja el espesor de la CFNR en todo el trayecto escaneado, con el código cromático de normalidad como fondo. Finalmente se compara el perfil de ambos ojos en una gráfica central.



**Figura 32.** Tomografía de SD-OCT Spectralis con protocolo Glaucoma para la medida de espesores de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina (CFNR).

En la imagen superior examen del nervio óptico libre de rojos para ver el centrado de la imagen tomográfica con corte tomográfico de la CFNR debajo de cada ojo. Imagen de la doble joroba de la distribución del espesor de la CFNR con la distribución en colores según la probabilidad de espesor esperada de la base de datos de normalidad por edad (la línea negra representa la medida de cada ojo). En la parte inferior representación del mapa de espesores representación de los sectores en los que divide el Spectralis la valoración del nervio óptico (central, temporal superior, temporal, temporal inferior, nasal inferior, nasal y nasal superior) con el código de colores según las diferencias estadísticas vs la base de datos de normalidad del grupo de edad correspondiente (verde dentro de los límites de la normalidad; amarillo borderline, <5% de probabilidad; rojo patológico <1% de probabilidad).

#### 7.5.5.2. Tomografía de coherencia óptica Swept Source SS-OCT

El otro aparato que se utilizó fue de los nuevos sistemas SS-OCT o de barrido que, como se ha descrito anteriormente, usando fuentes de luz de mayor longitud de onda (1050 nm) a los SD-OCT (820 nm) consiguen superar la gran reflectividad del EPR y la vascularización coroidea, optimizando la penetración tisular. En ellos, la reflectividad se detecta mediante un fotómetro. Todo ello se traduce en un incremento aún mayor en la resolución y en la velocidad de exploración. (240)

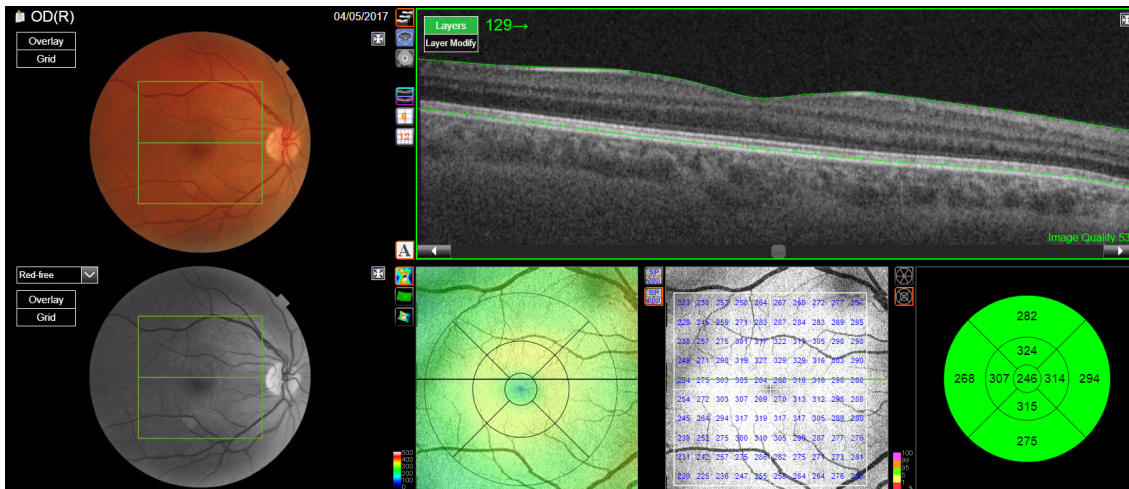
Para la valoración de los sujetos a estudio se utilizó el DRI Triton, SS-OCT, recientemente desarrollado. Con una velocidad de 100.000 cortes por segundo, aproximadamente el doble que los SD-OCT logrando mayor resolución axial y transversal de 8 y 20  $\mu\text{m}$  respectivamente. Su gran penetración tisular le permite visualizar de forma clara y fácil, en un mismo corte, desde la superficie vítrea hasta las capas más profundas de la retina, la coroides y la esclerótica. Posee un sistema de medida automática del grosor de las diferentes capas, obteniendo mapas de espesor retiniano y coroideo. (242) Permite observar la MB, la estructura y capas coroides, e incluso la lámina supracoroidea. (240, 242)

El protocolo que se realizó para la toma de las imágenes tomográficas maculares fue el 3D Macula (H). Durante la adquisición de las imágenes se utilizó el sistema SMARTTrack<sup>TM</sup> que es una herramienta para compensar los presentes movimientos involuntarios del ojo (microsacádicos).

La luz invisible de longitud de onda, sirvió de ayuda al paciente a concentrarse en el punto de fijación durante la medición, reduciendo el movimiento involuntario del ojo cuando se realiza todo el barrido de cortes.

Como se ha dicho, la tecnología SS-OCT aporta una significativa mejora por su penetración en las capas más profundas y detecta de manera más rápida y automática 7 interfases (*Figura 33*). Se puede visualizar con una sola exploración y en un solo corte las capas externas del ojo, como la coroides y la esclera. Además, ofrece una imagen del fondo de ojo a color real usando un flash de baja intensidad y otra libre de rojos.

El SS-OCT DRI Triton incluye una escala de calidad en la imagen que indica la fuerza de la señal. La escala de calidad va de 0 (poca calidad) a 100 (excelente calidad). Las medidas se consideraron de buena calidad cuando el valor del indicativo era superior a 60 en la escala de 100.



**Figura 33.** Imagen del protocolo 3D Macula (H).

Se puede ver el fondo de ojo a color y el fondo de ojo libre de rojos, además del corte tomográfico central foveal de la mácula en escala de grises, y el espesor de la retina neurosensorial tanto dividido en cuadrícula 10x10 como en los 9 cuadrantes del ETDRS (valores numéricos expresados en  $\mu\text{m}$ ).

Los datos que recoge el programa informático del aparato con el protocolo 3D Macula (H) son espesores a nivel macular en cada una de las 9 áreas ETDRS (de forma análoga al OCT Spectralis, con el anillo central de 1 mm de diámetro donde se encuentra la fovea, y los anillos parafoveal y perifoveal correspondientes al interno de 3 mm de diámetro y al externo de 6 mm de diámetro respectivamente); y además calcula el espesor en el punto central de la fovea; el espesor medio y el volumen macular total.

Para la segmentación en las diferentes capas de la retina a estudiar se utilizó el sistema que el SS-OCT DRI Triton lleva integrado: el *Topcon Advanced Boundary Software*®, que es capaz de determinar la distancia entre las líneas que definen los límites de la retina y el plexo coroideo, y de definir siete líneas internas en el espesor de la retina, utilizando las diferentes refringencias, para así obtener valores numéricos de los espesores de las capas segmentadas en  $\mu\text{m}$ . Dichas capas delimitadas por las siete líneas definidas por el programa son (Figuras 36 y 37):

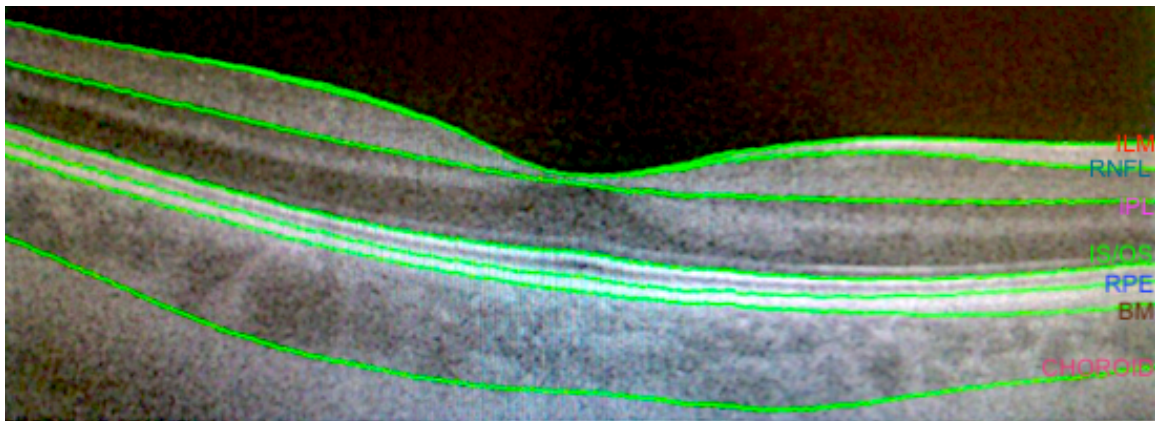
- **Retina:** corresponde al espesor retiniano total y va desde la línea MLI (ILM) (rojo) a la línea MB (BM) (granate). También llamada “Retina” por el aparato.
- **Capa de Fibras Nerviosas de la Retina (CFNR):** de la línea MLI (ILM) (rojo) a la línea CFNR (en inglés *Retinal Nerve Fiber Layer*, RNFL) (verde azulado) representando ésta última el límite entre la GCL y la CFNR. En el aparato viene definida como “RNFL”.
- **Capa de Células Ganglionares (CCG, GCL) con capa Plexiforme Interna (CPI, IPL):** de la línea CFNR (verde azulado) a la línea CPI (IPL) (morado) que representa el límite entre la CPI y la CNI. En este caso el aparato le da el nombre de “GCL+”.
- **“GCL++”:** es el nombre que le da el programa informático del aparato a la



suma de espesor de las dos capas anteriores, es decir, la “**RNFL**” más la “**GCL+**” la cual engloba CFNR, CCG y CPI. Desde la MLI (ILM) (rojo) hasta la CPI (IPL) (morado).

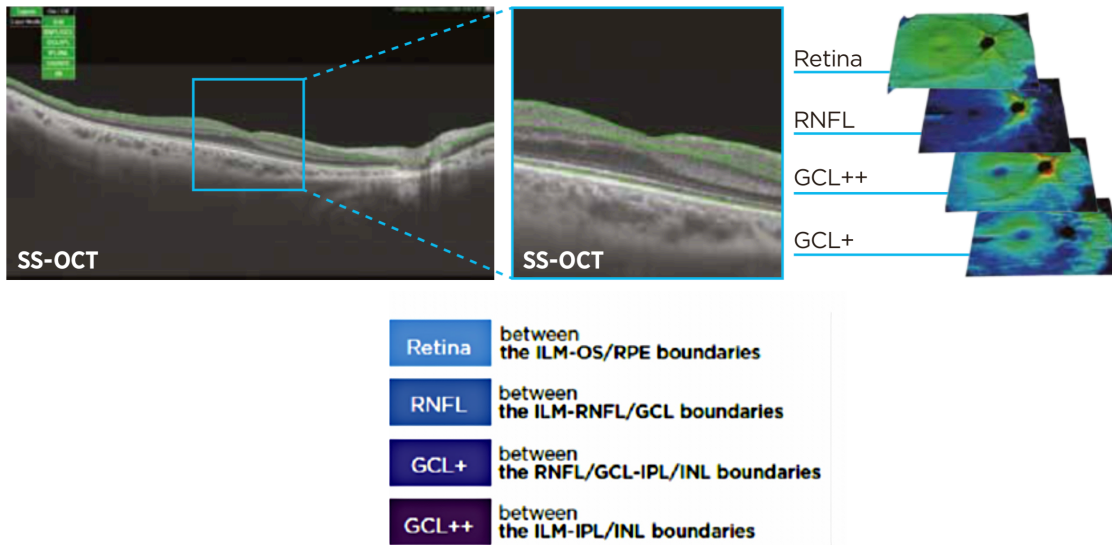
- Capa Nuclear Interna (CNI, INL) con Capa Plexiforme Externa (CPE, OPL): de la línea CPI (morado) a la línea IS/OS (verde), límite entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores.
- Capa Nuclear Externa (CNE, ONL): representando a los segmentos externos de los fotorreceptores de la línea IS/OS (verde) a la línea EPR (RPE) (azul).
- Epitelio pigmentario de la retina (EPR): de la línea EPR (azul) a la línea MB (BM) (granate).
- Coroides: de la MB (granate) a la línea *choroid* (rosa) que separa los grandes vasos de la coroides de la esclera. En este caso el programa informático le da el nombre de “**Choroid**”.

Los valores de las capas en “**negrita y entre comillas**” son los valores automáticos de espesores que nos generará el programa informático.



**Figura 34.** Segmentación automática de las diferentes capas de la retina con SS-OCT DRI Triton.

Imagen precedente del programa informático del propio aparato con las abreviaturas de las capas en inglés. ILM, inner limiting membrane, membrana limitante interna (MLI); RNFL, retinal nerve fiber layer, capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR); IPL, inner plexiform layer, capa plexiforme interna (CPI); IS/OS, inner segment/outer segment, segmentos internos y externos de los fotorreceptores; RPE, retinal pigment epithelium, epitelio pigmentario de la retina (EPR); BM, Bruch membrane, membrana de Bruch (MB); Choroid, coroides.



**Figura 35.** Capas que delimita el programa informático de segmentación del dispositivo SS-OCT DRI Triton en el análisis macular.

Retina: between ILM-OS/RPE boundaries; Retina limitada entre ILM-OS/RPE; ILM, *inner limiting membrane*, membrana limitante interna, MLI; OS/RPE, *outer segment/retinal pigment epithelium*, límite entre epitelio pigmentario (EPR) y los segmentos externos de los fotorreceptores). RNFL: between ILM-RNFL/GCL boundaries: RNFL: *retinal nerve fiber layer*, capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR); ILM-RNFL/GCL: ILM: *inner limiting membrane*, membrana limitante interna, -RNFL, *retinal nerve fiber layer*, capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)/GCL, *ganglion cell layer*, capa de células ganglionares (CCG)). GCL+: between the RNFL/GCL-IPL/INL boundaries: GCL+: limitada por RNFL/GCL-IPL/INL: RNFL, *retinal nerve fiber layer*, capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), /GCL, *ganglion cell layer*, capa de células ganglionares (CCG)-IPL/INL, *inner limiting membrane-inner plexiform layer/inner nuclear layer*, IPL, *inner plexiform layer*, capa plexiforme interna (CPI); GCL++ between the ILM-IPL/INL boundaries: GCL++ entre ILM *inner limiting membrane*-IPL, *inner plexiform layer/INL*, *inner nuclear layer*, ILM, *inner limiting membrane*, membrana limitante interna, MLI-IPL, *inner plexiform layer*, capa plexiforme interna (CPI)/INL, *inner nuclear layer*, capa nuclear interna (CNI).

También se recogieron medidas del espesor coroideo de la zona macular (desde la MB hasta el límite de los grandes vasos de la coroides con esclera).

Los datos analizados son comparados con datos pertenecientes a una base de datos normalizada por edad, de forma análoga a como lo hace el SD-OCT Spectralis, y se representan según un código cromático. Los datos obtenidos de modo automatizado fueron revisados para ver que no hubiera errores importantes en la segmentación.

Una vez recogidos, los resultados de espesores de las diferentes capas que se pretenden estudiar fueron exportados con el *programa informático OCT Data Collector*, que genera archivos CSV a partir de cada corte seleccionada de OCT, y estos fueron transformados para ser incluidos en una base de datos Excel.

Para valorar el espesor de la CFNR a nivel del nervio óptico con el SS-OCT DRI Triton se utilizó el protocolo 3D Disc, el cual realiza una imagen de rastreo de escáneres horizontales creando un cubo 6,0 x 6,0 mm centrado en

la cabeza del nervio óptico, al igual que el protocolo 3D Macula.

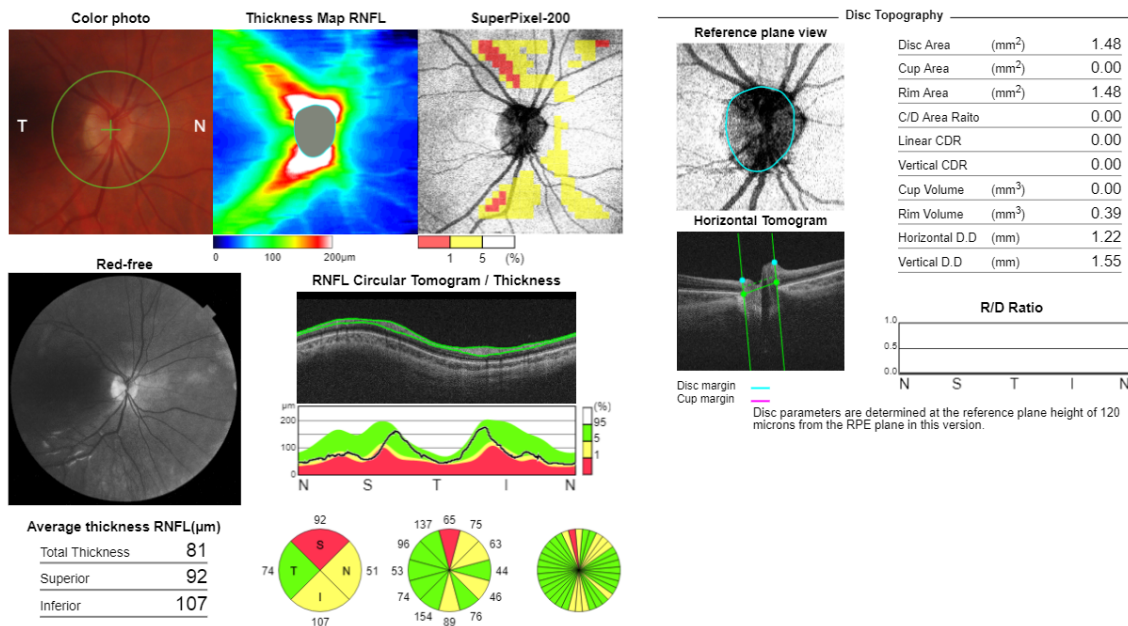
El propio programa informático del aparato realiza una comparación de las medidas de los espesores con datos de normalidad que obtiene de una base de datos normativa, corregida en función de la edad del sujeto. Los colores con que se representan los resultados son:

- Blanco: valores situados dentro del 5% de medidas de mayor grosor.
- Verde (consideración de normalidad): rango de valores donde se encuentra el 90% de las medidas centrales.
- Amarillo: Las medidas englobadas dentro del 5% de valores de menor grosor se encuentran situadas aquí.
- Rojo: donde se sitúa el 1% de las mediciones de menor grosor.

Los valores de espesor de la CFNR lo representa en un diagrama circunferencial que corresponde al corte peripapilar de 3,4 mm de diámetro, dividido en cuadrantes (temporal, superior, nasal e inferior). Crea una gráfica del perfil del grosor TSNIT (temporal - superior - nasal - inferior - temporal), que refleja el espesor de la CFNR en todo el trayecto escaneado, con el código cromático de normalidad como fondo.

En este caso, al sacar los datos de espesores del aparato a la base de datos, proporciona valores del corte peripapilar de 3,4 mm dividido en 4, 6 o 12 sectores, además de dividir el cubo 3D Disc en una rejilla de múltiples subcubos para analizar el espesor en cada zona requerida del cubo principal de 6,0 x 6,0 mm.

En este estudio se decidió tomar los espesores de la división en 6 sectores para poder compararlos con el SD-OCT Spectralis, dicho diagrama circular presenta el espesor medio (G), y división en temporal superior (TS), temporal (T), temporal inferior (TI), nasal superior (NS), nasal (N) y nasal inferior (NI), en dirección a las agujas del reloj para el ojo derecho y al revés para el ojo izquierdo.



**Figura 36.** Tomografía de SS-OCT DRI Triton con protocolo 3D Disc para la medida de espesores de la CFNR peripapilar.

En la imagen superior izquierda foto del nervio óptico con el centrado de la imagen tomográfica; al lado imagen en escala de espesores donde los más cálidos (blanco, rojo y amarillo) indican mayor espesores y los colores fríos (verde y azul) indican los espesores más delgados; y la tercera imagen colorea con píxeles las zonas más adelgazadas respecto a su base de normalidad. En la imagen inferior examen del nervio óptico libre de rojos con corte tomográfico de la CFNR e imagen de la doble joroba con la distribución en colores según la probabilidad de espesor esperada de la base de datos de normalidad por edad (la línea negra representa la medida de espesor). En la parte inferior representación del mapa de espesores de los sectores en los que divide el Triton la valoración del nervio óptico (temporal superior, nasal e inferior; subdivididos en mapas de 12 sectores y 40 sectores) con el código de colores según las diferencias estadísticas vs la base de datos de normalidad del grupo de edad correspondiente (verde dentro de los límites de la normalidad; amarillo borderline; rojo patológico <1% de probabilidad). A la derecha medidas morfométricas del nervio óptico como son el área de disco en mm<sup>2</sup> y su volumen en mm<sup>3</sup>; el área de la excavación en mm<sup>2</sup> y su volumen en mm<sup>3</sup>; diámetro horizontal del disco óptico en mm y vertical también en mm.

### 7.5.5.3. Protocolos biométricos


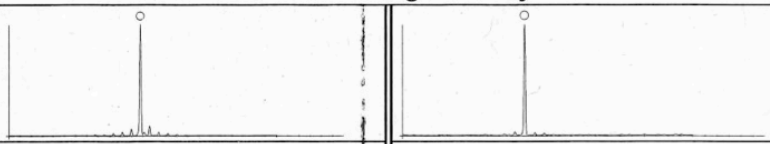
Para realizar las medidas biométricas se utilizó el biómetro de no contacto IOLMaster<sup>®</sup> 500 de la empresa Carl Zeiss Meditec.

En el mismo examen el aparato toma (*Figura 37*):

- Cinco medidas de la LA ocular en las que en su media tiene que salir un valor de Ratio de Ruido de la Señal (*Signal Noise Ratio*, SNR) superior a 100 para que sean válidas.
- Tres medidas de la queratometría corneal, tanto con la potencia en dioptrías, como el radio de curvatura en milímetros.
- Cinco de longitud de cámara anterior en milímetros.
- Tres de distancia blanco-blanco en milímetros (diámetro horizontal desde el limbo esclerocorneal temporal hasta el limbo esclerocorneal nasal) y otras tres medidas del diámetro horizontal de la pupila también

en milímetros.

Todas ellas se realizaron tras haber parpadeado el paciente entre medida y medida y por el mismo observador.

Apellido:					
No. ident.:					
Fecha nacim.:					
Fecha medición:		n: 1.3375			
<b>Valores de longitud de eje</b>					
<b>OD</b> derecho					<b>OS</b> izquierdo
	Fáquico				
Comp. AL: 25.76 mm (SNR = 108.0)			Comp. AL: 24.09 mm (SNR = 154.2)		
AL	SNR	AL	SNR	AL	SNR
25.74 mm	7.1			24.10 mm	5.6
25.77 mm	7.5			24.11 mm	2.1
25.77 mm	10.7			24.10 mm	5.4
25.78 mm	16.4			24.09 mm	4.7
25.80 mm	7.8			24.09 mm	2.4
<b>Valores de queratómetro</b>					
Media: 37.33/38.01 D SD: 0.00 mm			Media: 40.96/42.03 D SD: 0.01 mm		
K1: 37.29 D x 21°	9.05 mm			K1: 41.01 D x 6°	8.23 mm
K2: 38.01 D x 111°	8.88 mm			K2: 41.98 D x 96°	8.04 mm
ΔK: -0.72 D x 21°				ΔK: -0.97 D x 6°	
K1: 37.33 D x 22°	9.04 mm			K1: 40.91 D x 6°	8.25 mm
K2: 38.01 D x 112°	8.88 mm			K2: 42.08 D x 96°	8.02 mm
ΔK: -0.68 D x 22°				ΔK: -1.17 D x 6°	
K1: 37.33 D x 22°	9.04 mm			K1: 40.91 D x 16°	8.25 mm
K2: 38.01 D x 112°	8.88 mm			K2: 41.98 D x 106°	8.04 mm
ΔK: -0.68 D x 22°				ΔK: -1.07 D x 16°	
<b>Valores de cámara anterior del ojo</b>					
ACD: 3.42 mm			ACD: 3.39 mm		
3.42 mm	3.42 mm	3.42 mm	3.42 mm	3.39 mm	3.39 mm
3.42 mm	3.42 mm	3.42 mm	3.42 mm	3.39 mm	3.39 mm
3.42 mm	3.42 mm	3.42 mm	3.42 mm	3.39 mm	3.39 mm
3.42 mm	3.42 mm	3.42 mm	3.42 mm	3.39 mm	3.39 mm
3.42 mm	3.42 mm	3.42 mm	3.42 mm	3.39 mm	3.39 mm
<b>Valores blanco a blanco</b>					
WTW : 12.2 mm	Pup: 3.4 mm			WTW : 12.0 mm	Pup: 3.6 mm
Ix:+0.4mm Iy:-0.0 mm	Px:+0.1mm Py:-0.3mm			Ix:-0.4mm Iy:+0.1 mm	Px:-0.1mm Py:-0.1mm
WTW : 12.2 mm	Pup: 3.6 mm			WTW : 12.0 mm	Pup: 4.0 mm
Ix:+0.3mm Iy:+0.0 mm	Px:+0.1mm Py:-0.2mm			Ix:-0.5mm Iy:+0.1 mm	Px:-0.1mm Py:-0.1mm
WTW : 12.2 mm	Pup: 3.5 mm			WTW : 12.0 mm	Pup: 3.8 mm
Ix:+0.3mm Iy:-0.1 mm	Px:+0.1mm Py:-0.3mm			Ix:-0.4mm Iy:+0.1 mm	Px:-0.0mm Py:-0.1mm

**Figura 37.** Presentación de las medidas tomadas por el biómetro de no contacto IOLMaster® 500 de la empresa Carl Zeiss Meditec.

Presenta 5 medidas de longitud axial (LA) por ojo (OD, ojo derecho; OS: ojo izquierdo), los valores de la queratometría K1, K2 y la media, valores de profundidad de cámara anterior y medida de blanco a blanco. AL, longitud axial (LA); ACD, amplitud de cámara anterior; WTW, distancia blanco-blanco; SNR, ratio de ruido de la señal; Pup, pupila; K1, meridiano corneal menos potente; K2, meridiano corneal más potente; ΔK, astigmatismo resultante; SD, desviación estándar.

## 7.6. Análisis estadístico

Las medidas de las variables a estudiar se registraron en una base de datos elaborada con el programa Excel (Microsoft® Office Excel 2011, Microsoft Corporation). Se realizó el análisis estadístico con el paquete estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 24.0 Inc., Chicago, IL, EEUU).

Primero se realizó una estadística descriptiva de la muestra conforme a variables demográficas, características clínicas y endocrinológicas, calculando la media y desviación estándar de las variables descriptivas, todas cuantitativas continuas. También se valoró la distribución de la normalidad de todas las variables con el test de Kolmogorov-Smirnov

A continuación se detallan los test que se utilizaron para la estadística inferencial de cada estudio:

- **Estudio 1: Valoración de la función visual y estructural en pacientes con DM1 de larga evolución:** Los valores de espesores y el volumen retiniano se compararon mediante la prueba no paramétrica de dos grupos independientes, como son el grupo control y el de pacientes DM1, prueba de Kolmogorov-Smirnov. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.
- **Estudio 2: Valoración del espesor coroideo en sujetos sanos y DM1:** Los valores de espesores y el volumen coroideo de los cuadrantes del ETDRS sacados con el SD-OCT Spectralis y con el SS-OCT DRI Triton se compararon mediante la prueba no paramétrica para dos muestras pareadas, como son las medidas en ambos aparatos, prueba de los rangos con signo de Wilcoxon cuya hipótesis nula es que las medias de rangos de ambas muestras son las mismas. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo. Para obtener el nivel de correlación entre los dos aparatos se calculó la  $\rho$  (rho) de Spearman. La correlación se consideró buena con  $\rho$  cercana a 1 y un valor de  $p < 0,001$ .

Además, se compararon las variables de espesores y el volumen coroideo entre dos grupos independientes, como son el grupo control y el de pacientes DM1, mediante el test para dos muestras independientes no paramétrico de Kolmogorov-Smirnov. Un  $p$  valor  $< 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

- **Estudio 3: Valoración de la neurodegeneración:** Los valores temporales (2017 vs 2009) se compararon mediante el test no paramétrico para muestras pareadas de Wilcoxon, y los valores por grupos (DM1 vs Control) pertenecientes al mismo año fueron analizados con el test para dos muestras independientes de Kolmogorov-Smirnov. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

The background of the slide is a microscopic image of plant tissue, showing a network of cell walls and vascular bundles. The cells are stained, highlighting their structure and the arrangement of fibers.

# **Resultados**





## 8. Resultados

### 8.1. Estudio 1: Valoración de la función visual y estructural en pacientes con DM1 de larga evolución

#### 8.1.1. Características descriptivas de la población

En esta parte del estudio se compararon los resultados de los distintos test de función visual de la población de diabéticos y sanos, además de los valores estructurales de la retina total a nivel macular y de la CFNR a nivel del nervio óptico obtenidos con tanto con SD-OCT Spectralis como con SS-OCT DRI Triton. También se valoraron los espesores de las distintas capas de la retina a nivel macular, sobre todo de las CIR, con ambos sistemas de OCT en pacientes DM1 sin RD comparándolas con un grupo de sujetos control.

Se analizaron 90 ojos de 90 pacientes con DM1 y 60 ojos de 60 sujetos sanos formando el grupo de pacientes DM1 y el grupo control respectivamente. Los exámenes se realizaron desde enero hasta diciembre del 2017, en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

Previo a la comparación, se valoró la distribución por sexos, edad y PIO entre ambos grupos ya que se eran variables consideradas de confusión en este estudio.

- Edad: La media de edad en el grupo control fue de  $42,41 \pm 13,56$  años, con un rango de 26 a 68 y la media de edad en el grupo de pacientes DM1 fue de  $41,52 \pm 13,05$  años en un rango etario de 22 a 65 años ( $p=0,361$ ).
- Sexos: La distribución por sexos fue la siguiente: el 65% de los sujetos del grupo control y el 46,7% en el grupo de pacientes DM1 fueron mujeres ,en concreto 39 y 42 respectivamente. La población masculina fue del 35% en el grupo control y el 53,3% en el grupo de diabéticos, siendo 21 y 48 respectivamente. Las diferencias alcanzaron significación estadística ( $p=0,019$ ) por el mayor número de mujeres. En el Anexo 3 se muestran los cálculos realizados para descartar que el sexo fuera variable confusora, dado que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el espesor de la retina con el SD-OCT Spectralis entre hombres y mujeres.
- PIO: La PIO estaba dentro de los límites considerados como normales en los dos grupos de estudio tal y como constaba en los criterios de inclusión, sin diferencias estadísticas entre los valores de ambos grupos. La PIO media fue de  $16,82 \pm 2,87$  mmHg en el grupo control y de  $16,59 \pm 2,31$  mmHg en el grupo DM1 ( $p=0,15$ ).

Todas las variables cuantitativas del estudio presentaban una distribución que no se ajustaba a la normalidad, que fue comprobada con el

test de Kolmogorov-Smirnov, por lo que se aplicaron pruebas no paramétricas para dos grupos independientes (Pacientes DM1 vs Control).

## 8.1.2. Variables clínicas

### 8.1.2.1. Duración de la enfermedad y control metabólico

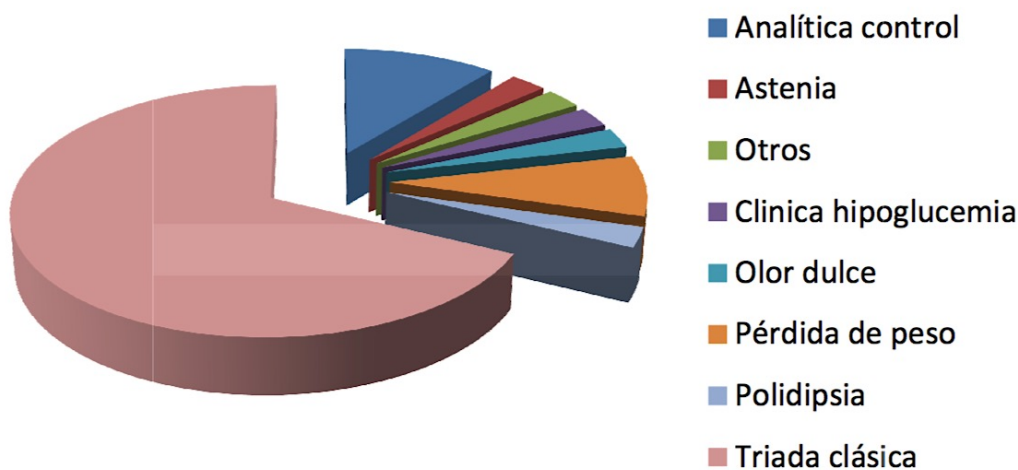
La media de años de evolución de la enfermedad de los pacientes DM1 fue de  $24,88 \pm 8,42$  años, con un rango de 12 a 40 años que hacía que tenían la enfermedad diagnosticada. Estos pacientes mostraron una media de HbA1c de  $7,76 \pm 1,06\%$ . Las variables analíticas incluyendo control diabetológico y niveles de lípidos quedan recogidas en la *Tabla 7*.

**Tabla 7.** Características metabólicas de los sujetos diabéticos relativas a la duración y control metabólico de la enfermedad.

Pacientes DM1 (n=90)	Media $\pm$ DS
Duración de la diabetes (años)	$24,88 \pm 8,42$
Edad al Diagnóstico (años)	$16,55 \pm 12,05$
Hemoglobina Glicosilada (%)	$7,76 \pm 1,06$
Glucemia (mg/dL)	$177,00 \pm 90,53$
Colesterol (mg/dL)	$168,62 \pm 27,56$
HDL (mg/dL)	$58,06 \pm 13,69$
LDL (mg/dL)	$101,65 \pm 24,36$

DS, Desviación Estándar.

El motivo de diagnóstico de la DM1 fue variado, predominando la triada clásica de poliuria, polidipsia, polifagia (un 69% de los individuos). El resto de los motivos diagnósticos quedan recogidos en la *Figura 38*.



**Figura 38.** Representación gráfica de la distribución de los motivos de diagnóstico de la diabetes en los pacientes tipo 1 de la muestra estudiada.

#### 8.1.2.2. Antecedentes de cirugía de cataratas

Ningún sujeto del grupo control ni ningún paciente del grupo de DM1 presentaba antecedentes de haber sido intervenido por cataratas previo a la inclusión en el estudio. La opacidad cristaliniiana era inferior a 1 según la LOCS III, tal como constaba en los criterios de inclusión del estudio. (246) El estado cristaliniiano no se modificó en el tiempo de estudio.

#### 8.1.3. Evaluación de la función visual

Los resultados de la AVMC tomados con el optotipo ETDRS a 4 metros para los contrastes del 100%, 2,5% y 1,25%, fueron muy similares entre ambos grupos ( $p=0,91$ ). Valorando el ETDRS con contraste de 2,5% se vio que la AVMC en el grupo de DM1 tenía una tendencia inferior sin llegar a alcanzar las diferencias significación estadística ( $p=0,24$ ), pero en el ETDRS con contraste al 1,25% sí que se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,03$ ) siendo aquí la AV de los diabéticos más baja con el contraste 1,25%.

En las pruebas de evaluación de la visión cromática con el Test CVR de Farnsworth-Munsell 15D se observaron peores resultados en el grupo DM1, aunque estaban dentro del rango de la normalidad y sin que las diferencias alcanzaran significación estadística en ninguno de los índices valorados.

Los resultados de todas las medidas de la función visual realizadas desde enero hasta diciembre del 2017 se encuentran recogidas en la *Tabla 8*.

**Tabla 8.** Resultados de los parámetros de función visual obtenidos en el grupo control y en pacientes DM1 y su comparación.

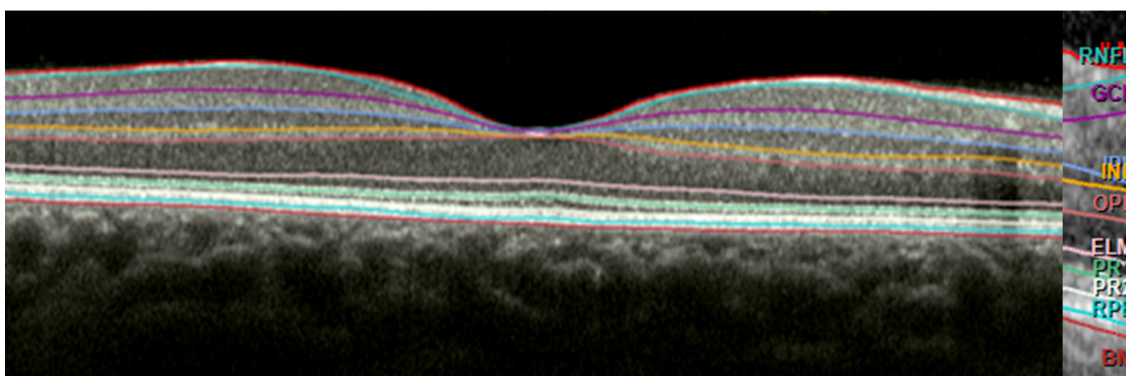
		Grupo control (media ± DS)	Pacientes DM1 (media ± DS)	p
<b>AVMC (logMAR)</b>	ETDRS al 100%	-0,113 ± 0,097	-0,13 ± 0,11	0,91
	ETDRS al 2,5%	+0,21 ± 0,18	+0,35 ± 0,16	0,24
	ETDRS al 1,25%	+0,32 ± 2,27	+0,35 ± 2,87	<b>0,03</b>
<b>PIO (mmHg)</b>		16,59 ± 2,27	16,82 ± 2,87	0,15
<b>Test del color Farnsworth Munsell 15D</b>	CCI	1,00 ± 0,00	1,04 ± 0,13	0,98
	AC CCI	1,00 ± 0,00	1,03 ± 0,19	0,98
	C-index	1,00 ± 0,00	1,05 ± 0,19	0,86
	S-index	1,48 ± 0,00	1,49 ± 0,09	0,98
	Angulo de confusión	61,5 ± 0,00	61,73 ± 7,68	0,98

Valores expresados como media y desviación estándar. **En rojo aparecen las diferencias que alcanzaron significación estadística ( $p < 0,05$ ).** DM1, diabetes tipo 1; DS, desviación estándar; ETDRS, *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*; CCI, índice de confusión de color; AC-CI, índice de confusión de color corregido por edad; C-index, índice de confusión; S-index, índice de selectividad.

## 8.1.4. Evaluación estructural

### 8.1.4.1. Valoración macular con SD-OCT Spectralis

El estudio estructural comparativo de los espesores de las diferentes capas retinianas entre el grupo de pacientes DM1 y el grupo control se llevó a cabo con el SD-OCT Spectralis y su protocolo macular, gracias a su desarrollado programa informático versión 6.8.1.0. que permite la valoración de las capas exportando los espesores de manera automática a una base de datos Excel.



**Figura 39.** Imagen tomográfica con magnificación en el margen derecho de las capas de la segmentación macular automatizada que proporciona el programa informático del SD-OCT Spectralis, descrito en el apartado de material y métodos.

Las únicas áreas en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas de espesor en la retina total entre el grupo control y el grupo DM1, con mayores espesores en el grupo de DM1, fue en el área de la retina central (R1)  $p=0,030$  y en las áreas perifoveales superior (S2)  $p=0,004$  e inferior (I2)  $p=0,009$ . Los valores de espesor de estas áreas fueron  $288,28 \pm 28,59 \mu\text{m}$  vs  $279,28 \pm 16,36 \mu\text{m}$  en el grupo DM1 vs grupo control respectivamente. En el

área S2 los valores fueron  $313,91 \pm 20,65 \mu\text{m}$  vs  $306,57 \pm 16,07 \mu\text{m}$  en el grupo DM1 vs grupo control y en el área I2 los valores fueron  $300,76 \pm 22,68 \mu\text{m}$  vs  $291,37 \pm 14,81 \mu\text{m}$  en el grupo DM1 vs grupo control.

Al analizar estas diferencias vemos que fueron debidas a distintos espesores de la retina interna; al subdividir la retina total en capas internas y externas, vemos que en los tres cuadrantes (R1, S2 e I2) presentaban diferencias estadísticamente significativas en las CIR, mientras que no se encontraron modificaciones en los espesores de las CER (*Tabla 9 y Tabla 10*).

**Tabla 9.** SD-OCT Spectralis. Espesores por cuadrantes del ETDRS en  $\mu\text{m}$  de la retina total, de las CIR (desde la MLI hasta la MLE) y de las CER (desde la MLE hasta la MB) en el grupo de diabéticos y en el grupo control.

	TOTAL RETINA		CIR (MLI-MLE)		CER (MLE-MB)	
	DM	CONTROL	DM	CONTROL	DM	CONTROL
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1mm)</b>						
<b>Central R1</b>	<b>288,28 ± 28,59</b> [237-398]	<b>279,28 ± 16,36</b> [234-305]	<b>199,59 ± 28,35</b> [155-314]	<b>189,53 ± 15,80</b> [148-218]	88,68 ± 3,98 [80-102]	89,22 ± 3,61 [81-97]
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3mm)</b>						
<b>Superior S1</b>	349,39 ± 21,16 [287-407]	347,35 ± 15,28 [311-379]	267,34 ± 20,25 [211-325]	264,50 ± 14,35 [231-294]	82,09 ± 3,26 [75-93]	82,40 ± 2,49 [75-87]
<b>Temporal T1</b>	335,49 ± 20,13 [289-396]	330,67 ± 13,99 [290-360]	253,94 ± 19,16 [211-315]	248,36 ± 12,70 [210-272]	81,64 ± 2,91 [75-93]	82,05 ± 2,89 [76-89]
<b>Inferior I1</b>	347,28 ± 25,98 [286-465]	341,87 ± 15,10 [313-377]	266,61 ± 25,78 [210-388]	260,90 ± 14,16 [232-294]	80,71 ± 3,12 [74-93]	80,76 ± 2,51 [73-87]
<b>Nasal N1</b>	353,76 ± 25,05 [279-465]	349,90 ± 15,07 [323-382]	270,58 ± 24,09 [202-381]	265,71 ± 13,93 [240-299]	83,14 ± 3,04 [76-95]	83,19 ± 2,52 [77-90]
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6mm)</b>						
<b>Superior S2</b>	<b>313,91 ± 20,65</b> [247-391]	<b>306,57 ± 16,07</b> [272-342]	<b>233,60 ± 19,97</b> [175-308]	<b>226,10 ± 15,64</b> [192-261]	80,20 ± 2,79 [72-89]	79,95 ± 1,96 [74-84]
<b>Temporal T2</b>	288,74 ± 16,99 [243-346]	285,08 ± 15,05 [246-320]	210,17 ± 16,47 [171-267]	206,48 ± 14,27 [168-240]	78,61 ± 2,56 [73-86]	78,69 ± 2,15 [74-84]
<b>Inferior I2</b>	<b>300,76 ± 22,68</b> [258-443]	<b>291,37 ± 14,81</b> [261-315]	<b>222,86 ± 22,40</b> [187-366]	<b>213,47 ± 13,52</b> [183-237]	78,55 ± 2,72 [71-89]	77,74 ± 2,04 [74-83]
<b>Nasal N2</b>	326,63 ± 23,27 [265-421]	321,93 ± 16,31 [289-359]	246,73 ± 22,91 [192-341]	241,88 ± 15,85 [210-278]	79,92 ± 2,46 [73-89]	79,76 ± 2,79 [75-94]

Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores. **En rojo se muestran los valores que alcanzaron significación estadística ( $p < 0,05$ )**. Abreviaturas: MLI, membrana limitante interna; MLE, membrana limitante externa; MB, membrana de Bruch; CIR, capas internas de la retina; CER, capas externas de la retina; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.

**Tabla 10.** SD-OCT Spectralis. Significación estadística de las diferencias de espesor retiniano total, espesor de las CIR (desde la MLI hasta la MLE) y espesor de las CER (desde la MLE hasta la MB) en el grupo de diabéticos y en el grupo control.

	DM versus CONTROL		
	Retina Total	CIR (MLI-MLE)	CER (MLE-MB)
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>			
Centro R1	0,030	0,030	0,143
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>			
Superior S1	0,269	0,236	0,660
Temporal T1	0,068	0,060	0,561
Inferior I1	0,276	0,250	0,977
Nasal N1	0,213	0,109	0,947
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>			
Superior S2	0,004	0,010	0,939
Temporal T2	0,259	0,070	0,989
Inferior I2	0,009	0,005	0,051
Nasal N2	0,440	0,633	0,178

Las diferencias significativas entre el grupo DM1 y el grupo control se muestran en rojo. Estas diferencias fueron encontradas principalmente en las capas internas de la retina. MLI, membrana limitante interna; MLE, membrana limitante externa; MB, membrana de Bruch; CIR, capas internas de la retina; CER, capas externas de la retina; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.

Para analizar la razón de estas diferencias en el espesor de las CIR estudiamos de modo comparativo fijándonos en cada una de las capas que componen las CIR, es decir la CFNR, la CCG, la CPI, la CNI, la CPE y la CNE para ver cuál tenía una mayor disminución de espesor en cada cuadrante. Los datos de espesores aparecen recogidos en las *Tablas 11 y 12* y las diferencias en los resultados de ambos grupos se muestran en la *Tabla 13*.

Al analizar los resultados vemos que la mayoría de los valores de espesor de las distintas capas de la retina fueron más altos en el grupo DM1 que en los controles pero sólo alcanzan diferencias estadísticas en las CIR en el cuadrante central (R1) pertenecen en su mayoría a la CNI ( $p=0,003$ ). A nivel foveal no existe CNI ya que los fotorreceptores y las células de Müller dirigen sus axones hacia las bipolares y siguiente estación, células ganglionares, que están fuera de la fovea. Estas diferencias pueden ser debidas o bien a la dificultad de segmentación a nivel foveal, a una modificación a nivel de la capa de fibras de Henle o a los bajos valores de espesor que tenemos en este nivel que hacen difícil su modificación manual.

**Tabla 11.** SD-OCT Spectralis. Espesores por cuadrantes del ETDRS en  $\mu\text{m}$  de la CFNR (desde la MLI hasta la CFNR), de la CCG (desde la CFNR hasta la CCG) y de la CNI (desde la CPI hasta la CNI) en el grupo de diabéticos y en el grupo control.

	CFNR (MLI-CFNR)		CCG (CFNR-CCG)		CNI (CPI-CNI)	
	DM	CONTROL	DM	CONTROL	DM	CONTROL
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>						
Central R1	13,69 $\pm$ 2,84 [9-30]	13,48 $\pm$ 5,87 [9-56]	19,03 $\pm$ 7,89 [9-56]	16,22 $\pm$ 3,50 [10-22]	23,46 $\pm$ 6,54 [13-42]	19,62 $\pm$ 4,19 [11-31]
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>						
Superior S1	24,71 $\pm$ 4,28 [11-45]	24,28 $\pm$ 2,30 [18-29]	53,85 $\pm$ 6,93 [35-76]	52,77 $\pm$ 4,30 [46-61]	41,84 $\pm$ 4,32 [32-54]	40,81 $\pm$ 4,52 [32-55]
Temporal T1	17,56 $\pm$ 2,92 [14-40]	17,53 $\pm$ 3,55 [15-43]	39,98 $\pm$ 4,58 [30-54]	38,38 $\pm$ 4,08 [29-47]	34,52 $\pm$ 2,90 [26-45]	34,76 $\pm$ 2,62 [27-40]
Inferior I1	29,63 $\pm$ 13,71 [17-130]	26,37 $\pm$ 3,38 [17-35]	53,62 $\pm$ 5,99 [39-67]	52,67 $\pm$ 4,41 [44-61]	40,87 $\pm$ 4,31 [29-52]	39,59 $\pm$ 3,59 [32-47]
Nasal N1	22,98 $\pm$ 7,29 [15-83]	21,25 $\pm$ 2,02 [18-26]	39,26 $\pm$ 4,76 [27-54]	35,92 $\pm$ 3,76 [26-42]	34,19 $\pm$ 3,30 [24-43]	32,22 $\pm$ 2,80 [25-38]
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>						
Superior S2	36,40 $\pm$ 7,66 [12-63]	38,10 $\pm$ 4,08 [31-48]	49,76 $\pm$ 7,23 [34-80]	47,17 $\pm$ 4,24 [37-55]	38,86 $\pm$ 4,17 [31-51]	36,88 $\pm$ 3,71 [30-47]
Temporal T2	19,52 $\pm$ 3,54 [16-47]	18,88 $\pm$ 1,90 [16,29]	37,78 $\pm$ 5,38 [26-57]	36,35 $\pm$ 4,54 [24-46]	33,74 $\pm$ 2,88 [27-45]	33,21 $\pm$ 2,55 [26-38]
Inferior I2	41,04 $\pm$ 9,87 [25-89]	42,33 $\pm$ 7,58 [18-60]	53,63 $\pm$ 6,84 [33-73]	51,98 $\pm$ 5,01 [34-61]	40,94 $\pm$ 4,04 [33-50]	40,57 $\pm$ 3,93 [34-52]
Nasal N2	53,16 $\pm$ 11,11 [30-116]	51,18 $\pm$ 6,95 [37-69]	36,21 $\pm$ 4,54 [26-56]	32,62 $\pm$ 3,88 [20-41]	32,76 $\pm$ 3,70 [23-53]	31,38 $\pm$ 2,44 [25-37]

En rojo aparecen los datos que alcanzaron significación estadística. Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores. DM, diabetes mellitus; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; MLI, membrana limitante interna; CCG, capa de células ganglionares; CNI, capa nuclear interna; CPI, capa plexiforme interna. S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo parafoveal de 6 mm.

**Tabla 12.** SD-OCT Spectralis. Espesores por cuadrantes del ETDRS en  $\mu\text{m}$  de la CPI (desde la CCG hasta la CPI), de la CPE (desde la CNI hasta la CPE) y de la CNE (desde la CPE hasta la MLE) en el grupo de diabéticos y en el grupo control.

	DM	CONTROL	DM	CONTROL	DM	CONTROL
	CPI (CCG-CPI)		CPE (CNI-CPE)		CNE (CPE-MLE)	
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>						
Central R1	23,07 $\pm$ 5,30 [15-47]	21,57 $\pm$ 3,87 [15-41]	27,63 $\pm$ 5,84 [16-45]	26,58 $\pm$ 6,62 [15-45]	93,87 $\pm$ 12,08 [67-123]	93,60 $\pm$ 8,82 [64-111]
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>						
Superior S1	42,67 $\pm$ 6,14 [29-80]	41,35 $\pm$ 3,18 [35-48]	36,35 $\pm$ 9,47 [23-71]	32,17 $\pm$ 6,66 [25-52]	70,64 $\pm$ 13,70 [31-100]	73,91 $\pm$ 11,52 [41-98]
Temporal T1	42,11 $\pm$ 4,40 [31-53]	40,64 $\pm$ 3,03 [32-48]	33,41 $\pm$ 6,42 [24-54]	32,36 $\pm$ 5,64 [25-52]	57,47 $\pm$ 8,32 [33-75]	58,62 $\pm$ 7,02 [43-76]
Inferior I1	42,13 $\pm$ 4,54 [32-54]	41,31 $\pm$ 3,00 [34-49]	35,43 $\pm$ 7,30 [25-58]	36,38 $\pm$ 8,72 [26-63]	68,84 $\pm$ 11,14 [41-88]	74,71 $\pm$ 9,77 [52-93]
Nasal N1	43,53 $\pm$ 5,17 [30-58]	42,72 $\pm$ 3,38 [33-49]	37,67 $\pm$ 10,29 [24-74]	34,25 $\pm$ 7,55 [25-60]	63,25 $\pm$ 7,08 [46-78]	64,47 $\pm$ 7,44 [53-81]
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>						
Superior S2	32,28 $\pm$ 6,45 [21-80]	29,19 $\pm$ 2,87 [22-34]	27,95 $\pm$ 4,19 [22-46]	26,44 $\pm$ 2,50 [21-33]	72,43 $\pm$ 8,75 [49-95]	73,95 $\pm$ 9,07 [49-93]
Temporal T2	33,25 $\pm$ 4,32 [25-59]	31,98 $\pm$ 2,84 [24-40]	27,82 $\pm$ 3,16 [23-41]	27,45 $\pm$ 2,43 [23-36]	58,18 $\pm$ 6,79 [45-79]	58,79 $\pm$ 6,24 [51-76]
Inferior I2	29,67 $\pm$ 3,81 [22-47]	26,79 $\pm$ 2,77 [21-35]	28,25 $\pm$ 3,81 [22-41]	27,44 $\pm$ 2,73 [23-39]	65,30 $\pm$ 10,11 [38-86]	63,55 $\pm$ 11,79 [36-87]
Nasal N2	31,14 $\pm$ 3,97 [23-51]	29,80 $\pm$ 3,06 [23-38]	30,47 $\pm$ 4,62 [25-50]	29,17 $\pm$ 3,20 [24-38]	54,66 $\pm$ 7,59 [36-79]	52,55 $\pm$ 6,51 [40-70]

Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores. Las diferencias significativas entre el grupo DM1 y el grupo control se muestran en rojo. DM, diabetes mellitus; CPI, capa plexiforme interna; CCG, capa de células ganglionares; CPE, capa plexiforme externa; CNE, capa nuclear externa; MLE, membrana limitante externa; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo parafoveal de 6 mm.

**Tabla 13.** SD-OCT Spectralis. Significación estadística de las diferencias de espesor en la CFNR (desde la MLI a la CFNR), en la CCG (desde la CFNR hasta la CCG), en la CNI (desde la IPL hasta la INL), en la CPI (desde la CCG hasta la CPI), en la CPE (desde la CNI hasta la CPE) y en la CNE (desde la CPE hasta la MLE) comparando el grupo de diabéticos con el grupo control.

	DM versus CONTROL					
	CFNR (MLI-CFNR)	CCG (CFNR-CCG)	CNI (CPI-CNI)	CPI (CCG-CPI)	CPE (CNI-CPE)	CNE (CPE-MLE)
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>						
Central R1	0,517	0,154	0,003	0,313	0,389	0,321
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>						
Superior S1	0,832	0,432	0,376	0,426	<0,001	0,111
Temporal T1	0,999	<0,001	0,124	0,014	0,414	0,626
Inferior I1	0,102	0,030	0,857	0,397	0,752	0,687
Nasal N1	0,269	0,340	0,349	0,215	0,147	0,213
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>						
Superior S2	0,012	<0,001	0,004	0,003	0,193	0,928
Temporal T2	0,420	0,754	0,488	0,176	1,00	0,828
Inferior I2	0,044	0,002	0,023	<0,001	0,835	0,333
Nasal N2	0,269	0,058	0,990	0,389	0,105	0,798

Las diferencias significativas entre el grupo DM1 y el grupo control están en rojo. DM, diabetes mellitus; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; MLI, membrana limitante interna; CCG, capa de células ganglionares; CNI, capa nuclear interna; CPI, capa plexiforme interna; CPE, capa plexiforme externa; CNE, capa nuclear externa; MLE, membrana limitante externa;. S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.

En cuanto a los cuadrantes perifoveales verticales (S2 e I2), vemos que las diferencias alcanzaron significación estadística en las cuatro capas más internas es decir, la CFNR ( $p=0,012$  y  $p=0,044$ , respectivamente), la CCG ( $p<0,001$  y  $p=0,002$ , respectivamente), la CPI ( $p=0,004$  y  $p=0,023$ , respectivamente) y la CNI ( $p=0,003$  y  $p<0,001$  respectivamente), es decir, son estas cuatro capas en las que encontramos mayor diferencia de espesor entre el grupo de pacientes DM1 y el grupo control. Volvemos a objetivar los valores de espesor bajos de todas las capas y hay que tener en consideración que los cuerpos de las células ganglionares están predominantemente a nivel del círculo de 3 mm parafoveal y, sin embargo, la CFNR se localiza en el círculo perifoveal de 6 mm.

La capa en la que más diferencias significativas entre grupos se observan en el anillo interno de 3 mm es en la CCG, encontrándolas en los cuadrantes parafoveales T1 e I1 con espesores superiores en el grupo de pacientes DM1 (T1:  $39,98 \pm 4,58 \mu\text{m}$  vs  $38,38 \pm 4,0 \mu\text{m}$  con  $p<0,001$  y I1:  $53,62 \pm 5,99 \mu\text{m}$  vs  $52,67 \pm 4,41 \mu\text{m}$  con  $p=0,030$ , en pacientes DM1 vs controles respectivamente), ya que es en ese anillo donde se encuentran los cuerpos de las células ganglionares en su mayoría.

Sin embargo, en la CNE no se encontró diferencias estadísticas entre ambos grupos.

También se encontraron diferencias en el cuadrante S1 de la CPE ( $p<0,001$ ) y en el T1 de la de la CPI ( $p=0,014$ ), siempre superiores en los DM1.

Para poder comparar las diferencias obtenidas con el SS-OCT DRI Triton sumamos los valores de las distintas capas proporcionados por SD-OCT Spectralis para conseguir los protocolos del SS-OCT DRI Triton, el GCL+ (suma de las CCG y CPI) y la GCL++ (suma de CFNR, CCG y CPI).



En la GCL+ se encontraron diferencias con significación estadística en los cuadrantes R1 ( $p=0,011$ ), T1 ( $p<0,001$ ), I1 ( $p=0,024$ ), S2 ( $p<0,001$ ) e I2 ( $p<0,001$ ). En cuanto a la GCL++, en los únicos cuadrantes donde no se encontró significación estadística fue en los perifoveales T2 ( $p=0,273$ ), I2 ( $p=0,190$ ) y N2 ( $p=0,162$ ). En todos los cuadrantes de ambas capas (GCL+ y GCL++) el espesor fue superior en el grupo de diabéticos.

**Tabla 14.** SD-OCT Spectralis. Espesores por cuadrantes del ETDRS en  $\mu\text{m}$  de la GCL+ (desde la CFNR hasta la CPI, sumando CCG y CPI) y de la GCL++ (desde la MLI hasta la CPI, sumando CFNR, CCG y CPI) en el grupo de diabéticos y en el grupo control, además de su significación estadística de las diferencias de espesor.

	DM	CONTROL	p valor	DM	CONTROL	p
	GCL+ (CFNR-CPI)			GCL++ (MLI-CPI)		
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>						
Central R1	42,10 $\pm$ 12,95 [25-102]	37,64 $\pm$ 5,70 [26-63]	0,011	55,80 $\pm$ 15,47 [35-132]	51,14 $\pm$ 10,88 [35-119]	0,021
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>						
Superior S1	96,30 $\pm$ 11,51 [69-147]	93,69 $\pm$ 6,85 [80-107]	0,056	120,99 $\pm$ 12,84 [90-161]	117,93 $\pm$ 7,77 [102-131]	0,048
Temporal T1	91,90 $\pm$ 11,19 [67-133]	87,78 $\pm$ 6,30 [69-103]	<0,001	109,47 $\pm$ 11,60 [85-148]	105,33 $\pm$ 6,71 [85-125]	<0,001
Inferior I1	95,78 $\pm$ 10,87 [69-122]	93,47 $\pm$ 6,21 [79-107]	0,024	125,36 $\pm$ 19,63 [86-228]	120,03 $\pm$ 7,60 [104-136]	0,008
Nasal N1	97,38 $\pm$ 11,62 [68-134]	95,14 $\pm$ 6,40 [82-108]	0,096	120,34 $\pm$ 15,49 [87-192]	116,40 $\pm$ 6,75 [105-133]	0,002
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>						
Superior S2	71,60 $\pm$ 10,53 [49-132]	65,07 $\pm$ 5,22 [53-75]	<0,001	108,01 $\pm$ 13,21 [79-161]	103,14 $\pm$ 7,37 [85-118]	0,042
Temporal T2	71,02 $\pm$ 9,22 [53-116]	68,47 $\pm$ 6,03 [54-82]	0,253	90,55 $\pm$ 10,14 [69-141]	87,31 $\pm$ 6,50 [72-100]	0,273
Inferior I2	65,90 $\pm$ 8,18 [50-103]	59,59 $\pm$ 5,29 [50-76]	<0,001	106,84 $\pm$ 14,33 [76-192]	102,55 $\pm$ 8,05 [85-117]	0,190
Nasal N2	71,16 $\pm$ 8,39 [53-105]	68,12 $\pm$ 6,54 [55-83]	0,119	124,11 $\pm$ 15,94 [86-195]	119,64 $\pm$ 9,48 [99-138]	0,162

Las diferencias significativas entre el grupo DM1 y el grupo control están en rojo. Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores. DM, diabetes mellitus; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; CCG; capa de células ganglionares (GCL); CPI, capa plexiforme interna; MLI, membrana limitante interna; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.

#### 8.1.4.2. Valoración macular con SS-OCT DRI Triton

También se realizó el estudio estructural comparativo de los espesores de las diferentes capas retinianas entre el grupo de pacientes DM1 y el grupo control con el SS-OCT DRI Triton y su protocolo 3D Macula (H), en este caso su programa informático IMAGEnet 6 Version 1.22.1.14101© 2014 Topcon Corporation proporciona los espesores de manera automática a una base de datos que después convertimos a Excel para su análisis.

Valorando el espesor de la retina total encontramos diferencias significativas a nivel del cuadrante central R1 con valores de  $253,11 \pm 28,36 \mu\text{m}$  vs  $239,77 \pm 22,91 \mu\text{m}$  en DM1 vs control ( $p=0,014$ ), al igual que con el Spectralis OCT, siendo los valores superiores en el grupo DM1. Los valores obtenidos con el SD-OCT Spectralis fueron  $288,28 \pm 28,59 \mu\text{m}$  vs  $279,28 \pm 16,36 \mu\text{m}$ , como vemos, entre 30-40  $\mu\text{m}$  superiores con el dispositivo SD-OCT. Sin embargo, a diferencia de los resultados obtenidos con el Spectralis OCT, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ni en S2 ni I2.

Como hemos comentado en la descripción de los dispositivos, DRI OCT Triton proporciona en su segmentación automática CFNR, GCL+ y GCL++, así que no podemos diferenciar los resultados entre las CIR y CER como lo hemos hecho con el Spectralis. Estudiando la CFNR vemos que sólo alcanzaron significación estadística las diferencias, con valores superiores en el grupo DM1 en el cuadrante I1 con valores de  $30,20 \pm 3,70 \mu\text{m}$  vs  $28,78 \pm 2,04 \mu\text{m}$  en DM1 vs control ( $p=0,016$ ), donde apenas tiene espesor y probablemente por la desviación estándar alta presente en el grupo DM1. Los datos pueden observarse en la *Tabla 16*. Nuevamente comentar que con el Spectralis habíamos detectado diferencias significativas en los dos cuadrantes verticales perifoveales, S2 e I2.

**Tabla 15.** SS-OCT DRI Triton. Espesores por cuadrantes del ETDRS en  $\mu\text{m}$  de la retina total (desde la MLI hasta la MB) y de la CFNR (desde la MLI hasta la CFNR/CCG) en el grupo de diabéticos y en el grupo control.

	Retina (MLI-MB)		CFNR (MLI-CFNR/CCG)	
	DM	CONTROL	DM	CONTROL
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>				
Central R1	<b>253,11 ± 28,36</b> [199,83-385,60]	<b>239,77 ± 22,91</b> [117,62-268,93]	5,69 ± 3,95 [0,69-25,42]	4,11 ± 2,16 [0,92-9,31]
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>				
Superior S1	318,19 ± 20,82 [252,88-373,13]	317,16 ± 15,73 [271,37-348,07]	29,40 ± 4,21 [17,27-51,63]	28,31 ± 2,02 [22,02-32,75]
Temporal T1	306,18 ± 18,47 [257,11-346,54]	301,55 ± 15,61 [236,97-328,21]	21,13 ± 2,00 [16,92-27,48]	21,09 ± 1,56 [16,32-24,10]
Inferior I1	317,88 ± 23,46 [251,23-437,66]	314,20 ± 14,35 [288,02-344,76]	<b>30,20 ± 3,70</b> [19,62-45,81]	<b>28,78 ± 2,04</b> [23,92-33,12]
Nasal N1	321,31 ± 21,79 [248,93-414,93]	317,29 ± 16,93 [253,09-351]	25,46 ± 3,55 [18,4-45,27]	24,27 ± 1,81 [19,31-29,29]
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>				
Superior S2	277,18 ± 19,80 [192,98-344,42]	276,96 ± 14,80 [246,08-310,70]	40,79 ± 7,39 [9,89-68,6]	39,77 ± 4,93 [18,66-52,95]
Temporal T2	262,04 ± 16,20 [212,99-312-28]	259,23 ± 14,85 [232,66-291,3]	22,62 ± 2,38 [17,75-28,6]	22,55 ± 1,91 [17,81-25,66]
Inferior I2	271,44 ± 24,65 [220,25-413,63]	266,30 ± 15,45 [235,62-298,71]	43,99 ± 6,29 [29,35-65,28]	42,74 ± 6,17 [32,05-56,77]
Nasal N2	297,65 ± 21,16 [232,65-367,71]	293,94 ± 16,17 [265,59-329,59]	53,20 ± 8,54 [31,83-78,64]	52,30 ± 6,29 [39,48-68,20]

Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores. Las diferencias significativas entre el grupo DM1 y el grupo control se muestran en rojo. DM, diabetes mellitus; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; CCG, capa de células ganglionares; MB, membrana de Bruch; MLI, membrana limitante interna; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.

Estudiando los distintos protocolos que proporciona el SS-OCT DRI Triton, vemos que en el anillo parafoveal de 3 mm sí se encontraron diferencias que alcanzaron significación estadística en todos los cuadrantes menos el superior. En GCL+, los valores fueron en T1 ( $91,14 \pm 9,62 \mu\text{m}$  vs  $87,66 \pm 6,27 \mu\text{m}$  DM1 vs control,  $p=0,001$ ), I1 ( $95,12 \pm 12,7 \mu\text{m}$  vs  $91,83 \pm 6,81 \mu\text{m}$ ,  $p=0,005$ ) y N1 ( $95,68 \pm 12,00 \mu\text{m}$  vs  $93,29 \pm 7,55 \mu\text{m}$ ,  $p=0,016$ ). En GCL++ los valores fueron los siguientes; T1  $112,27 \pm 10,47 \mu\text{m}$  vs  $108,77 \pm 6,79 \mu\text{m}$  en DM1 vs control,  $p=0,009$ ; I1  $125,33 \pm 13,61 \mu\text{m}$  vs  $120,60 \pm 7,9 \mu\text{m}$ ,  $p=0,001$  y N1  $121,14 \pm 13,52 \mu\text{m}$  vs  $117,57 \pm 8,15 \mu\text{m}$ ,  $p=0,040$ . Tanto GCL+ como GCL++ contienen las CCG.

Al estudiar con ambos protocolos el anillo perifoveal de 6 mm encontramos que las diferencias alcanzaron significación en los cuadrantes horizontales de GCL+ (T2:  $71,13 \pm 7,85 \mu\text{m}$  vs  $68,21 \pm 6,52 \mu\text{m}$ ,  $p=0,017$  y N2:  $73,08 \pm 9,35 \mu\text{m}$  vs  $70,25 \pm 6,49 \mu\text{m}$ ,  $p=0,004$  en el grupo DM1 y control

respectivamente) y GCL++ (T2:  $93,75 \pm 9,12 \mu\text{m}$  vs  $90,77 \pm 7,50 \mu\text{m}$ ,  $p=0,017$  y N2:  $126,29 \pm 14,54 \mu\text{m}$  vs  $122,55 \pm 9,83 \mu\text{m}$ ,  $p=0,004$ , en el grupo DM1 y control respectivamente). Como hemos comentado, la GCL+ engloba la CCG y la CPI, mientras que la GCL++ incluye además de esas dos capas la CFNR.

**Tabla 16.** SS-OCT DRI Triton. Espesores por cuadrantes del ETDRS en  $\mu\text{m}$  de la GCL+ (desde la CFNR hasta la CPI) y de la GCL++ (desde la MLI hasta la CPI) en el grupo de diabéticos y en el grupo control.

	GCL+ (CFNR-CPI)		GCL++ (MLI-CPI)	
	DM	CONTROL	DM	CONTROL
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>				
Central R1	49,60 $\pm$ 13,36 [34,00-121,00]	44,40 $\pm$ 7,00 [20,35-58,38]	55,29 $\pm$ 16,80 [34,82-146,43]	48,50 $\pm$ 8,78 [24,14-66,13]
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>				
Superior S1	94,40 $\pm$ 9,57 [62,99-114,13]	92,55 $\pm$ 7,07 [79,24-104]	123,82 $\pm$ 12,59 [80,27-163,43]	120,87 $\pm$ 8,04 [101,82-132,90]
Temporal T1	91,14 $\pm$ 9,62 [67,72-128,51]	87,66 $\pm$ 6,27 [65,14-99,21]	112,27 $\pm$ 10,47 [88,54-149,48]	108,77 $\pm$ 6,79 [85,81-122,42]
Inferior I1	95,12 $\pm$ 12,76 [68,80-174,34]	91,83 $\pm$ 6,81 [78,67-104,36]	125,33 $\pm$ 13,61 [96,66-197,18]	120,60 $\pm$ 7,97 [103,16-137,06]
Nasal N1	95,68 $\pm$ 12,00 [69,50-156,21]	93,29 $\pm$ 7,55 [66,71-105,96]	121,14 $\pm$ 13,52 [87,93-188,77]	117,57 $\pm$ 8,15 [92,54-132,74]
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>				
Superior S2	65,29 $\pm$ 6,82 [43,29-83,20]	64,00 $\pm$ 6,28 [47,46-76,07]	106,09 $\pm$ 12,26 [54,69-151,81]	103,78 $\pm$ 9,63 [66,12-119,00]
Temporal T2	71,13 $\pm$ 7,85 [51,4-112,76]	68,21 $\pm$ 6,52 [49,56-80,74]	93,75 $\pm$ 9,12 [72,80-137,44]	90,77 $\pm$ 7,50 [71,39-105,67]
Inferior I2	65,29 $\pm$ 15,76 [48,21-164,6]	61,56 $\pm$ 5,86 [48,10-72,84]	109,29 $\pm$ 15,97 [83,73-201,63]	104,32 $\pm$ 9,14 [84,36-118,59]
Nasal N2	73,08 $\pm$ 9,35 [50,13-126,14]	70,25 $\pm$ 6,49 [58,59-85,07]	126,29 $\pm$ 14,54 [81,96-190,85]	122,55 $\pm$ 9,83 [103,23-139,79]

Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores. Las diferencias significativas entre el grupo DM1 y el grupo control se muestran en rojo. DM, diabetes mellitus; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; CCG; capa de células ganglionares (GCL); CPI, capa plexiforme interna; MLI, membrana limitante interna; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.

**Tabla 17.** SS-OCT DRI Triton. Significación estadística de las diferencias de espesor en la Retina (desde la MLI a la MB), en la CFNR (desde la MLI a la CFNR/GCL), en la GCL+ (desde la CFNR hasta la CPI) y en la GCL++ (desde la MLI hasta la CPI) comparando el grupo de diabéticos con el grupo control.

	Retina (MLI-MB)	CFNR (MLI- CFNR/GCL)	GCL+ (CFNR-CPI)	GCL++ (MLI- CPI)
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>				
Central R1	0,014	0,084	0,092	0,088
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>				
Superior S1	0,878	0,113	0,116	0,051
Temporal T1	0,358	0,618	<0,001	0,009
Inferior I1	0,219	0,016	0,005	<0,001
Nasal N1	0,379	0,107	0,016	0,040
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>				
Superior S2	0,134	0,262	0,388	0,173
Temporal T2	0,101	0,905	0,017	0,004
Inferior I2	0,178	0,234	0,104	0,232
Nasal N2	0,111	0,656	0,004	0,037

Las diferencias significativas entre el grupo DM1 y el grupo control están en rojo. DM, diabetes mellitus; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; MLI, membrana limitante interna; CCG, capa de células ganglionares; CPI, capa plexiforme interna; MB, membrana de Bruch; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.

#### 8.1.4.3. Valoración del nervio óptico con SD-OCT Spectralis

Valoramos también los resultados del análisis de los espesores de la CFNR a nivel perifoveal. En la *Tabla 15* podemos ver los valores centrales y de los 6 sectores en las que el SD-OCT Spectralis divide el análisis peripapilar. Los valores medios de CFNR fueron de  $100,18 \pm 17,46 \mu\text{m}$  en DM1 y  $100,40 \pm 9,89 \mu\text{m}$  en el grupo control. Sólo observamos una disminución en la CFNR peripapilar a nivel del sector temporal inferior, siendo esta disminución estadísticamente significativa respecto al grupo control. Los valores fueron  $142,11 \pm 26,62 \mu\text{m}$  en el grupo DM1 y  $148,79 \pm 18,52 \mu\text{m}$  en el grupo control ( $p=0,032$ ). Las diferencias en el resto de los valores no alcanzaron significación estadística.

**Tabla 18.** SD-OCT Spectralis. Espesores de la CFNR a nivel del nervio óptico por sectores en el grupo de diabéticos y en el grupo control.

CFNR en Nervio Óptico	DM	CONTROL	p
Medio G	100,18 ± 17,46 [70-198]	100,40 ± 9,89 [74-122]	0,543
Temporal Superior TS	141,61 ± 39,04 [86-458]	138,83 ± 19,87 [81-177]	0,751
Temporal T	72,73 ± 22,49 [39-213]	72,26 ± 12,72 [46-102]	0,113
Temporal Inferior TI	142,11 ± 26,62 [101-289]	148,79 ± 18,52 [112-187]	0,032
Nasal Superior NS	110,71 ± 23,70 [65-235]	112,05 ± 24,18 [40-158]	0,201
Nasal N	77,06 ± 21,83 [42-212]	74,10 ± 14,75 [41-106]	0,656
Nasal Inferior NI	107,94 ± 27,02 [50-176]	112,5 ± 26,15 [66-188]	0,565

Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores, además de la significación estadística al comparar el grupo de diabéticos y el grupo control. Las diferencias significativas entre el grupo DM1 y el grupo control están en rojo. DM, diabetes mellitus; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; G Medio; TS, temporal superior; T, temporal; TI, temporal inferior; NS, nasal superior; N, nasal; NI, nasal inferior.

#### 8.1.4.4. Valoración del nervio óptico con SS-OCT DRI Triton

Los resultados a nivel del nervio óptico de la CFNR son los siguientes (Tabla 19):

**Tabla 19.** SS-OCT DRI Triton. Espesores de la CFNR a nivel del nervio óptico por sectores en el grupo de diabéticos y en el grupo control.

CFNR en Nervio Óptico	DM	CONTROL	p
Medio G	104,28 ± 13,67 [55,76-169,02]	104,23 ± 9,54 [75,03-121,64]	0,711
Temporal Superior TS	139,7 ± 23,82 [61,18-200,60]	142,50 ± 20,06 [76,60-176,80]	0,614
Temporal T	70,65 ± 11,89 [45,40-106,70]	74,71 ± 11,37 [48,080-100,20]	0,045
Temporal Inferior TI	144,10 ± 25,69 [39,67-210,90]	151,90 ± 19,61 [107,50-187,80]	0,144
Nasal Superior NS	114,3 ± 33,76 [58,23-347,40]	115,30 ± 29,29 [31,05-194,20]	0,558
Nasal N	90,21 ± 14,37 [54,31-126,50]	84,32 ± 13,38 [53,83-107,90]	0,028
Nasal Inferior NI	132,50 ± 38,87 [39,95-299,90]	128,10 ± 19,99 [78,51-185,10]	0,062

Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores, además de la significación estadística al comparar el grupo de diabéticos y el grupo control. Las diferencias significativas entre el grupo DM1 y el grupo control están en rojo. DM, diabetes mellitus; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; G Medio; TS, temporal superior; T, temporal; TI, temporal inferior; NS, nasal superior; N, nasal; NI nasal inferior.

Al igual que los valores obtenidos con Spectralis, no hubo diferencias en el espesor de la CFNR central. Si encontramos diferencias estadísticamente significativas en los sectores horizontales (T:  $p=0,045$  y N:  $p=0,028$ ), siendo los valores del sector T superiores en el grupo control que en el grupo DM1  $70,65 \pm 11,89 \mu\text{m}$  vs  $74,71 \pm 11,37 \mu\text{m}$  y los valores en el sector N superiores en el grupo DM1 que en el grupo control ( $90,21 \pm 14,37 \mu\text{m}$  vs  $84,32 \pm 13,38$

µm). Con Spectralis sólo detectamos una disminución de espesor en el cuadrante TI en el grupo DM1 respecto al grupo control.

#### 8.1.4.5. Evaluación estructural con SD-OCT Spectralis vs SS-OCT DRI Triton

Para ver si las medidas en los espesores de las distintas capas retinianas obtenidas por los dos dispositivos de modo automatizado, comparamos los protocolos que proporciona el SS-OCT DRI Triton, tanto CFNR como la GCL+ y la GCL++, con el sumatorio de las capas correspondientes obtenidas con el SD-OCT Spectralis, como se ha explicado previamente. En la *Tabla 20* se resumen las significaciones estadísticas obtenidas del espesor de las diferentes capas de la retina a nivel macular proporcionadas por ambos dispositivos comparando el grupo de DM1 con el grupo control. Podemos observar que las diferencias significativas alcanzadas con uno de los dispositivos no lo fueron con el otro. Esto se observa especialmente en las medición de la CFNR y en los valores del anillo externo.

**Tabla 20.** SD-OCT Spectralis vs SS-OCT DRI Triton. Significación estadística de las diferencias de espesor en la retina (desde la MLI a la MB), en la CFNR (desde la MLI a la CFNR/GCL), en la GCL+ (desde la CFNR hasta la CPI) y en la GCL++ (desde la MLI hasta la CPI) comparando el grupo de diabéticos con el grupo control.

SD-OCT vs SS-OCT	Retina (MLI-MB)	CFNR (MLI-CFNR/GCL)	GCL+ (CFNR-CPI)	GCL++ (MLI-CPI)
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>				
Central R1	0,030 vs 0,014	0,517 vs 0,084	0,011 vs 0,092	0,021 vs 0,088
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>				
Superior S1	0,269 vs 0,878	0,832 vs 0,113	0,056 vs 0,116	0,048 vs 0,051
Temporal T1	0,068 vs 0,358	1,000 vs 0,618	<0,001 vs <0,001	<0,001 vs 0,009
Inferior I1	0,276 vs 0,219	0,102 vs 0,016	0,024 vs 0,005	0,008 vs 0,001
Nasal N1	0,213 vs 0,379	0,299 vs 0,107	0,096 vs 0,016	0,002 vs 0,040
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>				
Superior S2	0,004 vs 0,134	0,012 vs 0,262	<0,001 vs 0,388	0,042 vs 0,173
Temporal T2	0,259 vs 0,101	0,420 vs 0,905	0,253 vs 0,017	0,273 vs 0,004
Inferior I2	0,009 vs 0,178	0,044 vs 0,234	<0,001 vs 0,104	0,190 vs 0,232
Nasal N2	0,440 vs 0,111	0,269 vs 0,656	0,119 vs 0,004	0,162 vs 0,037

Las diferencias significativas entre el grupo DM1 y el grupo control están en rojo. DM, diabetes mellitus; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; MLI, membrana limitante interna; CCG; capa de células ganglionares; CPI, capa plexiforme interna; MB, membrana de Bruch; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.

Al observar estas diferencias, sobre todo en la CFNR y en el anillo externo, valoramos si las medidas después de la segmentación de uno y otro aparato eran equiparables, comparando los distintos protocolos que da el SS-OCT DRI Triton con su equivalencia en las medidas tomadas por el SD-OCT Spectralis, tanto en el grupo de sujetos sanos como en el de DM1 para evitar diferencias debidas a la patología. Los datos obtenidos para cada uno de los grupos aparecen en la *Tabla 21*, correspondiente a los controles, y en la *Tabla 22*, correspondiente al grupo de pacientes DM1. En ellas se muestran los valores de espesores de la CFNR, de la GCL+ y de la GCL++ del SS-OCT DRI Triton y el sumatorio de las capas correspondientes proporcionadas por el SD-OCT Spectralis. En la *Tabla 20* se muestran las diferencias significativas existentes en los valores previamente comparados entre ambos grupos (DM1

vs Control) para un aparato (SD-OCT Spectralis o SS-OCT DRI Triton) y en la *Tabla 23* comparamos los valores de significación al calcular las diferencias en las mediciones por cada OCT (SD-OCT Spectralis vs SS-OCT DRI Triton), en el grupo DM1 y sanos de modo independiente.

En la *Tabla 23* vemos que entre ambos aparatos, para un mismo grupo y evitando así la influencia que pueda tener la patología, las mayores diferencias se daban en los valores de espesor en la CFNR ( $p < 0,001$ ), siendo los espesores muy diferentes del SD-OCT Spectralis al SS-OCT DRI Triton. Hay que tener en cuenta que son valores de espesor muy bajos pudiendo cometer errores por parte de los programas informáticos de los aparatos en la segmentación. Estas diferencias desaparecen conforme nos acercamos al nervio óptico, en los cuadrantes perimaculares nasales en ambos grupos (N2:  $p = 0,792$  en controles y  $p = 0,512$  en DM1), ya que ahí la CFNR alcanza su mayor espesor.

**Tabla 21.** SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton. Espesores por cuadrantes del ETDRS en  $\mu\text{m}$  de la CFNR (desde la MLI hasta la CFNR), de la GCL+ (desde la CFNR hasta la CPI) y de la GCL++ (de la MLI hasta la CPI) en el grupo control con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton.

	CONTROL (SD-OCT)	CONTROL (SS-OCT)	CONTROL (SD-OCT)	CONTROL (SS-OCT)	CONTROL (SD-OCT)	CONTROL (SS-OCT)
	CFNR (MLI-CFNR)		GCL+ (CFNR-CPI)		GCL++ (MLI-CPI)	
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>						
Central R1	13,48 ± 5,87 [9-56]	4,11 ± 2,16 [0,92-9,31]	37,64 ± 5,70 [26-63]	44,40 ± 7,00 [20,35-58,38]	51,14 ± 10,88 [35-119]	48,50 ± 8,78 [24,14-66,13]
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>						
Superior S1	24,28 ± 2,30 [18-29]	28,31 ± 2,02 [22,02-32,75]	93,69 ± 6,85 [80-107]	92,55 ± 7,07 [79,24-104]	117,93 ± 7,77 [102-131]	120,87 ± 8,04 [101,82-132,90]
Temporal T1	17,53 ± 3,55 [15-43]	21,09 ± 1,56 [16,32-24,10]	87,78 ± 6,30 [69-103]	87,66 ± 6,27 [65,14-99,21]	105,33 ± 6,71 [85-125]	108,77 ± 6,79 [85,81-122,42]
Inferior I1	26,37 ± 3,38 [17-35]	28,78 ± 2,04 [23,92-33,12]	93,47 ± 6,21 [79-107]	91,83 ± 6,81 [78,67-104,36]	120,03 ± 7,60 [104-136]	120,60 ± 7,97 [103,16-137,06]
Nasal N1	21,25 ± 2,02 [18-26]	24,27 ± 1,81 [19,31-29,29]	95,14 ± 6,40 [82-108]	93,29 ± 7,55 [66,71-105,96]	116,40 ± 6,75 [105-133]	117,57 ± 8,15 [92,54-132,74]
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>						
Superior S2	38,10 ± 4,08 [31-48]	39,77 ± 4,93 [18,66-52,95]	65,07 ± 5,22 [53-75]	64,00 ± 6,28 [47,46-76,07]	103,14 ± 7,37 [85-118]	103,78 ± 9,63 [66,12-119,00]
Temporal T2	18,88 ± 1,90 [16,29]	22,55 ± 1,91 [17,81-25,66]	68,47 ± 6,03 [54-82]	68,21 ± 6,52 [49,56-80,74]	87,31 ± 6,50 [72-100]	90,77 ± 7,50 [71,39-105,67]
Inferior I2	42,33 ± 7,58 [18-60]	42,74 ± 6,17 [32,05-56,77]	59,59 ± 5,29 [50-76]	61,56 ± 5,86 [48,10-72,84]	102,55 ± 8,05 [85-117]	104,32 ± 9,14 [84,36-118,59]
Nasal N2	51,18 ± 6,95 [37-69]	52,30 ± 6,29 [39,48-68,20]	68,12 ± 6,54 [55-83]	70,25 ± 6,49 [58,59-85,07]	119,64 ± 9,48 [99-138]	122,55 ± 9,83 [103,23-139,79]

Los valores en rojo son en los que se encontraron diferencias significativas entre los dos aparatos. Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores. DM, diabetes mellitus; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; MLI, membrana limitante interna; CPI, capa plexiforme interna; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.

**Tabla 22.** SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton. Espesores por cuadrantes del ETDRS en  $\mu\text{m}$  de la CFNR (desde la MLI hasta la CFNR), de la GCL+ (desde la CFNR hasta la CPI) y de la GCL++ (de la MLI hasta la CPI) en el grupo de pacientes DM1 con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton.

	DM (SD-OCT)	DM (SS-OCT)	DM (SD-OCT)	DM (SS-OCT)	DM (SD-OCT)	DM (SS-OCT)
	CFNR (MLI-CFNR)		GCL+ (CFNR-CPI)		GCL++ (MLI-CPI)	
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>						
Central R1	13,69 $\pm$ 2,84 [9-30]	5,69 $\pm$ 3,95 [0,69-25,42]	42,10 $\pm$ 12,95 [25-102]	49,60 $\pm$ 13,36 [34,00-121,00]	55,80 $\pm$ 15,47 [35-132]	55,29 $\pm$ 16,80 [34,82-146,43]
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>						
Superior S1	24,71 $\pm$ 4,28 [11-45]	29,40 $\pm$ 4,21 [17,27-51,63]	96,30 $\pm$ 11,51 [69-147]	94,40 $\pm$ 9,57 [62,99-114,13]	120,99 $\pm$ 12,84 [90-161]	123,82 $\pm$ 12,59 [80,27-163,43]
Temporal T1	17,56 $\pm$ 2,92 [14-40]	21,13 $\pm$ 2,00 [16,92-27,48]	91,90 $\pm$ 11,19 [67-133]	91,14 $\pm$ 9,62 [67,72-128,51]	109,47 $\pm$ 11,60 [85-148]	112,27 $\pm$ 10,47 [88,54-149,48]
Inferior I1	29,63 $\pm$ 13,71 [17-130]	30,20 $\pm$ 3,70 [19,62-45,81]	95,78 $\pm$ 10,87 [69-122]	95,12 $\pm$ 12,76 [68,80-174,34]	125,36 $\pm$ 19,63 [86-228]	125,33 $\pm$ 13,61 [96,66-197,18]
Nasal N1	22,98 $\pm$ 7,29 [15-83]	25,46 $\pm$ 3,55 [18,4-45,27]	97,38 $\pm$ 11,62 [68-134]	95,68 $\pm$ 12,00 [69,50-156,21]	120,34 $\pm$ 15,49 [87-192]	121,14 $\pm$ 13,52 [87,93-188,77]
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>						
Superior S2	36,40 $\pm$ 7,66 [12-63]	40,79 $\pm$ 7,39 [9,89-68,6]	71,60 $\pm$ 10,53 [49-132]	65,29 $\pm$ 6,82 [43,29-83,20]	108,01 $\pm$ 13,21 [79-161]	106,09 $\pm$ 12,26 [54,69-151,81]
Temporal T2	19,52 $\pm$ 3,54 [16-47]	22,62 $\pm$ 2,38 [17,75-28,6]	71,02 $\pm$ 9,22 [53-116]	71,13 $\pm$ 7,85 [51,4-112,76]	90,55 $\pm$ 10,14 [69-141]	93,75 $\pm$ 9,12 [72,80-137,44]
Inferior I2	41,04 $\pm$ 9,87 [25-89]	43,99 $\pm$ 6,29 [29,35-65,28]	65,90 $\pm$ 8,18 [50-103]	65,29 $\pm$ 15,76 [48,21-164,6]	106,84 $\pm$ 14,33 [76-192]	109,29 $\pm$ 15,97 [83,73-201,63]
Nasal N2	53,16 $\pm$ 11,11 [30-116]	53,20 $\pm$ 8,54 [31,83-78,64]	71,16 $\pm$ 8,39 [53-105]	73,08 $\pm$ 9,35 [50,13-126,14]	124,11 $\pm$ 15,94 [86-195]	126,29 $\pm$ 14,54 [81,96-190,85]

Los valores en rojo son en los que se encontraron diferencias significativas entre los dos aparatos. Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores. DM, diabetes mellitus; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; MLI, membrana limitante interna; CPI, capa plexiforme interna; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.

También en la *Tabla 23*, en cuanto a la GCL+ y la GCL++ para el grupo control los valores fueron bastante similares entre los dos sistemas de OCT, obteniendo sólo diferencias significativas en la GCL+ en R1 ( $p < 0,001$ ) e I2 ( $p = 0,024$ ) y para la GCL++ en ambos cuadrantes temporales (T1:  $p = 0,004$  y T2:  $p = 0,014$ ), en ambas capas los espesores fueron más altos con SS-OCT DRI Triton. En el grupo de los diabéticos encontramos diferencias en la GCL+ y la GCL++ entre aparatos en un mayor número de cuadrantes. Para la GCL+ nos salen diferencias estadísticamente significativas en R1 ( $p < 0,001$ ) y en todos los cuadrantes perifoveales (S2:  $p < 0,001$ , I2:  $p = 0,037$  y N2:  $p = 0,012$ ) excepto en el temporal (T2:  $p = 0,825$ ). En cambio, en la GCL++ que contiene la CFNR se observan diferencias en todos los cuadrantes perifoveales (S2:  $p < 0,001$ , T2:  $p = 0,001$ , I2:  $p < 0,001$  y N2:  $p < 0,001$ ) y en dos de los parafoveales (T1:  $p < 0,001$  e I1:  $p < 0,001$ ) con espesores más gruesos en esta capa con el SS-OCT DRI Triton. Todas las diferencias que alcanzaron significación estadística significativas para los tres protocolos (CFNR, GCL+ y GCL++), en el grupo control se repitieron en el grupo de pacientes DM1.

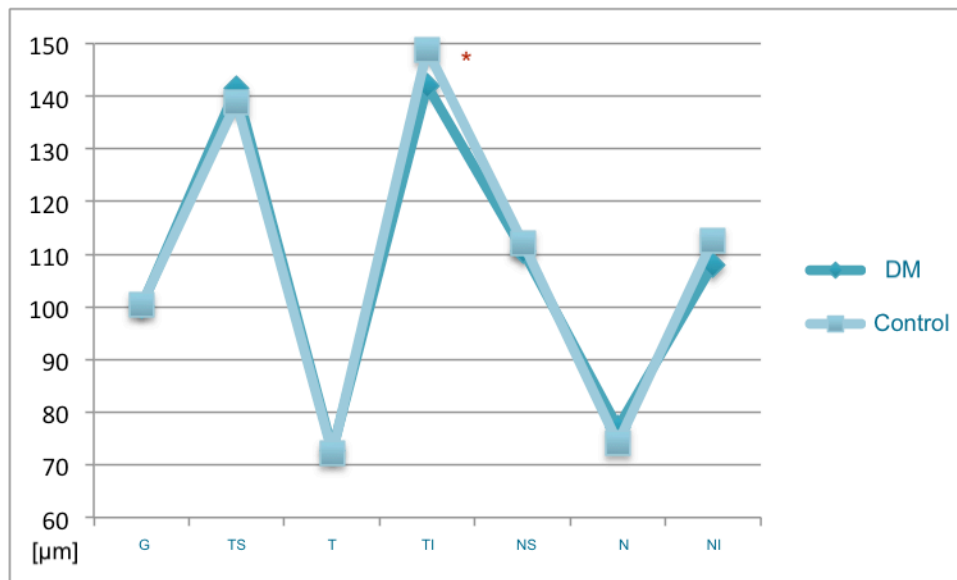


**Tabla 23.** SD-OCT Spectralis vs SS-OCT DRI Triton. Significación estadística de las diferencias de espesor en la CFNR (desde la MLI a la CFNR/GCL), en la GCL+ (desde la CFNR hasta la CPI) y en la GCL++ (desde la MLI hasta la CPI) comparando en un mismo grupo (DM1 o sanos) las medidas realizadas con SD-OCT Spectralis con las obtenidas con SS-OCT DRI Triton.

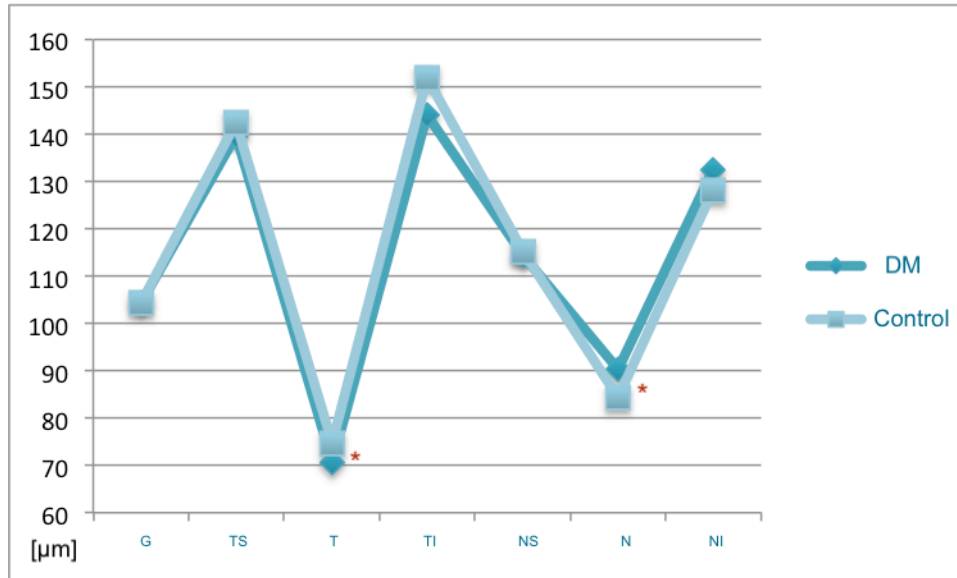
	CONTROL SD-OCT vs SS-OCT			DM SD-OCT vs SS-OCT		
	CFNR	GCL+	GCL++	CFNR	GCL+	GCL++
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>						
Central R1	<0,001	<0,001	0,068	<0,001	<0,001	0,547
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>						
Superior S1	<0,001	0,916	0,068	<0,001	0,103	0,856
Temporal T1	<0,001	0,982	0,004	<0,001	0,205	<0,001
Inferior I1	<0,001	0,355	0,248	<0,001	0,565	<0,001
Nasal N1	<0,001	0,792	0,167	<0,001	0,047	0,370
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>						
Superior S2	0,007	0,487	0,639]	<0,001	<0,001	<0,001
Temporal T2	<0,001	0,487	0,014	<0,001	0,825	0,001
Inferior I2	<0,001	0,024	0,248	<0,001	0,037	<0,001
Nasal N2	0,792	0,068	0,109	0,512	0,012	<0,001

Las diferencias significativas entre ambos aparatos para un mismo grupo están en rojo. DM, diabetes mellitus; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; GCL+, capa que comprende de la CFNR a la CPI; GCL++, capa que comprende desde la MLI a la CPI; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo parafoveal de 6 mm.

En la *Figura 40* y en la *Figura 41* podemos ver gráficamente las diferencias entre las CFNR a nivel peripapilar en ambos grupos proporcionadas por el SD-OCT Spectralis y el SS-OCT DRI Triton respectivamente.



**Figura 40.** SD-OCT Spectralis. Gráfico de los espesores de la CFNR a nivel del nervio óptico por sectores en el grupo de diabéticos y en el grupo control. Valores presentados en µm. Los sectores en los que se encontraron diferencias significativas entre grupos están marcados con asterisco. DM, diabetes mellitus; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; G Medio; TS, temporal superior; T, temporal; TI, temporal inferior; NS, nasal superior; N, nasal; NI nasal inferior.



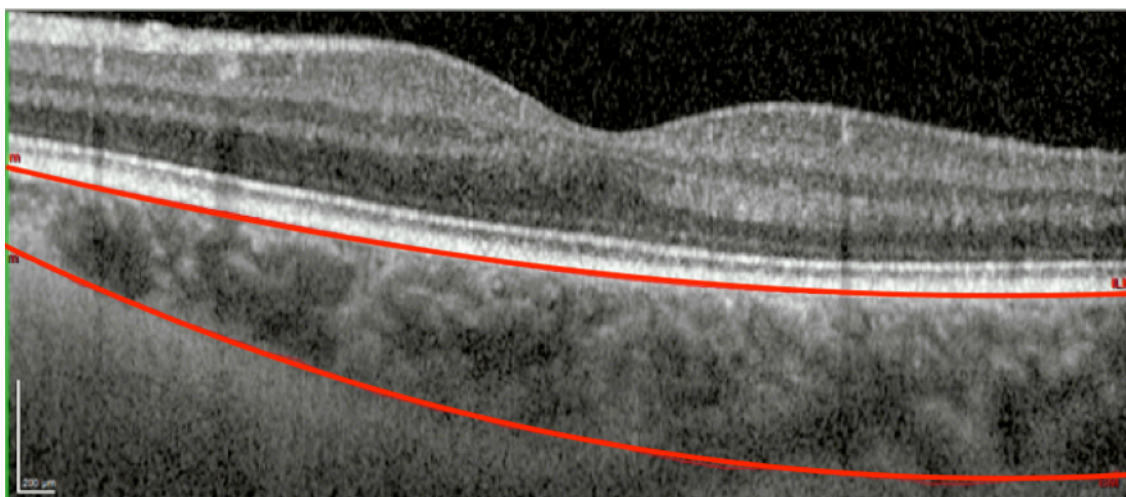
**Figura 41.** SS-OCT DRI Triton. Gráfico de los espesores de la CFNR a nivel del nervio óptico por sectores en el grupo de diabéticos y en el grupo control.

Valores presentados en  $\mu\text{m}$ . Los sectores en los que se encontraron diferencias significativas entre grupos están marcados con asterisco. DM, diabetes mellitus; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; G Medio; TS, temporal superior; T, temporal; TI, temporal inferior; NS, nasal superior; N, nasal; NI nasal inferior.

Si comparamos los resultados obtenidos con los dos aparatos nos encontramos que ambos encontraron diferencias entre ambos grupos con significación estadística en el espesor de la retina total a nivel foveal R1. Al realizar las segmentaciones de cada OCT, también encontramos que hay diferencias estadísticamente significativas en las capas que contienen los cuerpos de las células ganglionares (CCG en el caso de SD-OCT Spectralis y GCL+ y GCL++ en el SS-OCT DRI Triton) a nivel de T1 e I1 en los dos. En cuanto a la CFNR a nivel del nervio óptico se encuentran diferencias en el SD-OCT Spectralis en TI, mientras que con SS-OCT DRI Triton en los cuadrantes horizontales T y N.

## 8.2. Estudio 2: Valoración del espesor coroideo en sujetos sanos y DM1

Realizamos las medidas con el SD-OCT Spectralis y el protocolo Fast Macula en el modo EDI, las cuales se tuvieron que segmentar manualmente (todas por el mismo observador E.O.H.) para obtener los espesores en los cuadrantes del ETDRS. En cambio, las medidas realizadas con SS-OCT DRI Triton se realizaron con el protocolo 3D Macula (H) y los valores coroideos fueron obtenidos de manera automática por el programa informático del propio aparato.



**Figura 42.** Corte tomográfico de OCT delimitado la coroides por la MB y el límite entre coroides y esclera después de la modificación manual de ambas líneas de referencia, correspondiente al corte macular subfoveal horizontal de un ojo izquierdo.

## 8.2.1. Coroides en sujetos sanos

### 8.2.1.1. Características descriptivas de la población

Previo a la valoración de los hallazgos coroideos en los sujetos DM1 y dado que existen pocos estudios sobre las medidas coroideas obtenidas por ambos dispositivos, Spectralis y DRI Triton OCT, se valoró una población de sujetos sanos para ver si existían diferencias entre los datos obtenidos por ambos aparatos. Estas diferencias podían ser debidas a la distinta tecnología, longitud de onda emitida por ambos aparatos y el método de segmentación, el primero manual y el segundo automatizado. Se evaluó el volumen y espesor coroideo utilizando SD-OCT y SS-OCT, se compararon los valores obtenidos por cada dispositivo, buscando una correlación entre sus resultados. Como hemos comentado, la segmentación manual se realizó por un explorador experimentado (E.O.H.) y conociendo que, en estudios previos del grupo, se ha demostrado una buena repetibilidad tanto intra como interobservador en la segmentación de la coroides (244). Asimismo se revisó la segmentación automática del SS-OCT DRI Triton confirmándose que la segmentación fuera correcta.

Para ello se estudiaron 150 ojos de 150 sujetos sanos, 54 eran hombres y 96 eran mujeres. La edad promedio fue  $34,11 \pm 11,41$  años (rango etario de 21-68). Los valores medios de AVMC fueron  $-0,113 \pm 0,097$  logMAR con 100% de ETDRS,  $+0,021 \pm 0,193$  logMAR con ETDRS al 2,5% de contraste y  $+0,32 \pm 0,178$  con ETDRS al 1,25% de contraste.

El error de refracción promedio fue  $-0,94 \pm 1,83$  D (rango de  $-8,25$  D a  $+4,50$  D). Al tratarse de un estudio preliminar en el que sólo se quería ver si existían diferencias entre ambos aparatos, no se consideraron los criterios de inclusión de error refractivo sino que se ampliaron los defectos refractivos para ver si existían mayores o menores diferencias en dependencia de la refracción, LA o en dependencia de que la coroides fuera más o menos gruesa al estar

relacionada con el defecto refractivo. El resto de los criterios de inclusión (excluyendo el refractivo) se cumplían en estos sujetos. La LA promedio fue de  $23,33 \pm 1,18$  mm (20,66-26,30 mm) y la profundidad media de la cámara anterior fue de  $3,42 \pm 0,31$  mm (rango 2,65-4,07 mm). Ninguno de ellos había sido sometido a cirugía de catarata tal y como consta en los criterios de inclusión.

**Tabla 24.** Características del grupo del estudio preliminar sobre la determinación coroidea con ambos dispositivos de OCT (n=150).

	Controles (n=150)
<b>Edad (años)</b>	$34,11 \pm 1,41$ [21-68]
<b>Ametropia (D)</b>	$-0,94 \pm 1,83$ [-8,25/+4,50]
<b>Profundidad de CA (mm)</b>	$3,42 \pm 0,31$ [2,65-4,07]
<b>LA (mm)</b>	$23,33 \pm 1,18$ [20,66-26,30]

Los valores de edad se expresan en años, el defecto de refracción en dioptrías, la profundidad de cámara anterior y longitud axial en mm. CA, cámara anterior; LA, longitud axial.

#### 8.2.1.2. Evaluación estructural

El grosor coroideo subfoveal medio fue  $336,47 \pm 81,54$   $\mu\text{m}$  y  $303,48 \pm 73,27$   $\mu\text{m}$  con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton respectivamente ( $p < 0,001$ ). El volumen coroideo medio fue de  $8,65 \pm 1,94$   $\text{mm}^3$  y  $7,88 \pm 1,77$   $\text{mm}^3$  con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton respectivamente ( $p < 0,001$ ). Estas diferencias se mantuvieron en todas las áreas, siendo más elevados los valores obtenidos con SD-OCT Spectralis en todas las localizaciones que los obtenidos con el Triton, pero con una alta correlación entre ambos ( $\rho > 0,82$ ,  $p < 0,001$ ), como queda recogido en la *Tabla 25*.

**Tabla 25.** Valores coroideos de volumen total y en las distintas áreas del ETDRS, obtenidas con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton, y valores de significación.

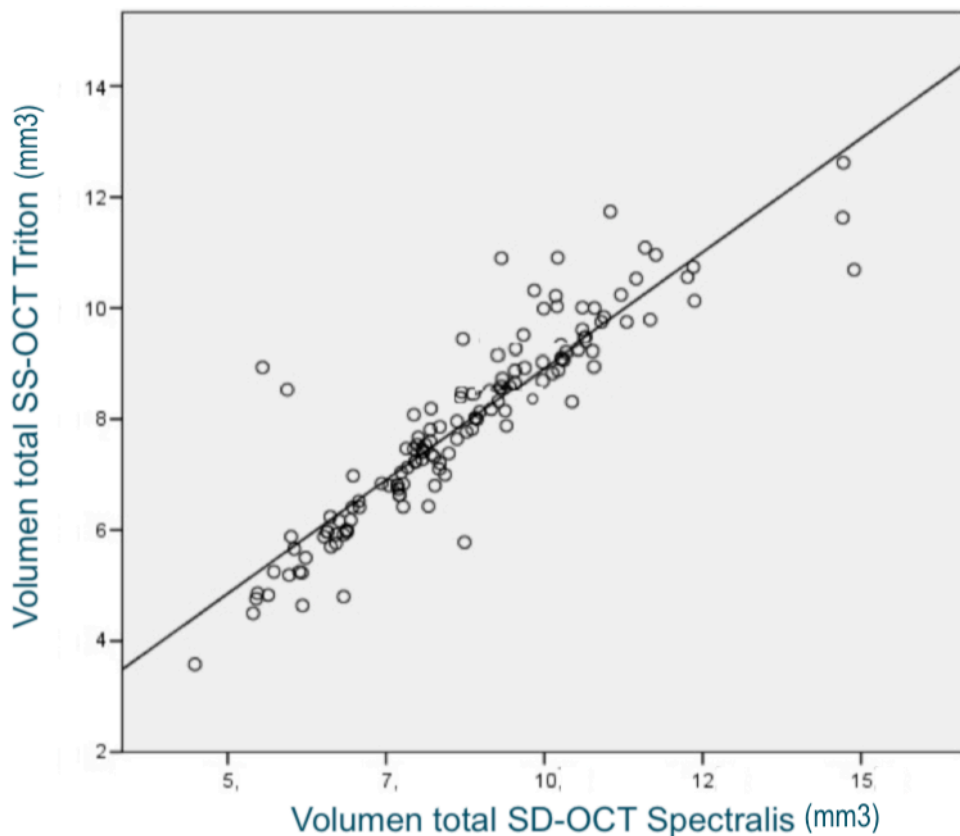
	SPECTRALIS	TRITON	p	Rho Spearman
<b>Volumen coroideo total (mm<sup>3</sup>) media ± DS [min-max]</b>				
Volumen	8,65 ± 1,94 [4,5-14,9]	7,88 ± 1,77 [3,6-12,6]	<0,001	0,916
<b>Espesor coroideo subfoveal (µm) (ETDRS región central: R1, 1 mm)</b>				
Central R1	336,47 ± 81,54 [170-573]	303,48 ± 73,27 [143-492]	<0,001	0,827
<b>Círculo interno (ETDRS región parafoveal: 3 mm)</b>				
Superior S1	336,53 ± 79,09 [165-567]	296,95 ± 72,46 [152-481]	<0,001	0,868
Temporal T1	332,67 ± 74,91 [171-557]	302,55 ± 68,86 [147-470]	<0,001	0,854
Inferior I1	330,91 ± 76,85 [149-557]	302,46 ± 73,41 [129-477]	<0,001	0,866
Nasal N1	310,18 ± 80,52 [145-562]	276,96 ± 72,83 [115-468]	<0,001	0,881
<b>Círculo externo (ETDRS región perifoveal: 6 mm)</b>				
Superior S2	329,93 ± 76,13 [178-552]	297,41 ± 70,68 [155-473]	<0,001	0,898
Temporal T2	308,72 ± 66,84 [182-548]	285,19 ± 62,55 [141-425]	<0,001	0,899
Inferior I2	312,50 ± 76,17 [137-568]	287,02 ± 69,45 [109-486]	<0,001	0,898
Nasal N2	246,131 ± 71,50 [115-502]	221,27 ± 68,57 [84-409]	<0,001	0,898

En rojo se muestran las diferencias que alcanzaron significación estadística. Los valores de volumen son en mm<sup>3</sup> y los de espesor µm y se presentan como media ± desviación estándar y los rangos aparecen entre paréntesis. La columna de la derecha nos habla de la correlación entre los valores obtenidos por ambos aparatos, todos ellos estadísticamente significativos, valorados con la Rho de Spearman. S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm. DS, desviación estándar.

Al ver las diferencias en los valores obtenidas con ambos aparatos se intentó establecer una correlación lineal entre los resultados de volumen coroideo obtenidos con Spectralis y Triton (*Figura 43*). Esta correlación la calculamos tanto para el volumen coroideo total como para el espesor coroideo a nivel subfoveal. La correlación entre el volumen total entre ambos dispositivos siguió la siguiente ecuación:

Volumen coroideo obtenido con SS-OCT DRI Triton (mm<sup>3</sup>) = 0,75 + 0,82x(volumen coroideo de SD-OCT Spectralis (mm<sup>3</sup>)).

La correlación alcanzó un valor r=0,902.



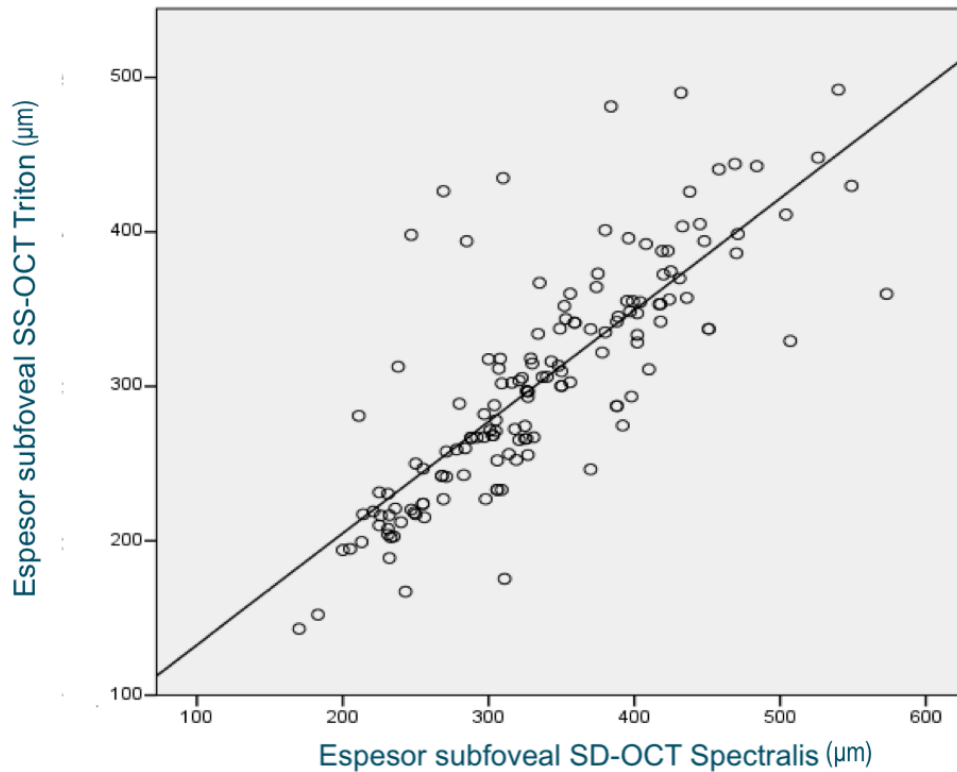
**Figura 43.** Diagrama de puntos en el que se muestra en las abscisas el volumen coroideo obtenido con el SD-OCT Spectralis en  $\text{mm}^3$  y en las ordenadas el volumen coroideo obtenido con el SS-OCT DRI Triton.

La relación entre ambos valores se ajusta a un recta en la cual Volumen obtenido con el SS-OCT DRI Triton ( $\text{mm}^3$ ) =  $0,75 + 0,82x$  (volumen obtenido por SD-OCT Spectralis ( $\text{mm}^3$ )), con una correlación  $r=0,902$ .

También se halló el valor de la correlación lineal para el espesor medio subfoveal coroideo entre ambos sistemas de OCT, que siguió la siguiente ecuación:

Espesor subfoveal obtenido con el SS-OCT DRI Triton ( $\mu\text{m}$ ) =  $60,40 + 0,72x$  (espesor subfoveal obtenido por SD-OCT Spectralis ( $\mu\text{m}$ )).

La correlación que alcanzó fue inferior a la conseguida por el volumen coroideo total con un valor de  $r=0,804$ . Vemos que esta menor correlación puede estar originada por la mayor dispersión de los puntos en el diagrama de puntos, ya que hay varios valores que se alejan de la línea esperada (Figura 44).



**Figura 44.** Diagrama de puntos en el que se muestra en las abscisas el espesor subfoveal coroideo obtenido con el SD-OCT Spectralis en  $\mu\text{m}$  y en las ordenadas el espesor subfoveal coroideo obtenido con el SS-OCT DRI Triton.

La relación entre ambos valores se ajusta a un recta en la cual Espesor subfoveal obtenido con el SS-OCT DRI Triton ( $\mu\text{m}$ )= $60,40+0,72x$ (espesor subfoveal obtenido por SD-OCT Spectralis ( $\mu\text{m}$ )), con una correlación  $r=0,804$ .

Para conocer si las diferencias estaban relacionadas con el volumen coroideo, la población estudiada se subdividió en dos grupos según el volumen coroideo total medido con SD-OCT Spectralis. El grupo 1 ( $n=79$ ) era el de menor volumen, con volumen coroideo total  $<8,65 \text{ mm}^3$  y Grupo 2 ( $n=71$ ) de mayor volumen coroideo cuyo valor total era  $\geq 8,65 \text{ mm}^3$  (Tabla 26).

**Tabla 26.** Características de los Grupos 1 y 2 en los que se subdividió la población sana para valorar las diferencias en los valores coroideos (Grupo 1 volumen coroideo  $<8,65 \text{ mm}^3$ ; Grupo 2 volumen coroideo  $\geq 8,65 \text{ mm}^3$ ).

	Grupo 1 ( $n=79$ ) ( $V_{\text{coroideo}} < 8,65 \text{ mm}^3$ )	Grupo 2 ( $n=71$ ) ( $V_{\text{coroideo}} \geq 8,65 \text{ mm}^3$ )	p
Edad (años)	$35,99 \pm 12,46$ [21-68]	$32,01 \pm 9,79$ [21-62]	0,125
Ametropía (D)	$-1,03 \pm 2,35$ [-8,25/+3,25]	$-0,94 \pm 1,83$ [-5,00/+4,50]	0,040
Profundidad de CA (mm)	$3,31 \pm 0,39$ [2,59-3,97]	$3,42 \pm 0,31$ [2,64-4,07]	0,109
LA (mm)	$23,83 \pm 2,35$ [22,25-26,03]	$23,33 \pm 1,18$ [20,66-26,30]	0,002

Los valores se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. Las diferencias que alcanzaron significación estadística se muestran en rojo. Los valores de edad se expresan en años, el defecto de refracción en dioptrías, la profundidad de cámara anterior y longitud axial en mm. CA, cámara anterior; LA, longitud axial.

Las diferencias se mantuvieron entre los diferentes grupos en el volumen total coroideo y en todas las áreas del ETDRS entre ambos dispositivos, con un nivel muy alto de significación estadística.

**Tabla 27.** Valores coroides de volumen total y en las distintas áreas del ETDRS, obtenidas con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton, y valores de significación de los Grupos 1 y 2 en los que se subdividió la población sana en la que se valoraron las diferencias coroides (Grupo 1 volumen coroides  $< 8,65 \text{ mm}^3$ ; Grupo 2 volumen coroides  $\geq 8,65 \text{ mm}^3$ ).

	Grupo 1 ( $V_{\text{coroideo}} < 8,65 \text{ mm}^3$ )				Grupo 2 ( $V_{\text{coroideo}} \geq 8,65 \text{ mm}^3$ )			
	Spectralis (n=79)	Triton (n=79)	P	Spectralis - Triton	Spectralis (n=71)	Triton (n=71)	P	Spectralis - Triton
<b>Volumen coroides total (<math>\text{mm}^3</math>) media <math>\pm</math> DS [min-max]</b>								
Total	7,19 $\pm$ 1,01 [4,5-8,6]	6,56 $\pm$ 1,06 [3,6-8,9]	<b>&lt;0,001</b>	0,63	10,26 $\pm$ 1,38 [ 8,8-14,9]	9,32 $\pm$ 1,15 [5,8- 12,6]	<b>&lt;0,001</b>	0,94
<b>Espesor coroides subfoveal (<math>\mu\text{m}</math>) (ETDRS región central: R1, 1 mm)</b>								
Centro R1	277,47 $\pm$ 43,79 [170-356]	252,50 $\pm$ 45,23 [143-398]	<b>&lt;0,001</b>	24,97	402,11 $\pm$ 60,96 [269-573]	360,20 $\pm$ 54,33 [227-492]	<b>&lt;0,001</b>	41,92
<b>Círculo interno (ETDRS región parafoveal: 3 mm)</b>								
Superior S1	281,85 $\pm$ 46,78 [165-373]	248,85 $\pm$ 47,33 [152-347]	<b>&lt;0,001</b>	33,00	397,38 $\pm$ 61,20 [266-567]	350,46 $\pm$ 56,27 [217-481]	<b>&lt;0,001</b>	46,92
Temporal T1	277,06 $\pm$ 40,49 [171-363]	255,47 $\pm$ 47,32 [147-386]	<b>&lt;0,001</b>	21,59	394,54 $\pm$ 52,41 [300-557]	354,94 $\pm$ 48,10 [229-470]	<b>&lt;0,001</b>	39,59
Inferior I1	272,32 $\pm$ 42,72 [149-342]	251,52 $\pm$ 50,73 [129-384]	<b>&lt;0,001</b>	20,79	396,11 $\pm$ 48,49 [326-557]	359,13 $\pm$ 49,17 [240-477]	<b>&lt;0,001</b>	36,98
Nasal N1	250,89 $\pm$ 43,22 [145-365]	223,47 $\pm$ 45,00 [115-366]	<b>&lt;0,001</b>	27,42	376,15 $\pm$ 57,77 [280-562]	336,49 $\pm$ 47,01 [192-468]	<b>&lt;0,001</b>	39,67
<b>Círculo externo (ETDRS región perifoveal: 6 mm)</b>								
Superior S2	278,78 $\pm$ 45,81 [178-366]	250,95 $\pm$ 49,61 [155-376]	<b>&lt;0,001</b>	27,83	386,83 $\pm$ 61,33 [291-552]	349,10 $\pm$ 52,40 [192-473]	<b>&lt;0,001</b>	37,73
Temporal T2	264,35 $\pm$ 41,50 [182-384]	243,83 $\pm$ 42,40 [141-342]	<b>&lt;0,001</b>	20,53	358,08 $\pm$ 53,84 [259-548]	331,21 $\pm$ 47,38 [205-425]	<b>&lt;0,001</b>	26,87
Inferior I2	260,20 $\pm$ 43,08 [137-342]	239,68 $\pm$ 46,83 [109-386]	<b>&lt;0,001</b>	20,52	370,69 $\pm$ 61,32 [277-568]	339,69 $\pm$ 49,79 [217-486]	<b>&lt;0,001</b>	31,00
Nasal N2	196,18 $\pm$ 42,02 [115-289]	174,26 $\pm$ 45,94 [85-313]	<b>&lt;0,001</b>	21,92	301,70 $\pm$ 54,45 [201-502]	273,58 $\pm$ 48,85 [142-409]	<b>&lt;0,001</b>	28,13

En rojo se muestran las diferencias que alcanzaron significación estadística. Los valores de volumen se expresan en  $\text{mm}^3$  y los de espesor en  $\mu\text{m}$  y se presentan como media  $\pm$  desviación estándar y los rangos aparecen entre paréntesis. También se muestra la diferencia de espesor y volumen entre SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton para cada cuadrante. S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.

Al ver que las diferencias persisten independientemente del volumen coroides total, y dado que en nuestro grupo no existían grandes defectos refractivos, volvimos a dividir la muestra según la LA para ver si la diferencia entre los valores coroides podía estar influenciada por el tamaño del globo ocular. Se subdividió la población tomando como valor central la mediana de la LA siendo ésta 23,56 mm, quedando los siguientes grupos: Grupo 1 (LA  $< 23,56 \text{ mm}$ ) y Grupo 2 (LA  $\geq 23,56 \text{ mm}$ ).

Valorando las características de ambos grupos para ver si existe algún factor confusor, vemos que no hay diferencias entre grupos por edad, pero sí que encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la ametropía, con un valor medio cercano a la emetropía en el Grupo 1 ( $-0,04 \pm 1,55 \text{ D}$ ) y con una mínima refracción negativa, en el Grupo 2 ( $-1,91 \pm 2,01 \text{ D}$ ). También fueron estadísticamente significativas las diferencias en la LA y la profundidad de cámara anterior, siendo los valores superiores en el Grupo 2. Los datos aparecen recogidos en la *Tabla 28*.



**Tabla 28.** Características de los Grupos 1 y 2 en los que se subdividió la población sana en la que se valoraron las diferencias coroides (Grupo 1: LA<23,56 mm; Grupo 2: LA≥23,56 mm).

	Grupo 1 (n=75) LA < 23,56mm	Grupo 2 (n=75) LA ≥ 23,56mm	p
Edad (años)	34,10 ± 11,58 [21-68]	32,60 ± 10,31 [21-68]	0,962
Ametropía (D)	-0,04 ± 1,55 [-4,00/+4,50]	-1,91 ± 2,01 [-8,25/+1,75]	<0,001
Profundidad de CA (mm)	3,21 ± 0,33 [2,59-3,72]	3,51 ± 0,32 [2,89-4,07]	0,038
LA (mm)	22,71 ± 0,60 [20,66-23,55]	24,45 ± 0,79 [23,56-26,30]	<0,001

Las diferencias que alcanzaron significación estadística se muestran en rojo. Los valores de edad se expresan en años, el defecto de refracción en dioptrías, la profundidad de cámara anterior y longitud axial en mm. CA, cámara anterior; LA, longitud axial.

De los resultados obtenidos al dividir la población en función de la LA, vemos que la medición manual con el SD-OCT Spectralis de la coroides, tanto del volumen como del espesor en todas las áreas de la rejilla del ETDRS sigue siendo significativamente superior a la obtenida de modo automático con el SS-OCT DRI Triton, pero esta vez las diferencias no se mantienen en todos los cuadrantes. En el Grupo 1 con una LA <23,56 mm, hubo diferencias estadísticamente significativas en todos los cuadrantes exceptuándose el cuadrante N2. En cuanto al Grupo 2 de LA ≥ 23,56 mm donde encontramos un valor medio de ametropía miope (-1,91 D), observamos diferencias significativas en 5 de los 9 cuadrantes del ETDRS (los superiores y nasales de los dos anillos, S1, S2, N1, N2 y el inferior externo I2), mientras que no se encontraron diferencias entre las medidas realizadas con los dos aparatos ni en el volumen ni en la zona central, ni en los dos cuadrantes temporales (T1, T2) ni en I1. Los datos se muestran en la *Tabla 29*.

**Tabla 29.** Valores coroides del espesor en las distintas áreas del ETDRS, obtenidas con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton, y valores de significación de los Grupos 1 y 2 en los que se subdividió la población sana en la que se valoraron las diferencias coroides (Grupo 1: LA <23,56 mm (n=75); Grupo 2: LA ≥23,56 mm (n=75)).

	Grupo 1 LA <23,56 mm (n=75)			Spectralis - Triton	Grupo 2 LA ≥23,56 mm (n=75)			Spectralis - Triton
	Triton (n=75)	Spectralis (n=75)	p		Triton (n=75)	Spectralis (n=75)	p	
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>								
Central R1	325,26 ± 73,37 [188,89-492,05]	364,00 ± 79,65 [214,00-573,00]	0,007	38,74	290,07 ± 67,05 [143,01-490,05]	314,76 ± 76,27 [170-470]	0,076	24,69
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>								
Superior S1	316,25 ± 68,60 [166,58-457,20]	364,66 ± 76,90 [227,00-567,00]	<0,001	48,41	284,96 ± 71,83 [152,67-481,35]	314,04 ± 77,12 [165-475]	0,023	29,08
Temporal T1	320,87 ± 64,98 [193,12-466,31]	355,25 ± 72,79 [229,00-557,00]	0,010	34,38	293,32 ± 67,48 [147,06-470,93]	316,13 ± 71,37 [171-473]	0,073	22,80
Inferior I1	327,46 ± 72,16 [192,30-477,19]	358,44 ± 72,63 [216,00-557,00]	0,020	30,98	287,88 ± 64,18 [129,04-429,79]	311,15 ± 72,43 [149-444]	0,066	23,27
Nasal N1	303,25 ± 72,53 [154,70-468,45]	341,85 ± 80,04 [188,00-562,00]	0,013	38,60	258,81 ± 63,21 [115,78-432,13]	285,56 ± 70,70 [145-428]	0,031	26,75
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>								
Superior S2	317,32 ± 67,33 [192,11-477,20]	353,55 ± 76,18 [219,00-552,00]	0,016	36,23	283,60 ± 70,38 [155,06-434,52]	310,93 ± 72,73 [178-462]	0,032	27,32
Temporal T2	298,16 ± 59,13 [152,99-411,84]	324,31 ± 68,40 [187,00-548,00]	0,038	26,15	281,57 ± 61,14 [141,78-425,45]	300,97 ± 61,53 [182-441]	0,063	19,40
Inferior I2	310,91 ± 69,50 [151,69-486,64]	337,24 ± 78,29 [178,00-568,00]	0,044	26,33	272,39 ± 61,34 [109,90-400,00]	296,77 ± 67,26 [137-439]	0,040	24,38
Nasal N2	249,51 ± 70,46 [102,87-409,92]	274,80 ± 74,98 [115,00-502,00]	0,064	25,30	200,32 ± 55,42 [84,56-312,72]	224,54 ± 57,36 [118-327]	0,020	24,21
Volumen	8,47 ± 1,76 [4,76-12,62]	22,71 ± 0,60 [20,66-23,55]	0,027	0,86	7,58 ± 1,58 [3,58-10,91]	8,15 ± 1,75 [4,48-11,30]	0,102	0,57

En rojo se muestran las diferencias que alcanzaron significación estadística. Los valores de volumen se muestran en mm<sup>3</sup> y los de espesor en µm y se presentan como media ± desviación estándar y los rangos aparecen entre paréntesis. También se muestra la diferencia de espesor y volumen entre SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton para cada cuadrante. S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.

De los resultados obtenidos vemos que la medición manual con el SD-OCT Spectralis de la coroides, tanto del volumen como del espesor en todas las áreas de la rejilla del ETDRS es significativamente superior a la obtenida de modo automático con el SS-OCT DRI Triton, y estas diferencias no desaparecen al dividir a los individuos en dependencia del volumen coroides y prácticamente se mantienen en todas las áreas al dividir a los sujetos en dependencia de su LA, exceptuando el volumen total, espesor coroides subfoveal, los cuadrantes temporales (T1 y T2) e I2 de los sujetos con LA más alta. y el cuadrante nasal perifoveal (N2) en las LA más bajas. Estas diferencias entre los resultados de ambos tomógrafos las tendremos en cuenta al valorar nuevamente los valores coroides en nuestros enfermos con DM1, pero utilizando únicamente el grupo control de edades similares y sin defectos de refracción, que son los dos motivos que pueden influir más en el espesor coroides.

## 8.2.2. Coroides en pacientes diabéticos

### 8.2.2.1. Características descriptivas de la población

Una vez demostradas y establecidas las diferencias existentes entre los dos aparatos, volvemos a retomar nuestra población a estudio. Se analizaron 90 ojos de 90 pacientes con DM1 y 60 ojos de 60 sujetos sanos que formaban el grupo de pacientes DM1 y el grupo control respectivamente. Ambos grupos tenían edades medias similares y no hubo diferencias entre ellos (p=0,361), al igual que no existían diferencias estadísticamente significativas en sus LA

( $p=0,908$ ), profundidad de cámara anterior ( $p=0,999$ ) y ni en sus defectos de refracción ( $p=0,394$ ), con los sujetos comprendidos en los límites refractivos reflejados en los criterios de inclusión. Estos valores se muestran en la *Tabla 30*.

**Tabla 30.** Características descriptivas del grupo DM1 y el grupo control. No se encontraron diferencias significativas entre grupos en ninguno de los parámetros analizados.

	Grupo DM1 (n=90)	Grupo control (n=60)	p
Edad (años)	41,52 ± 13,05 [22-65]	42,41 ± 13,56 [26-68]	0,361
Ametropía (D)	-1,03 ± 2,23 [-5,00/+3,25]	-0,76 ± 2,68 [-5,00/+5,00]	0,394
Profundidad de CA (mm)	3,19 ± 0,51 [2,38-4,10]	3,29 ± 0,33 [2,59-4,00]	0,999
LA (mm)	23,71 ± 2,73 [21,84-26,51]	23,51 ± 1,15 [21,78-26,00]	0,908

CA, cámara anterior; LA, longitud axial.

### 8.2.2.2. Evaluación estructural

Para ello se evaluó el espesor en todos los cuadrantes y el volumen total en los dos grupos a estudio y con los dos sistemas de OCT. Después se analizó si había diferencias estadísticamente significativas entre el mismo grupo comparando las mediciones de ambos aparatos.

Con el SD-OCT Spectralis obtuvimos diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,05$ ) entre el grupo de pacientes DM1 y el grupo control en todos los cuadrantes del ETDRS y en el volumen ( $8,82 \pm 2,09 \text{ mm}^3$  en los diabéticos vs  $8,12 \pm 1,92 \text{ mm}^3$  en los controles con  $p=0,003$ ), excepto en el perifoveal temporal (T2:  $302,07 \pm 71,46 \mu\text{m}$  en el grupo DM1 vs  $287,75 \pm 60,22 \mu\text{m}$  en el grupo control y con  $p=0,107$ ). Vemos que en todos los cuadrantes la media de espesor coroidal fue mayor en los diabéticos; lo mismo pasa con el volumen coroidal total (*Tabla 31*).

Con el SS-OCT DRI Triton, obtenemos diferencias estadísticamente significativas en el cuadrante central (R1:  $301,30 \pm 64,55 \mu\text{m}$  vs  $282,32 \pm 74,26 \mu\text{m}$  en diabéticos vs controles respectivamente con  $p=0,025$ ) y en los cuadrantes verticales, tanto perifoveales (S2:  $297,05 \pm 69,55 \mu\text{m}$  vs  $278,77 \pm 79,90 \mu\text{m}$  en diabéticos vs controles respectivamente con  $p=0,040$  e I2:  $272,65 \pm 73,86 \mu\text{m}$  vs  $263,54 \pm 75,29 \mu\text{m}$  en diabéticos vs controles respectivamente con  $p=0,036$ ) como parafoveales (S1:  $283,18 \pm 68,26 \mu\text{m}$  vs  $255,81 \pm 76,83 \mu\text{m}$  en diabéticos vs controles respectivamente con  $p=0,014$  e I1:  $225,23 \pm 63,27 \mu\text{m}$  vs  $202,09 \pm 72,93 \mu\text{m}$  en diabéticos vs controles respectivamente con  $p=0,016$ ). Sin embargo, no encontramos diferencias con significación estadística en los cuadrantes horizontales, ni en el volumen ( $p>0,05$ ). Los resultados fueron en el mismo sentido que con el SD-OCT Spectralis, siendo el espesor y el volumen coroides de los diabéticos mayor a las medias del grupo control (*Tabla 31*).

**Tabla 31.** Espesores coroides por cuadrantes del ETDRS en  $\mu\text{m}$  (desde la MB hasta el límite con esclera) con el SD-OCT Spectralis y el SS-OCT DRI Triton en el grupo de diabéticos y en el grupo control.

	SD-OCT Spectralis		SS-OCT DRI Triton	
	DM (n=90)	CONTROL (n=60)	DM (n=90)	CONTROL (n=60)
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>				
Central R1	352,55 $\pm$ 88,20 [126-525]	317,42 $\pm$ 80,05 [170-549]	301,30 $\pm$ 64,55 [107,17-443,40]	282,32 $\pm$ 74,26 [143,01-492,05]
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>				
Superior S1	351,23 $\pm$ 85,20 [160-562]	317,32 $\pm$ 71,92 [192-567]	283,18 $\pm$ 68,26 [81,35-415,32]	255,81 $\pm$ 76,83 [115,78-468,45]
Temporal T1	337,60 $\pm$ 80,46 [145-484]	315,59 $\pm$ 71,85 [171-536]	272,87 $\pm$ 60,20 [106,91-463,28]	263,23 $\pm$ 59,71 [141,78-406,01]
Inferior I1	340,09 $\pm$ 88,13 [133-487]	311,12 $\pm$ 82,85 [149-557]	225,23 $\pm$ 63,27 [71,77-344,04]	202,09 $\pm$ 72,93 [84,56-409,92]
Nasal N1	329,70 $\pm$ 86,61 [109-501]	292,93 $\pm$ 83,58 [145-562]	292,06 $\pm$ 61,95 [116,55-463,76]	280,80 $\pm$ 66,03 [147,06-466,31]
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>				
Superior S2	329,64 $\pm$ 81,53 [132-490]	308,72 $\pm$ 68,00 [186-552]	297,05 $\pm$ 69,55 [105,17-424,30]	278,77 $\pm$ 79,90 [129,04-477,19]
Temporal T2	302,07 $\pm$ 71,46 [139-469]	287,75 $\pm$ 60,22 [182-497]	288,40 $\pm$ 66,21 [110,66-414,31]	273,15 $\pm$ 62,76 [155,06-454,61]
Inferior I2	311,53 $\pm$ 87,62 [106-466]	288,95 $\pm$ 79,35 [137-561]	272,65 $\pm$ 73,86 [91,53-403,04]	263,54 $\pm$ 75,29 [109,90-486,64]
Nasal N2	262,60 $\pm$ 75,21 [92-410]	232,91 $\pm$ 78,20 [115-502]	295,42 $\pm$ 64,15 [129,61-433,49]	274,11 $\pm$ 62,93 [152,67-457,2]
Volumen	8,82 $\pm$ 2,09 [3,62-12,60]	8,12 $\pm$ 1,92 [4,48-15]	7,69 $\pm$ 1,65 [2,96-11,09]	7,25 $\pm$ 1,78 [3,58-12,62]

Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores. En rojo se muestran las diferencias que alcanzaron significación estadística. El volumen está representado en  $\text{mm}^3$ . DM, diabetes mellitus; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.

En ambos grupos y con ambos equipos de OCT, la coroides era más gruesa en el área central (R1) y en las áreas parafoveales (N1, S1, T1 e I1). El grosor de la coroides disminuyó desde el R1 hacia las áreas parafoveales y desde éstas hacia las áreas perifoveales, siendo el área perifoveal nasal (N2) la más delgada con ambos dispositivos y en ambos grupos (Tabla 31). Las áreas verticales fueron más gruesas que las horizontales, siendo las áreas superiores las más gruesas de las verticales y las nasales las más delgadas de la horizontal.

**Tabla 32.** Significación estadística de las diferencias de espesor coroideo (desde la MB hasta el límite entre coroides y esclera) con el SD-OCT Spectralis y el SS-OCT DRI Triton comparando el grupo de diabéticos con el grupo control.

	Spectralis	Triton
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>		
Central R1	0,004	0,025
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>		
Superior S1	0,003	0,014
Temporal T1	0,046	0,310
Inferior I1	0,028	0,016
Nasal N1	0,001	0,097
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>		
Superior S2	0,018	0,040
Temporal T2	0,107	0,133
Inferior I2	0,016	0,036
Nasal N2	0,007	0,076
Volumen	0,003	0,135

Las diferencias significativas entre el grupo DM1 y el grupo control están en rojo. S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.

Por último, para valorar la influencia del tiempo de evolución de la DM en el las modificaciones del espesor coroideo, se subdividió a los pacientes con DM1 en dos grupos en función de los años de evolución de la enfermedad. Se cogió 24 años de evolución para la división en dos grupos por ser la media de  $24,88 \pm 8,42$  años con la enfermedad en el grupo de DM1. El Grupo 1 quedó constituido por 46 pacientes con menos de 24 años que hacía que padecían la enfermedad y el Grupo 2 por 44 pacientes con  $\geq 24$  años de evolución.

En este caso sí que se encontraron diferencias significativas de edad entre ambos grupos, algo esperado dado que los DM1 con mayor evolución de la enfermedad es lógico que se trate de una población de edad más avanzada ( $35,65 \pm 12,87$  años en el Grupo 1 de  $< 24$  años de evolución vs  $45,59 \pm 9,96$  años en el Grupo 2 con  $\geq 24$  años de evolución;  $p < 0,001$ ), pero no hubo diferencias en cuanto a la ametropía, profundidad de cámara anterior ni LA (Tabla 33). Al analizar los resultados del grupo de DM1 en función de los años de evolución de la enfermedad con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton por separado, se observa que con el primero se obtienen diferencias significativas en 3 cuadrantes verticales del ETDRS, los dos inferiores y el superior perifoveal (I1:  $p = 0,031$ , I2:  $p = 0,036$ , y S2:  $p = 0,044$ ) y con el segundo sólo se encontraron diferencias en los dos cuadrantes verticales perifoveales (S2:  $p = 0,016$  e I2:  $p = 0,045$ ). Con SD-OCT Spectralis 7 de los 9 cuadrantes y el volumen presentaban valores coroideos inferiores en el grupo de mayor evolución, lo que se mantiene con el SS-OCT DRI Triton en el que se dan estos espesores más delgados en otros 7 de los 9 cuadrantes, además del volumen (Tabla 34).

**Tabla 33.** Características descriptivas del Grupo de DM1 subdividido en dos grupos: menos de 24 años y más o igual a 24 años de evolución de la enfermedad DM1.

	Grupo DM1 <24 años (n=46)	Grupo DM1 ≥24 años (n=44)	p
Edad (años)	35,65 ± 12,87 [22-63]	45,59 ± 9,96 [32-65]	<0,001
Ametropía (D)	-1,27 ± 2,38 [-5,00/+3,25]	-0,78 ± 2,08 [-5,00/+3,25]	0,387
Profundidad de CA (mm)	3,20 ± 0,31 [2,59-3,72]	3,18 ± 0,44 [2,38-4,10]	0,225
LA (mm)	23,63 ± 1,25 [21,84-26,51]	23,78 ± 1,00 [22,24-26,71]	0,070

Los valores en los que se encontraron diferencias significativas están en rojo. CA, cámara anterior; LA, longitud axial.

**Tabla 34.** Espesores coroides por cuadrantes del ETDRS en  $\mu\text{m}$  (desde la MB hasta el límite coroido-escleral) valorados con el SD-OCT Spectralis y el SS-OCT DRI Triton en el grupo de pacientes diabéticos subdividido en dos grupos: menos de 24 años y más o igual a 24 años de evolución de la enfermedad DM1.

Años evolución DM	SD-OCT SPECTRALIS			SS-OCT DRI TRITON		
	<24 (n=46)	≥24 (n=44)	p	<24 (n=46)	≥24 (n=44)	p
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>						
Central R1	359,87 ± 83,43 [126-525]	344,91 ± 77,59 [158-485]	0,304	308,67 ± 71,58 [107,17-443,40]	293,59 ± 56,07 [139,10-397,35]	0,152
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>						
Superior S1	346,39 ± 77,73 [160-522]	356,30 ± 77,34 [168-500]	0,783	285,93 ± 75,76 [81,35-415,32]	280,31 ± 60,17 [123,97-374,02]	0,692
Temporal T1	347,47 ± 73,55 [145-484]	327,27 ± 71,09 [156-481]	0,238	280,07 ± 61,93 [115,20-463,28]	265,34 ± 58,08 [106,91-342,31]	0,434
Inferior I1	354,93 ± 82,00 [136-487]	324,57 ± 77,96 [133-485]	0,031	224,40 ± 66,39 [73,44-344,04]	226,10 ± 60,59 [71,77-326,64]	0,881
Nasal N1	333,54 ± 85,37 [109-507]	325,68 ± 74,44 [137-452]	0,557	299,75 ± 68,46 [116,55-463,76]	284,04 ± 53,95 [125,83-367,94]	0,178
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>						
Superior S2	323,52 ± 77,85 [158-490]	336,05 ± 70,62 [132-465]	0,044	310,51 ± 71,24 [105,17-424,30]	282,98 ± 65,60 [121,24-398,88]	0,016
Temporal T2	313,13 ± 64,14 [139-469]	290,52 ± 63,38 [140-433]	0,166	279,68 ± 68,15 [132,03-414,31]	297,51 ± 63,62 [110,66-412,02]	0,063
Inferior I2	330,56 ± 82,35 [126-466]	291,64 ± 77,12 [106-436]	0,036	285,04 ± 72,33 [91,53-371,42]	259,70 ± 74,04 [93,75-403,40]	0,045
Nasal N2	263,61 ± 72,50 [100-378]	261,55 ± 68,92 [92-410]	0,981	296,36 ± 70,69 [129,61-433,49]	294,43 ± 57,31 [145,27-389,12]	0,977
Volumen	9,03 ± 81,95 [3,89-12,58]]	8,64 ± 1,78 [3,62-12,60]]	0,708	7,78 ± 1,74 [3,02-11,09]]	7,58 ± 1,56 [2,96-9,94]]	0,523

Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores. Los valores en los que se encontraron diferencias significativas están en rojo. El volumen está representado en  $\text{mm}^3$ . DM, diabetes mellitus; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.

### 8.3. Estudio 3: Valoración de la neurodegeneración

#### 8.3.1. Características descriptivas de la población

En esta parte del estudio se compararon los resultados evolutivos de la población de diabéticos y sanos, además los valores retinianos maculares obtenidos en 2009 y 2017. Se valoraron los espesores de las distintas capas de la retina y el valor de las CRI de pacientes DM1 sin RD comparándolas con un grupo de sujetos control después de 8 años de seguimiento de ambos grupos poblacionales.

De los 122 ojos de los 122 pacientes con DM1 estudiados en 2009 con SD-OCT Spectralis, 32 pacientes no completaron el estudio en 2017. 4 de ellos habían muerto por causas ajenas a la DM1, 16 desarrollaron cambios retinianos antes de 2017 y 12 no continuaron con el estudio (pérdidas de seguimiento). Finalmente se analizaron 90 ojos de 90 pacientes con DM1.

La dificultad para la reevaluación del grupo control fue superior que la del grupo de DM1, ya que muchos habían cambiado de lugar de residencia o no pudieron ser localizados, mientras que la mayoría de los DM1 seguían siendo controlados en los Servicios de Endocrinología salvo los comentados como pérdidas de seguimiento o fallecimiento. Al final, se consiguió reevaluar 60 ojos de 60 sujetos sanos en 2017 de los 122 que formaron parte del grupo control en el 2009.

### 8.3.2. Variables clínicas

#### 8.3.2.1. Duración de la enfermedad y control metabólico

La media de años de evolución de la enfermedad de los pacientes DM1 en la última exploración realizada en 2017 fue de  $24,88 \pm 8,42$  años, con un rango de 12 a 40 años de evolución. La media de HbA1c era de  $7,73 \pm 1,22\%$  en 2009 y  $7,76 \pm 1,06\%$  en su último control previo al examen oftalmológico del 2017. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en los niveles de HbA1c, de glucemia, colesterol, HDL ni LDL entre los valores de la analítica de 2009 y los recogidos en 2017. Las variables analíticas quedan recogidas en la *Tabla 35*.

**Tabla 35.** Significación estadística y características endocrinológicas de los sujetos diabéticos de la duración y control metabólico de la enfermedad, en el 2009 y en el 2017.

Pacientes DM1 (n=90)	Media $\pm$ DS en 2009	Media $\pm$ DS en 2017	p
Duración de la diabetes (años)	$16,88 \pm 8,42$	$24,88 \pm 8,42$	
Edad al diagnóstico (años)	$16,55 \pm 12,05$		
Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) (%)	$7,73 \pm 1,22$	$7,76 \pm 1,06$	0,684
Glucemia (mg/dL)	$176,35 \pm 75,82$	$177,00 \pm 90,53$	0,955
Colesterol (mg/dL)	$167,53 \pm 26,40$	$168,62 \pm 27,56$	0,875
HDL (mg/dL)	$56,23 \pm 26,05$	$58,06 \pm 13,69$	0,723
LDL (mg/dL)	$103,31 \pm 22,59$	$101,65 \pm 24,36$	0,800

DS, Desviación estándar.

### 8.3.3. Evaluación estructural

El estudio estructural comparativo de los espesores de las diferentes capas retinianas en 2009 y en 2017 se llevó a cabo con el SD-OCT Spectralis y su protocolo macular, ya que es el aparato con el que se realizaron las medidas en 2009; las medidas del 2017 se realizaron sobre las referencias tomadas con el sistema Tru-Track. El desarrollo del programa informático del aparato ha permitido la valoración de las distintas capas retinianas, algo que no era accesible en el 2009.

En 2009, el espesor retiniano total fue más elevado en el grupo de pacientes DM1 que en el grupo control; hubo diferencias significativas en todos los cuadrantes del ETDRS ( $p < 0,05$ ), excluyendo el cuadrante nasal parafoveal (N1:  $p = 0,056$ ). (248) Dividiendo la retina en CIR y en CER, vemos que estas diferencias fueron debidas principalmente al espesor mayor de las CIR del grupo DM1 encontrando significación estadística ( $< 0,05$ ) en todos los cuadrantes excepto en los perifoveales horizontales (T2:  $p = 0,053$  y N2:  $p = 0,369$ ), mientras que no se encontraron diferencias en los cuadrantes de las CER salvo en el cuadrante I2 ( $p = 0,044$ ) (Tabla 36).

En 2017, las únicas áreas en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo DM1 fueron en el área de la retina central (R1:  $p = 0,030$ ) y en las áreas perifoveales verticales (S2:  $p = 0,004$  e I2:  $p = 0,009$ ). Estas diferencias también fueron nuevamente debidas a los valores de las CIR (R1:  $p = 0,030$ ; S2:  $p = 0,010$  e I2:  $p = 0,005$ ), mientras que en las CER no se encontraron diferencias en ningún cuadrante del ETDRS (Tabla 36).

**Tabla 36.** Significación estadística de las diferencias de espesor retiniano total, espesor de las CIR (desde la MLI hasta la MLE) y espesor de las CER (desde la MLE hasta la MB) en el grupo de diabéticos y en el grupo control, comparándolos entre los dos tiempos del estudio (2009 y 2017) y valoradas con el SD-OCT Spectralis.

	DM versus CONTROL en 2009			DM versus CONTROL en 2017		
	Retina Total	CIR (MLI-MLE)	CER (MLE-MB)	Retina Total	CIR (MLI-MLE)	CER (MLE-MB)
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>						
Central R1	0,005	0,046	0,884	0,030	0,030	0,143
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>						
Superior S1	0,024	0,045	0,423	0,269	0,236	0,660
Temporal T1	0,013	0,002	0,976	0,068	0,060	0,561
Inferior I1	0,009	0,016	0,766	0,276	0,250	0,977
Nasal N1	0,056	0,033	0,649	0,213	0,109	0,947
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>						
Superior S2	0,006	0,035	0,363	0,004	0,010	0,939
Temporal T2	0,027	0,053	0,460	0,259	0,070	0,989
Inferior I2	0,001	0,003	0,044	0,009	0,005	0,051
Nasal N2	0,238	0,369	0,090	0,440	0,633	0,178

Las diferencias significativas entre el grupo DM1 y el grupo control aparecen en rojo. Estas diferencias fueron encontradas principalmente en las capas internas de la retina. MLI, membrana limitante interna; MLE, membrana limitante externa; MB, membrana de Bruch; CIR, capas internas de la retina; CER, capas externas de la retina; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.

La Tabla 37 muestra los valores de espesor retiniano con el SD-OCT Spectralis. El valor del espesor subfoveal retiniano (R1) medio permaneció similar durante el período de seguimiento de 8 años. Los valores para el grupo control y diabético de R1 fueron  $277,63 \pm 17,96 \mu\text{m}$  frente a  $286,60 \pm 23,90 \mu\text{m}$  en 2009, y  $279,28 \pm 16,36 \mu\text{m}$  frente a  $288,28 \pm 28,59 \mu\text{m}$  en 2017, respectivamente, siendo, como hemos visto, los valores del grupo DM1 superiores a los del grupo control en los dos tiempos estudiados. En los pacientes DM1, hubo una reducción significativa en el espesor total de la retina en todas las áreas del ETDRS excluyendo el área temporal externa (T2:  $289,78 \pm 14,88 \mu\text{m}$  en 2009 vs  $288,74 \pm 16,99 \mu\text{m}$  en 2017 ( $p = 0,124$ )) y el ya



comentado espesor central subfoveal (R1); el grupo control mostró una disminución de espesor solo en las áreas inferiores (I1:  $343,22 \pm 14,35 \mu\text{m}$  en 2009 vs  $341,87 \pm 15,10 \mu\text{m}$  en 2017,  $p=0,043$  e I2:  $395,33 \pm 14,72 \mu\text{m}$  en 2009 vs  $291,37 \pm 14,81 \mu\text{m}$  en 2017,  $p<0,001$ ).

**Tabla 37.** Valores medios del espesor retiniano total en todas las áreas del ETDRS evaluadas y comparación estadística de los resultados por grupo entre años de exploración (2009 vs 2017), medidas con SD-OCT Spectralis.

Espesor macular total	Retina Total 2009		Retina Total 2017		p	
	DM	CONTROL	DM	CONTROL	DM	CONTROL
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>						
Centro R1	286,60 ± 23,90 [248-364]	277,63 ± 17,69 [226-302]	288,28 ± 28,59 [237-398]	279,28 ± 16,36 [234-305]	0,198	0,248
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>						
Superior S1	352,62 ± 18,06 [291-384]	347,77 ± 15,07 [316-377]	349,39 ± 21,16 [287-407]	347,35 ± 15,28 [311-379]	<0,001	0,401
Temporal T1	338,14 ± 16,65 [293-370]	330,70 ± 13,80 [302-366]	335,49 ± 20,13 [289-396]	330,67 ± 13,99 [290-360]	0,006	0,556
Inferior I1	351,01 ± 23,23 [287-487]	343,22 ± 14,35 [319-374]	347,28 ± 25,98 [286-465]	341,87 ± 15,10 [313-377]	<0,001	0,043
Nasal N1	355,77 ± 19,28 [281-392]	349,95 ± 15,28 [321-383]	353,76 ± 25,05 [279-465]	349,90 ± 15,07 [323-382]	<0,001	0,531
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>						
Superior S2	315,27 ± 18,61 [251-361]	307,80 ± 15,05 [274-334]	313,91 ± 20,65 [247-391]	306,57 ± 16,07 [272-342]	0,004	0,118
Temporal T2	289,78 ± 14,88 [243-331]	284,20 ± 13,96 [249-311]	288,74 ± 16,99 [243-346]	285,08 ± 15,05 [246-320]	0,124	0,156
Inferior I2	306,32 ± 16,01 [257-354]	395,33 ± 14,72 [265-320]	300,76 ± 22,68 [258-443]	291,37 ± 14,81 [261-315]	<0,001	<0,001
Nasal N2	327,54 ± 19,11 [267-393]	322,57 ± 15,07 [293-355]	326,63 ± 23,27 [265-421]	321,93 ± 16,31 [289-359]	<0,001	0,249

Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores. Las diferencias estadísticamente significativas se hallaban en todas las áreas descritas con  $p<0,05$ , mostradas en rojo. DM, diabetes mellitus; DS, desviación estándar. S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.

Estudiando nuevamente a qué capas de la retina afectaban estos cambios, vimos que la pérdida de espesor se debió principalmente al adelgazamiento de las CRI, las cuales se redujeron de modo significativo en todas las áreas del ETDRS en los pacientes DM1 excluyendo las dos áreas comentadas donde no se habían modificado los espesores, el cuadrante central (R1:  $198,32 \pm 23,01 \mu\text{m}$  en 2009 vs  $199,59 \pm 28,35 \mu\text{m}$  en 2017 con  $p=0,513$ ) y el temporal externo (T2:  $210,17 \pm 14,44 \mu\text{m}$  en 2009 y  $210,17 \pm 16,47 \mu\text{m}$  en 2017 con  $p=0,242$ ). El grupo control no mostró cambios en el espesor de las CIR, excepto los cuadrantes verticales exteriores (S2:  $228,57 \pm 14,36 \mu\text{m}$  en 2009 vs  $226,10 \pm 15,64 \mu\text{m}$  en 2017  $\mu\text{m}$ ,  $p=0,030$  e I2:  $217,36 \pm 13,66 \mu\text{m}$  en 2009 vs  $213,47 \pm 13,52 \mu\text{m}$  en 2017,  $p=0,003$ ) (Tabla 38).

**Tabla 38.** Valores medios de los espesores de las CIR (desde la MLI hasta la MLE) medidas con SD-OCT Spectralis, en todos los cuadrantes evaluados y comparación estadística de los resultados por grupo y año de exploración.

Espesor Macular Total	CIR (MLI-MLE) 2009		CIR (MLI-MLE) 2017		p	
	DM	CONTROL	DM	CONTROL	DM	CONTROL
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>						
Centro R1	198,32 ± 23,01 [160-278]	189,10 ± 17,55 [140-218]	199,59 ± 28,35 [155-314]	189,53 ± 15,80 [148-218]	0,513	0,580
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>						
Superior S1	271,18 ± 17,58 [210-301]	266,38 ± 14,15 [236-298]	267,34 ± 20,25 [211-325]	264,50 ± 14,35 [231-294]	<0,001	0,090
Temporal T1	256,34 ± 16,16 [212-288]	248,71 ± 12,14 [223-272]	253,94 ± 19,16 [211-315]	248,36 ± 12,70 [210-272]	0,005	0,464
Inferior I1	270,15 ± 23,11 [209-406]	262,40 ± 12,99 [238-290]	266,61 ± 25,78 [210-388]	260,90 ± 14,16 [232-294]	<0,001	0,145
Nasal N1	273,34 ± 18,38 [201-306]	267,19 ± 13,98 [239-301]	270,58 ± 24,09 [202-381]	265,71 ± 13,93 [240-299]	<0,001	0,273
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>						
Superior S2	235,30 ± 18,37 [173-280]	228,57 ± 14,36 [195-256]	233,60 ± 19,97 [175-308]	226,10 ± 15,64 [192-261]	0,003	0,030
Temporal T2	210,17 ± 14,44 [167-249]	205,83 ± 13,82 [170-234]	210,17 ± 16,47 [171-267]	206,48 ± 14,27 [168-240]	0,242	0,567
Inferior I2	227,21 ± 16,07 [186-275]	217,36 ± 13,66 [186-241]	222,86 ± 22,40 [187-366]	213,47 ± 13,52 [183-237]	<0,001	0,003
Nasal N2	247,90 ± 18,35 [192-312]	243,71 ± 15,07 [212-278]	246,73 ± 22,91 [192-341]	241,88 ± 15,85 [210-278]	<0,001	0,232

Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores. Las diferencias estadísticamente significativas se hallaban en todas las áreas descritas con  $p < 0,05$ , mostradas en rojo. DM, Diabetes Mellitus; CIR, capas internas de la retina; MLI, membrana limitante interna; MLE, membrana limitante externa. S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm. DS, desviación estándar.

Los espesores de las CER (que comprende la parte de la retina limitada desde la MLE hasta el EPR) se conservaron sin modificaciones en los cuadrantes del ETDRS en ambos grupos durante los 8 años de seguimiento, es decir, no hubo cambios en el espesor de las CER excepto en el cuadrante parafoveal superior (S1:  $81,31 \pm 2,39 \mu\text{m}$  en 2009 vs  $82,40 \pm 2,49 \mu\text{m}$  en 2017 con  $p=0,002$ ) en los controles y en el cuadrante perifoveal temporal (T2:  $79,23 \pm 2,33 \mu\text{m}$  en 2009 vs  $78,61 \pm 2,56 \mu\text{m}$  en 2017,  $p=0,010$ ) en el grupo DM1 (Tabla 39).

**Tabla 39.** Valores medios de los espesores de las CER (desde la MLE hasta la MB) medidos con el SD-OCT Spectralis en todos los cuadrantes evaluados y comparación estadística de los resultados por grupo y año de exploración.

Espesor Macular Total	CER (MLE-MB) 2009		CER (MLE-MB) 2017		p	
	DM	CONTROL	DM	CONTROL	DM	CONTROL
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>						
Centro R1	88,22 ± 3,14 [80-99]	88,81 ± 3,98 [81-97]	88,68 ± 3,98 [80-102]	89,22 ± 3,61 [81-97]	0,233	0,328
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>						
Superior S1	81,48 ± 2,57 [74-86]	<b>81,31 ± 2,39</b> <b>[77-87]</b>	82,09 ± 3,26 [75-93]	<b>82,40 ± 2,49</b> <b>[75-87]</b>	0,063	<b>0,002</b>
Temporal T1	81,61 ± 2,37 [76-86]	81,43 ± 2,80 [75-88]	81,64 ± 2,91 [75-93]	82,05 ± 2,89 [76-89]	0,713	0,082
Inferior I1	80,88 ± 2,48 [75-90]	80,34 ± 2,23 [75-86]	80,71 ± 3,12 [74-93]	80,76 ± 2,51 [73-87]	0,319	0,077
Nasal N1	82,58 ± 2,66 [75-88]	82,57 ± 2,59 [77-91]	83,14 ± 3,04 [76-95]	83,19 ± 2,52 [77-90]	0,107	0,058
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>						
Superior S2	80,10 ± 2,38 [73-85]	79,47 ± 1,93 [75-84]	80,20 ± 2,79 [72-89]	79,95 ± 1,96 [74-84]	0,645	0,096
Temporal T2	<b>79,23 ± 2,33</b> <b>[73-84]</b>	78,62 ± 2,10 [73-83]	<b>78,61 ± 2,56</b> <b>[73-86]</b>	78,69 ± 2,15 [74-84]	<b>0,010</b>	0,789
Inferior I2	78,81 ± 2,40 [71-86]	78,03 ± 2,14 [74-85]	78,55 ± 2,72 [71-89]	77,74 ± 2,04 [74-83]	0,259	0,497
Nasal N2	80,11 ± 2,56 [74-87]	79,12 ± 2,19 [74-84]	79,92 ± 2,46 [73-89]	79,76 ± 2,79 [75-94]	0,424	0,143

Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores. Las diferencias estadísticamente significativas se hallaban en todas las áreas descritas con  $p < 0,05$ , mostradas en rojo. DM, Diabetes Mellitus; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm. DS, desviación estándar.

Evaluando de modo individual cada una de las capas de la retina, vemos que globalmente, la disminución de grosor se observó en tanto en la CCG y sus fibras (CFNR) como en la CNI (Tablas 40, 41 y 42).

**Tabla 40.** Valores medios de los espesores de la CFNR (desde la MLI hasta la CFNR) en todos los cuadrantes evaluados con SD-OCT Spectralis y comparación estadística de los resultados por grupo y año de exploración.

Espesor Macular Total	CFNR (MLI-CFNR) 2009		CFNR (MLI-CFNR) 2017		p	
	DM	CONTROL	DM	CONTROL	DM	CONTROL
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>						
Centro R1	13,28 ± 2,38 [10-28]	12,75 ± 1,67 [8-16]	13,69 ± 2,84 [9-30]	13,48 ± 5,87 [9-56]	0,038	0,974
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>						
Superior S1	24,39 ± 3,08 [17-34]	23,77 ± 2,29 [19-31]	24,71 ± 4,28 [11-45]	24,28 ± 2,30 [18-29]	0,397	0,053
Temporal T1	17,07 ± 1,40 [12-22]	17,03 ± 1,07 [15-20]	17,56 ± 2,92 [14-40]	17,53 ± 3,56 [15-43]	0,130	0,357
Inferior I1	26,99 ± 4,81 [17-49]	25,68 ± 2,58 [21-33]	29,63 ± 9,71 [17-59]	26,37 ± 3,38 [17-35]	0,012	0,046
Nasal N1	22,09 ± 3,27 [16-35]	53,13 ± 6,57 [42-67]	22,98 ± 7,29 [15-83]	51,18 ± 6,95 [37-69]	0,144	0,003
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>						
Superior S2	36,34 ± 5,75 [22-57]	37,05 ± 4,27 [29-49]	36,40 ± 7,66 [12-63]	38,10 ± 4,06 [31-48]	0,978	0,009
Temporal T2	18,87 ± 1,49 [16-25]	18,73 ± 1,62 [15-24]	19,52 ± 3,54 [16-47]	18,88 ± 1,90 [16-29]	0,039	0,656
Inferior I2	39,24 ± 6,62 [24-56]	40,13 ± 7,34 [26-58]	41,04 ± 9,87 [25-89]	42,33 ± 7,58 [18-60]	0,008	<0,001
Nasal N2	53,51 ± 8,86 [31-96]	21,47 ± 2,05 [18-27]	53,16 ± 9,11 [30-99]	21,25 ± 2,02 [18-26]	0,027	0,384

Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores. Las diferencias estadísticamente significativas se hallaban en todas las áreas descritas con  $p < 0,05$ , mostradas en rojo. DM, Diabetes Mellitus; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm. DS, desviación estándar.

**Tabla 41.** Valores medios de los espesores de la CCG (desde la CFNR hasta la CCG) en todos los cuadrantes evaluados con SD-OCT Spectralis y comparación estadística de los resultados por grupo y año de exploración.

Espesor Macular Total	CCG (CFNR-CCG) 2009		CCG (CFNR-CCG) 2017		p	
	DM	CONTROL	DM	CONTROL	DM	CONTROL
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>						
Centro R1	18,62 ± 6,45 [11-60]	16,25 ± 3,69 [9-24]	19,03 ± 7,89 [9-56]	16,22 ± 3,50 [10-22]	0,342	0,360
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>						
Superior S1	55,62 ± 5,47 [42-68]	53,45 ± 4,45 [44-62]	53,62 ± 5,99 [39-67]	52,67 ± 4,41 [44-61]	<0,001	0,006
Temporal T1	50,33 ± 6,18 [35-67]	47,37 ± 3,64 [41-55]	49,76 ± 7,23 [34-80]	47,17 ± 4,24 [37-55]	0,017	0,864
Inferior I1	55,10 ± 6,03 [30-67]	53,10 ± 4,19 [44-62]	53,63 ± 6,84 [33-73]	51,98 ± 5,01 [34-61]	<0,001	0,004
Nasal N1	55,63 ± 5,91 [38-68]	53,10 ± 4,22 [44-62]	53,85 ± 6,93 [35-76]	52,77 ± 4,30 [46-61]	<0,001	0,293
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>						
Superior S2	39,73 ± 4,82 [27-52]	36,73 ± 3,96 [27-45]	39,26 ± 4,76 [27-54]	35,92 ± 3,76 [26-42]	0,017	0,023
Temporal T2	37,08 ± 4,54 [27-48]	35,08 ± 4,16 [22-47]	37,78 ± 5,38 [26-57]	36,35 ± 4,54 [24-46]	0,104	0,002
Inferior I2	38,24 ± 4,23 [29-54]	34,37 ± 4,03 [20-41]	36,21 ± 4,54 [26-56]	32,62 ± 3,88 [20-41]	<0,001	<0,001
Nasal N2	40,12 ± 3,80 [30-50]	38,32 ± 4,04 [29-47]	39,98 ± 4,58 [30-54]	38,38 ± 4,08 [29-47]	0,088	0,776

Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores. Las diferencias estadísticamente significativas se hallaban en todas las áreas descritas con  $p < 0,05$ , mostradas en rojo. DM, Diabetes Mellitus; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm. DS, desviación estándar.

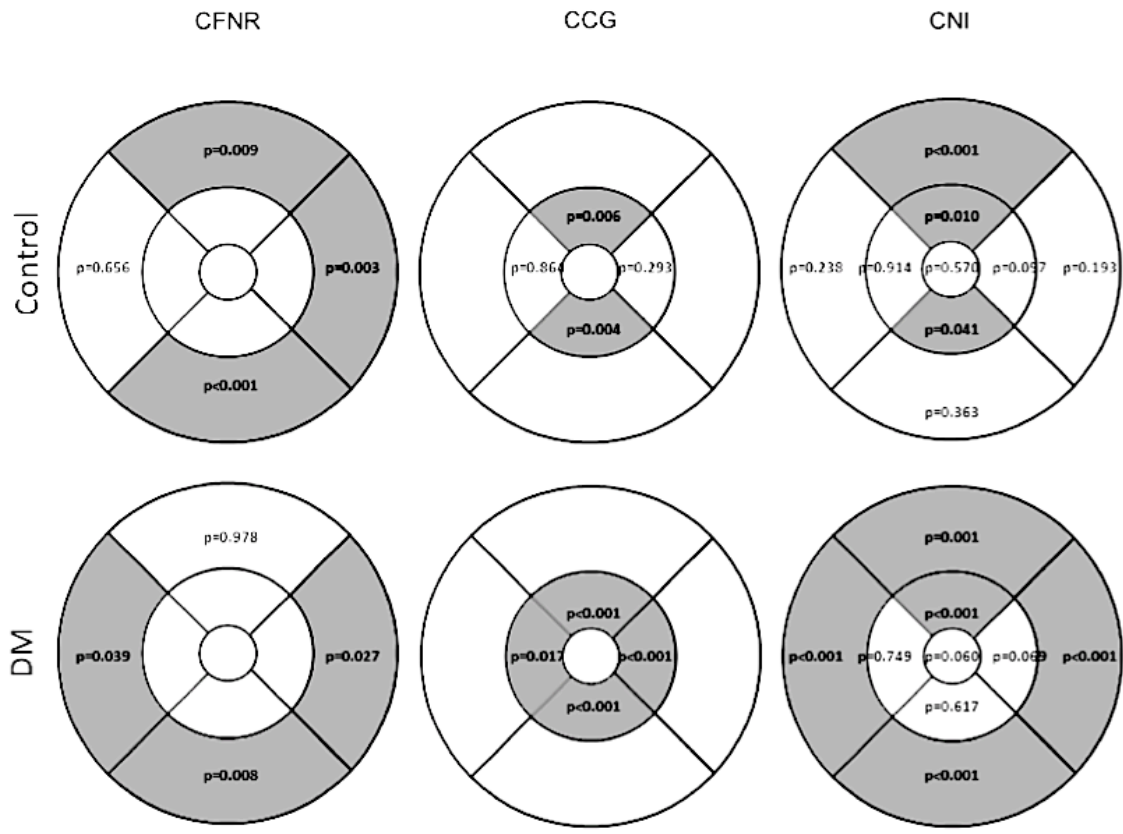
**Tabla 42.** Valores medios de los espesores de la CNI (desde la CPI hasta la CNI) en todos los cuadrantes evaluados con SD-OCT Spectralis y comparación estadística de los resultados por grupo y año de exploración.

Espesor Macular Total	CNI (CPI-CNI) 2009		CNI (CPI-CNI) 2017		P	
	DM	CONTROL	DM	CONTROL	DM	CONTROL
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>						
Centro R1	22,69 ± 6,20 [14-47]	19,59 ± 4,33 [9-28]	23,46 ± 6,54 [13-42]	19,52 ± 4,19 [11-31]	0,060	0,570
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>						
Superior S1	43,71 ± 6,09 [33-72]	40,86 ± 3,67 [133-51]	40,87 ± 4,31 [29-52]	39,59 ± 3,59 [32-47]	<0,001	0,010
Temporal T1	39,04 ± 3,83 [32-55]	36,74 ± 3,89 [30-47]	38,86 ± 4,17 [31-51]	36,88 ± 3,71 [30-47]	0,749	0,914
Inferior I1	41,06 ± 4,01 [25-51]	39,72 ± 4,27 [32-52]	40,94 ± 4,04 [33-50]	40,57 ± 3,93 [34-52]	0,617	0,041
Nasal N1	42,73 ± 4,67 [29-58]	39,93 ± 4,40 [31-55]	41,84 ± 4,32 [32-54]	40,81 ± 4,52 [32-55]	0,069	0,057
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>						
Superior S2	35,16 ± 4,05 [24-54]	33,29 ± 2,87 [24-39]	34,19 ± 3,30 [24-43]	32,22 ± 2,80 [25-38]	0,001	<0,001
Temporal T2	34,36 ± 2,91 [28-43]	33,47 ± 2,79 [26-41]	33,74 ± 2,88 [27-45]	33,21 ± 2,55 [26-38]	<0,001	0,238
Inferior I2	33,83 ± 2,84 [28-42]	31,52 ± 2,46 [23-37]	32,76 ± 3,70 [26-53]	31,38 ± 2,44 [25-37]	<0,001	0,363
Nasal N2	35,42 ± 3,25 [26-50]	35,00 ± 2,39 [29-40]	34,52 ± 2,90 [26-45]	34,76 ± 2,62 [27-40]	<0,001	0,193

Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores. Las diferencias estadísticamente significativas se hallaban en todas las áreas descritas con  $p < 0,05$ , mostradas en rojo. DM, Diabetes Mellitus; S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm. DS, desviación estándar.

Las áreas del ETDRS donde la disminución de espesor fue estadísticamente significativas entre las evaluaciones de 2009 y las de 2017 se muestran en gris en el diagrama de los 9 cuadrantes del ETDRS (*Figura 45*). En la referida *Figura 45* se recogen las modificaciones en la CFNR en las áreas perifoveales, CCG en las parafoveales y las modificaciones de la CNI en todas las áreas del ETDRS.

La pérdida tanto de la CCG como de sus axones (CFNR) fue un hecho común tanto a sujetos DM1 como en sujetos sanos (*Figura 45*). Al observar las áreas paracentrales (N1, S1, T1, I1) donde se localizan preferente los cuerpos de las células ganglionares, el grupo control presentaba una pérdida en las zonas S1 e I1, y los pacientes DM1 mostraron pérdida en todos los cuadrantes del ETRDS. Al observar las áreas perifoveales (N2, S2, T2, I2) donde se encuentran preferentemente los axones de las células ganglionares formando la CFNR, vemos que el espesor en el grupo control nuevamente muestra pérdida en las regiones I2 y S2, así como en N2, mientras que los pacientes DM1 mostraron pérdida en los cuadrantes T2, I2 y N2.



**Figura 45.** Áreas del ETDRS pertenecientes a un ojo derecho que muestran la pérdida en las diferentes capas de la retina interna, tanto en el grupo DM1 como en el control.

Las áreas donde hubo pérdida estadísticamente significativa de espesor se muestran en gris, en las áreas perifoveales para la CFNR, parafoveales para la CCG y todas las áreas para la CNI. DM, grupo de diabetes mellitus; CCG, capa de células ganglionares; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; CNI, capa nuclear interna.

En ambos grupos se calculó la pérdida de espesor en la CFNR, en la CCG y en la CNI en los anillos de 3 y 6 mm por cada año durante esos 8 años de seguimiento. En el grupo control, la pérdida media de espesor en la CCG fue de  $-0,076 \mu\text{m/año}$  en el anillo parafoveal. La pérdida de CNI en el grupo control fue de  $-0,053 \mu\text{m/año}$  en el área perifoveal y no se detectaron cambios en el área parafoveal. No se encontró pérdida de la CFNR en las áreas perifoveales durante este tiempo en el grupo control. Los pacientes DM1 perdieron  $-0,182 \mu\text{m/año}$  en la CCG del anillo parafoveal, y no mostraron pérdida de la CFNR perifoveal. La pérdida en la CNI de los pacientes DM1 fue de  $-0,111 \mu\text{m/año}$  y  $-0,126 \mu\text{m/año}$  en las áreas perifoveal y parafoveal, respectivamente. Vemos, por tanto, que tanto los sujetos sanos como los DM1 pierden retina neurosensorial con esta edad media en un tiempo de seguimiento de 8 años. La pérdida fue superior en el grupo de DM1 y discretamente superior en la CNI.

**Tabla 43.** Pérdida de espesor en  $\mu\text{m}$  por año en los anillos parafoveal de 3 mm de diámetro y perifoveal de 6 mm en la CFNR, en la CCG y en la CNI, en el grupo de pacientes DM1 y en el grupo control.

Cambio a 8 años ( $\mu\text{m}/\text{año}$ )		CFNR	CCG	CNI
Parafoveal (3 mm)	Control	0,046	-0,076	0,018
	DM	0,136	-0,182	-0,126
Perifoveal (6 mm)	Control	0,045	-0,039	-0,053
	DM	0,067	-0,061	-0,111

Los valores positivos representan engrosamiento de  $\mu\text{m}/\text{año}$ , mientras que los valores negativos adelgazamiento de  $\mu\text{m}/\text{año}$ . DM, Diabetes Mellitus; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; CCG, capa de células ganglionares y CNI, capa nuclear interna.





The background of the slide is a microscopic image of plant tissue, showing a network of cell walls and vascular bundles. A blue, semi-transparent shadow of a person's head is overlaid on the left side of the image. The word "Discusión" is written in a bold, dark blue font in the lower right quadrant, with a horizontal line underneath it.

## **Discusión**



## 9. Discusión

### 9.1. Consideraciones sobre la evaluación estructural de la retina mediante técnicas de imagen

Según datos de la OMS, la RD es responsable del 4,8% de los 37 millones de personas con ceguera en todo el mundo, lo que supone casi dos millones de pacientes ciegos por DM a nivel mundial y la causa más importante de ceguera evitable en edad laboral en la mayoría de los países desarrollados. El tratamiento disponible, basado en la evidencia, reduce el riesgo de ceguera y de pérdida importante de visión. Los estudios clínicos llevados a cabo durante más de treinta años han demostrado que un tratamiento adecuado puede reducir este riesgo en más del 90% y a ello hay que añadir el aumento progresivo del arsenal terapéutico tanto para el EMD como para la RD proliferante. (249)

Hasta un 20% de los pacientes con DM presentan algún síntoma de polineuropatía, asociada a factores de riesgo como la elevación de la glucemia, el aumento del colesterol LDL y de la PA, también el tabaquismo y consumo de alcohol, (250-252) pero los principales factores para el desarrollo de esta neuropatía son el mal control y duración de la DM y edad del paciente, provocando una importante morbilidad y mortalidad. (253)

Hasta la aparición de los diferentes sistemas de análisis por imagen en los últimos años, la evaluación estructural de la retina en las distintas patologías retinianas y neurooftalmológicas se realizaba de forma subjetiva, por lo que variaba notablemente según la experiencia y criterio del observador. Las alteraciones podían ser comprobadas mediante angiografía fluoresceínica pero se trata de una prueba cruenta limitándose su uso para la valoración retiniana previa al inicio del tratamiento, ante dudas diagnósticas y para valorar las áreas de isquemia, tanto macular como periféricas. La incorporación de nuevas técnicas de imagen en el campo de la oftalmología ha supuesto una revolución diagnóstica, ya que estos instrumentos proporcionan datos cualitativos y mediciones cuantitativas de estas estructuras, de forma más objetiva y menos sujeta a la influencia del examinador sobre los resultados, aumentando de este modo la exactitud diagnóstica, su reproducibilidad y fiabilidad.

Debe señalarse que el coste económico de estos dispositivos no es despreciable en ninguno de los casos, aunque una vez adquiridos, el gasto que supone la realización de las pruebas en los pacientes resulta mínimo al margen del personal capacitado para realizarlas y están totalmente incorporados a la práctica clínica habitual, considerándose imprescindibles en muchas patologías, tanto para el diagnóstico como para valorar la efectividad del tratamiento.

En cuanto a las complicaciones oculares de la DM, tradicionalmente consideradas y tratadas como una vasculopatía, cada vez está más extendida la hipótesis de la neurodegeneración retiniana y a nivel del sistema nervioso

central, llegando en la actualidad a la conclusión de que coexisten tanto el proceso neuropático y el vasculopático o previo o coetáneo. (53) Esto conduce a la aparición de dos teorías, por un lado las que defienden que la neurodegeneración retiniana no es más que una manifestación de la polineuropatía diabética, (254, 255) independiente de las alteraciones vasculares, y por otro, que los signos de neurodegeneración retiniana preceden a las alteraciones microvasculares, (256) aunque se desconocen los vínculos exactos entre ambos procesos. La importancia de concretar la existencia de esta neurodegeneración es evidente ya abre las puertas a una nueva orientación tanto diagnóstica como terapéutica.

Los signos funduscópicos de la RD, como microaneurismas, hemorragias y exudados, son la primera manifestación visible del daño vascular inicial producido por la DM en la retina; probablemente estén precedidas por microalteraciones vasculares o neuronales que no son detectadas a simple vista. Así, se han observado cambios en el calibre de los microvasos en sujetos sin lesiones clínicas de RD igual que modificaciones tanto en los plexos capilares retinianos como en la coriocapilar utilizando la OCTA (257-261) y alteraciones precoces en los mecanismos de regulación del flujo sanguíneo observadas con angiografía fluoresceínica. (262) Actualmente, se asume que se trata de un proceso continuo protocolizado, considerando los microaneurismas el primer signo clínico microscópico vascular de RD, (263) producidos por la pérdida de pericitos de acuerdo con Cogan, (167) junto con otros hallazgos histológicos como la pérdida celular a nivel de la pared de los capilares y las modificaciones en la membrana basal de la microvascularización, produciendo la llamada RD preclínica. (6, 264)

A través de estudios experimentales se ha llegado a una evidencia sólida de que hay cambios múltiples en la retina neurosensorial y células gliales en fases precoces de la DM más allá de las alteraciones vasculares, como son el aumento de la apoptosis de células nerviosas retinianas, sobretodo las células ganglionares, y activación de la microglía y cambios a nivel de las células de Müller y la existencia de un estado inflamatorio. (23, 192-194, 265-267)

Con las nuevas técnicas de imagen se trata de identificar cambios estructurales en humanos *in vivo* antes de la evidencia de lesiones vasculares. La OCT estructural ha sido comúnmente llamada "biopsia óptica" por proporcionar imágenes de la retina tan fiables, precisas y reproducibles. (255)

Hay varios estudios con OCT que examinan la retina neurosensorial, pero sin conseguir resultados consistentes que demuestren una reducción en las capas de la retina previa a la aparición de signos de RD, aunque un reciente meta-análisis apunta a esta tendencia (268) y otros estudios apuntan a que se pueden detectar cambios retinianos antes de que se genere alteración de la AV o del CV. (269, 270)

Las técnicas de diagnóstico por imagen mediante OCT han evolucionado mucho desde su aparición, consiguiendo un aumento de la resolución y una disminución del tiempo de adquisición de las imágenes. Los dos sistemas utilizados en este estudio constituyen la tecnología OCT más

moderna y desarrollada del mercado, con resoluciones muy superiores a la mayoría de los estudios comentados con anterioridad. Ambas técnicas de OCT de última generación son inocuas, rápidas y sencillas de manejar, y permiten una segmentación de las capas de la retina de modo reproducible. (247, 271) La segmentación retiniana permite aislar las diferentes capas de la retina para estudiarlas por separado e incrementar la sensibilidad de las mediciones realizadas, fijándonos selectivamente en las capas de interés. (272, 273) Sin embargo, hay que tener en cuenta que estamos analizando espesores muy finos, y es difícil asumir una segmentación correcta tanto automática como manual que sólo difiera en micras.

Uno de los principales objetivos del presente estudio ha sido evaluar la capacidad de estos instrumentos para detectar cambios en la retina neurosensorial de pacientes sin RD clínica.

## 9.2. Consideraciones sobre la metodología del estudio

### 9.2.1. Selección de la muestra y grupos de estudio

Los pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados en las áreas sanitarias 1, 2 y 3 de Zaragoza, y habían participado en 2009 en un estudio anterior. Los sujetos acudieron en su día remitidos desde la consulta de endocrinología para realizar el seguimiento rutinario de DM para descartar RD. Todos ellos seguían su control periódico endocrinológico y anual oftalmológico. Ninguno de ellos había desarrollado una RD preproliferante o proliferante.

Se propuso la continuación en el estudio a todos los pacientes de 2009 que podían realizar el protocolo exploratorio completo, que cumplían todos los criterios de inclusión pero ninguno de los de exclusión y que, previa explicación oral y escrita, firmaron voluntariamente el consentimiento informado. Hubo pacientes que tras todo el proceso tuvieron que ser descartados del estudio por dejar de cumplir algún criterio, haber desarrollado RD o que por distintas razones no pudieron ser explorados.

Cada enfermo se sometió al protocolo exploratorio de ambos ojos, pero se seleccionó de forma aleatoria uno de ellos para ser incluido en el estudio. En los casos en los que uno de los ojos no cumpliera los criterios de inclusión se excluyó a dicho paciente del estudio.

El grupo control fue constituido por voluntarios sanos reclutados entre el personal del hospital, familiares y estudiantes universitarios de Grado de Medicina y de Óptica y Optometría. Estaba formado por personas sin patologías sistémicas, con una exploración oftalmológica normal, y con edades y sexo pareados a los sujetos con DM1 incluidos en el estudio. Este tipo de selección del grupo de sanos entre personal procedente parcialmente ámbito sanitario puede suponer un sesgo de membresía (o de pertenencia), que es aquel que se produce cuando entre los sujetos evaluados se presentan subgrupos de sujetos que comparten algún atributo en particular, relacionado positiva o negativamente con la variable en estudio. Por ejemplo, el perfil de

hábitos y costumbres de vida del personal sanitario puede diferir sensiblemente al de la población general, de tal manera que incorporar una gran cantidad de sujetos con esta profesión en un estudio puede determinar hallazgos condicionados por este factor. (274)

La preselección de los sujetos sanos incluidos en el 2009 se llevó a cabo pareándolos por edad y sexo a los pacientes con DM1 incluidos en el estudio. No existieron diferencias de lateralidad entre los grupos ni se encontraron discrepancias estadísticamente significativas respecto a la edad. Este aspecto es importante, considerando la pérdida fisiológica a nivel neuronal que se produce en relación a la edad, así como las modificaciones a nivel del espesor coroideo y otros muchos cambios fisiológicos funcionales. (275). Sin embargo, al reexaminar a los enfermos y controles que pudieron ser localizados en el 2017, la distribución por sexos no fue pareada; sin embargo no existe una evidencia clara de que el sexo influya en las medidas retinianas o coroides, y además, como se ha comentado anteriormente, se comprobó que no había diferencias significativas entre sexo en las variables medidas del estudio (Anexo 3).

La elección de la cifra de 20 mmHg como la PIO máxima aceptada para poder ser incluido en el estudio, fue porque se trata de un punto de inflexión a partir del cual aumenta de modo importante el riesgo relativo de padecer glaucoma y por tanto de tener una pérdida de fibras nerviosas retinianas no producida por mecanismos intrínsecos de la DM1, interfiriendo claramente en la valoración de la neurodegeneración. (276-278) No hemos valorado la paquimetría previa de los enfermos que puede influir en los valores de la PIO pero al excluir enfermos sometidos a cirugías refractivas previas, en los cuales las medidas de la PIO no son fiables por el menor espesor corneal además de no conocer con certeza el defecto refractivo previo para asegurarnos que cumplía los criterios de inclusión, (279) o con cualquier tipo de anomalía detectable a nivel fundus, en especial a nivel papilar, podemos prácticamente descartar la patología relacionada con el glaucoma sólo con la medida de la PIO.

Otros criterios de inclusión elegidos, como la ausencia de un defecto de refracción importante, la necesidad de medios ópticos transparentes y una AV no inferior a 20/25 en cada ojo, van dirigidos a optimizar la realización y fiabilidad de las diferentes pruebas diagnósticas, minimizando la influencia de factores externos que pudieran alterar o artefactar los resultados. Del presente estudio se excluyeron los pacientes con enfermedad cardiocirculatoria o hematológica grave, patología neurooftalmológica, traumatismos, retinopatías, y cirugías oculares previas, con el objetivo de que las alteraciones oculares secundarias a estas patologías no supusieran un enmascaramiento para la enfermedad a la que se dirige el estudio. Por último, se decidió excluir los pacientes con opacidades cristalinas al interferir las mismas o su cirugía en las mediciones del espesor retiniano con OCT. (280-283)

### **9.2.2. Realización de las pruebas del protocolo exploratorio**

Se estableció un protocolo de estudio para recoger de forma clara y

concisa tanto los datos demográficos de cada sujeto como los resultados funcionales y estructurales. El examen oftalmológico, incluyendo biomicroscopía de polo anterior y posterior con lente de +90D, estudio de fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta y tonometría de aplanación fue llevado a cabo siempre por dos oftalmólogas (M.I. o I.P.), mientras que las pruebas de función visual y OCT por la optometrista encargada del estudio (E.O.H.).

Las pruebas de imagen de OCT fueron repetidas en caso necesario, hasta obtener imágenes de calidad suficiente para su análisis. Los registros en los que no se logró una buena imagen se excluyeron del estudio por no cumplir los criterios requeridos. La calidad de la imagen es fundamental en la valoración de la OCT y para poder segmentar manualmente la coroides con el SD-OCT.

Al finalizar cada visita oftalmológica, se llevó a cabo una evaluación general de todas las pruebas incluidas en el protocolo exploratorio y se informó a cada uno de los sujetos de los resultados de las mismas. Además, se realizó un informe con un resumen de los resultados, que se remitió al endocrino encargado del seguimiento de cada paciente. Si se consideró que algún paciente requería nuevos controles en menos del año establecido, se procedió a citar al enfermo.

Respecto a los parámetros analíticos, se incluyó el último estudio realizado en la consulta de endocrinología durante los últimos seis meses, con el inconveniente de no ser simultáneo en el tiempo a la realización de la evaluación oftalmológica. Así mismo, por motivos prácticos, se decidió incluir una única determinación de los parámetros clínicos y endocrinológicos, como la PA, la HbA1c y el perfil lipídico. Estos parámetros son reflejo del buen o mal control general de la enfermedad y se pueden modificar a lo largo del tiempo en función del tratamiento y otros factores, por lo que extraer conclusiones de una única determinación requiere cierta cautela. La HbA1c nos informa del control glucémico en los últimos 3 meses con lo que minimiza la influencia de que ambas visitas no sean coincidentes. El resto de los antecedentes que se consideraron de mayor relevancia como el perfil lipídico, PA y tabaquismo lo fue por su influencia sobre la vascularización sistémica y ocular, tanto retiniana como coroidea.

### 9.3. Consideraciones sobre la evaluación de la función visual

La evaluación funcional del sistema visual se realiza mediante la exploración de la AV con diferentes contrastes y la visión del color. Las alteraciones en las pruebas de función visual en pacientes DM1 sin RD se consideran una manifestación de la neurodegeneración existente en estos pacientes.

La DM es una enfermedad que afecta la función visual en un alto porcentaje (discapacidad visual en 2,8-3,4%, o ceguera en el 0,45-0,8%) (284-286) de los pacientes. Hay múltiples causas por las cuales un diabético puede perder visión como patología corneal, opacidades cristalinas, glaucoma, papilitis, etc pero la causa más frecuente de disminución de AV es la RD, y

dentro de ella el EMD; la RD proliferante origina el mayor número de cegueras legales en DM. (284, 287) La neurodegeneración, demostrada indirectamente por la pérdida neuronal en la retina, o una disminución en espesor en las CIR no está contemplada como causa de pérdida de AV en los estudios, pero tanto la afectación nerviosa a nivel periférico de nervios sensitivo-motores como autonómicos, como las pruebas de SC, (7-9) de visión cromática, (10, 11) o pruebas electrofisiológicas (12-18) hace pensar en la posible afectación a nivel de las CIR y del nervio óptico como posible causa de pérdida de visión en la DM. La neuropatía diabética si que se incluye dentro de las pérdidas de visión en estos enfermos pero como un cuadro de instauración brusca, similar a una neuropatía óptica.

Estas alteraciones pueden ser detectadas en la exploración oftalmológica, si bien su valoración no es tan objetiva y reproducible como la que se realiza con las pruebas estructurales. (284, 288-291)

La exploración de la AV con optotipos es variable, ya que depende de múltiples factores como iluminación, distancia entre el sujeto y el optotipo, grado de corrección del defecto de refracción, explorador, estado anímico del paciente, tipo de optotipo empleado, etc. (292-294) Sin embargo, es la prueba funcional que más se utiliza en la práctica clínica optométrica y oftalmológica. En nuestro estudio se realizó siempre en la misma sala, con la misma iluminación, por el mismo explorador y con la mejor corrección para disminuir sesgos.

Ambas, tanto las alteraciones estructurales determinadas mediante OCT y las alteraciones funcionales, señalan la presencia de neurodegeneración a nivel retiniano.

## 9.4. Consideraciones sobre los resultados

### 9.4.1. Sobre la descripción de la muestra

En este estudio se realizó un análisis de la función visual y de las características estructurales de la retina de un total de 90 ojos de pacientes con DM1 y de 60 ojos de sujetos sanos, todos ellos habían sido incluidos en un estudio transversal en 2009. Durante este estudio 90 ojos de sujetos sanos fueron reclutados nuevos para llevar a cabo el estudio de correlación entre ambos aparatos de OCT para el estudio de la coroides.

Se comprobó que la media de edad entre grupos era similar, siendo en el grupo control de  $42,41 \pm 13,56$  años, con un rango de 26 a 68 y en el grupo de pacientes DM1 de  $41,52 \pm 13,05$  años, comprendidos entre los 22 a 65 años, sin diferencias estadísticamente significativas de edad entre grupos ( $p=0,361$ ). La no existencia de diferencias etarias es un factor fundamental para valorar los espesores de la coroides y la neurodegeneración.

También se comprobó la distribución por sexos: el 65% de los sujetos del grupo control y el 46,7% en el grupo de pacientes DM1 fueron mujeres,



siendo 39 y 42 respectivamente, y hombres el 35% en el primer grupo control y el 53,3% en el grupo de diabéticos, en concreto 21 y 48 respectivamente, por lo que encontramos diferencias significativas en cuanto al sexo ( $p=0,019$ ). Aun siendo lo ideal que no existieran estas diferencias, consideramos que dado la dificultad que ha supuesto revalorar al grupo control del 2009 y que no hay estudios concluyentes en los cuales el sexo sea un factor confusor que origine diferencias en los valores del espesor de la retina ni de la coroides, creemos que ni modifica ni invalida los hallazgos de nuestro trabajo. Además se calcularon las diferencias para el espesor retiniano total entre hombres y mujeres para cada grupo, no encontrando significación estadística en ninguno de los cuadrantes del ETDRS, lo que se adjunta en el Anexo 3.

La PIO media en el grupo control fue de  $16,82 \pm 2,87$  mmHg y de  $16,59 \pm 2,31$  mmHg en el grupo DM1, sin diferencias entre ambos grupos ( $p=0,150$ ) y dentro de los límites considerados como normales en los dos grupos de estudio tal y como constaba en los criterios de inclusión.

Los pacientes de nuestra muestra presentaban una DM1 de  $24,88 \pm 8,42$  años de evolución media con un rango de 12 a 40 años y con un control metabólico próximo a los objetivos (media de  $7,76 \pm 1,06\%$  en la HbA1c).

Comprobamos, por tanto, que ambos grupos eran similares en cuanto a variables que podrían haber modificado el resultado, tomando como tales la edad y la PIO, permitiendo excluir la posibilidad de que las características basales de alguno de los grupos, como una mayor edad o una tendencia al glaucoma crónico, provoquen diferencias entre los grupos en las variables a estudio que no sean debidas a la DM1.

#### 9.4.2. Estudio 1: Valoración de la función visual y estructural en pacientes con DM1 de larga evolución

##### 9.4.2.1. Evaluación de la función visual

Junto con las posibles alteraciones estructurales mostradas en el OCT, hemos estudiado los parámetros de función visual como son la AVMC con diferentes contrastes y visión de los colores.

En lo que a la función visual respecta, sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas en la medida de la AVMC con el optotipo ETDRS con contraste del 1,25%, siendo  $p=0,030$ . La AVMC con contraste del 100% en nuestro grupo de pacientes con DM1 sin RD era buena ( $-0,13 \pm 0,11$  en escala logMAR,  $p=0,910$ ), mejor que en los estudios de Zhu y cols. ( $0,10 \pm 0,19$  en logMAR), donde tampoco encontraron diferencias significativas con el grupo control. (295) En otro estudio de seguimiento, la AVMC inicial en pacientes DM1 era de  $-0,03 \pm 0,16$  logMAR pero empeoraba hasta  $0,03 \pm 0,20$  logMAR a los 10 años. (296)

Estos valores de 2017 de pacientes reevaluados después de 8 años, no muestran modificaciones de la AVMC con contraste del 100%. La AVMC se

midió en 2009 tanto con optotipo Snellen como en escala decimal; para que fueran comparables en el 2017, repetimos la toma de AVMC con ambos optotipos. La AVMC en escala decimal en el grupo de pacientes DM1 fue de  $0,97 \pm 0,12$  en 2009 vs  $0,98 \pm 0,09$  en 2017 y en el grupo control fue de  $1,00 \pm 0,06$  en 2009 vs  $1,00 \pm 0,13$ . No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos puntos estudiados. Como vemos, la AVMC en 2009 había sido prácticamente idéntica en ambos grupos, un 3% inferior en diabéticos respecto a controles, con una AVMC similar en 2017 (2% menos en pacientes con DM1). El explorador que realizó la toma de AVMC fue distinto en los dos momentos estudiados.

Dentro de los parámetros funcionales que evalúan la visión, la AV es la prueba más común y ampliamente utilizada para medir dicha función visual en los pacientes con DM en los controles rutinarios de la RD. Desgraciadamente, no siempre es uniforme en las revisiones, ya que depende del tiempo de evolución de la DM, de la edad..., además es altamente dependiente de la refracción y del explorador, sobre todo en edades avanzadas, aunque no es nuestro caso. El error de refracción del ojo es una condición multifactorial que involucra no sólo la LA del ojo, sino también el poder dióptrico de la córnea y el cristalino. (297) En los pacientes con DM, las variaciones de la AV se han atribuido a los cambios en el cristalino con su consecuente cambio de refracción, asociado con cambios en los niveles de glucosa en sangre o suero o a modificaciones del espesor macular. Estas alteraciones se han descrito tanto en pacientes con mal control o pacientes que se someten a control glucémico estricto, (298-306) como en pacientes con buen control glucémico. (307) En el estudio de Agardh y cols., (307) las variaciones son mínimas tanto en la variación de AVMC en las distintas visitas, como en la glucemia, pero en nuestro grupo de pacientes, el grado de control metabólico era algo más heterogéneo, aunque prácticamente se pueden descartar cambios refractivos y por tanto de la AV en los pacientes. Los cambios refractivos en los enfermos diabéticos pueden ser por distintos motivos difíciles de justificar con el control glucémico de nuestros enfermos, razonablemente bueno, como demuestra que la HbA1c media estaba ligeramente por debajo del 8% ( $7,76 \pm 1,06$ ). Para evitar su influencia todas las pruebas se realizaron con la mejor corrección del enfermo en el momento de la valoración y se excluyeron pacientes que presentaron alteraciones refractivas, o cualquier modificación cristaliniana, ya que puede ser atribuible a un mal control de su enfermedad metabólica.

Otras investigaciones han manifestado que en pacientes con RD existe una disminución de la SC, que puede ser independiente de la afectación de la AV, (8, 9, 225, 295) pero no existe acuerdo sobre si esta afectación se inicia antes que la RD. De ser así, este hecho apoyaría una degeneración precoz de las células nerviosas de la retina.

Varios estudios hallaron una disminución de la SC en DM sin RD para todas las frecuencias espaciales, encontrando diferencias cada vez más significativas conforme aumentaba la frecuencia espacial, evaluadas por diferentes sistemas. (7, 9, 308-310)

Se ha sugerido que la pérdida selectiva de la SC para las frecuencias más altas sea una señal de disfunción de la vía parvocelular, (311) lo cual

resulta de interés puesto que el 80% de las células ganglionares son parvocelulares, las encargadas del contraste y el color. (312)

En cuanto a la visión del color, en este estudio no se encontraron diferencias significativas entre grupos en ninguno de los índices del Test de Farnsworth-Munsell 15D, así como tampoco se encontraron cambios a nivel de los fotorreceptores. Numerosos estudios han demostrado la presencia de defectos en la visión cromática de pacientes diabéticos con RD, sobre todo alteraciones en el eje azul-amarillo (tritanopia). (216, 220, 222-224, 313) También se han descrito defectos en la visión del color en pacientes con DM sin RD, (11, 216-219, 311) sugiriendo que pueda tratarse de una manifestación temprana de las alteraciones neurológicas de la DM. La visión cromática es dependiente sobre todo de los conos, por lo que estos hallazgos van en sintonía con estudios que muestran una disminución de la capa de fotorreceptores en la retina en ausencia de cambios microvasculares visibles. (314-316) Se ha observado una alteración selectiva en la sensibilidad de la ruta de los conos S (encargados de la luz azul o de longitud de onda corta) y en su ERG. (317-320) La perimetría automatizada de longitud de onda corta (PALOC; en inglés *SWAP, short wavelength automatic perimetry*) es la prueba selectiva de los mecanismos mediados por conos sensibles a la longitud de onda corta, indicada en el diagnóstico del glaucoma preperimétrico, utilizada para detectar cambios predominantemente en los células ganglionares y la pérdida en la CFNR, aunque durante estos últimos años ha sido bastante cuestionada. (321) Existe una clara evidencia de una vulnerabilidad selectiva de los fotorreceptores de longitud de onda corta, los conos S, y de su vía neuronal en algunas enfermedades oculares y sistémicas. (317) Estas alteraciones han sido encontradas en una variedad de afectaciones retinianas, donde los cambios son menos específicos para la CFNR y están más relacionados con las alteraciones de las CIR. La alteración de los conos S en pacientes DM se ha demostrado con una reducción significativa en la onda b en ERG específicos en comparación con sujetos sanos (322-324) y por la histología post-mortem en pacientes afectados por RD. (325) Parece que los conos S son particularmente sensibles a la hipoxia y esto está relacionado con la aparición de las lesiones en la RD. Varios estudios han descrito anomalías con PALOC en pacientes diabéticos con RD avanzada, y se ha propuesto que la PALOC pueda tener un valor predictivo de daño isquémico de la mácula en pacientes con daño leve por RD. (317, 326, 327)

Estos resultados de AVMC similar entre ambos grupos, con alto contraste del 100% y medio del 2,5%, además de la buena visión del color con el test de Farnsworth Munsell D15, también están en relación con la media de edad baja del grupo de pacientes DM1 ( $41,52 \pm 13,05$  años) y con un control glucémico aceptablemente bueno, aunque sin llegar a mantener niveles de HbA1c inferiores a 7% ( $7,76 \pm 1,06\%$ ). Esta cifra es la recomendada después del DCCT para disminuir la aparición de complicaciones, (328) aunque en ocasiones es difícil de lograr en DM1 con gran labilidad en su control glucémico. Detectamos la existencia de una tendencia a presentar menor AVMC conforme el contraste disminuía en el grupo con DM1, alcanzando solo significación estadística para los contrastes bajos, del 1,25%. Esto puede ser debido al efecto de la neurodegeneración presente previa a la aparición de signos de RD en el grupo de DM1, manifestando una menor AVMC cuando la

exigencia de diferenciar gris sobre fondo blanco va aumentando. Hemos comentado previamente la existencia de cierto sesgo de procedencia en el grupo control, aunque no creemos que esto pueda influir en la SC; si lo haría si existiera una diferencia refractiva o de edad.

#### 9.4.2.2. Evaluación estructural

Como hemos comentado, los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían un control glucémico aceptable. Se excluyeron otras enfermedades concomitantes que pudieran afectar y sesgar los resultados. Los niveles de lípidos y la PA estaban bajo control estricto, según las normas de la ADA, eliminando el efecto de otros factores vasculares distintos a la DM sobre la vascularización ocular. Ninguno de los pacientes diabéticos mostró disfunción renal o neuropatía periférica.

Las medidas de espesor de las diferentes capas de la retina se llevaron a cabo con el SD-OCT Spectralis, y con SS-OCT DRI Triton en las 9 áreas maculares descritas por el estudio ETDRS (169): un sector central de 1 mm de diámetro que corresponde a la fóvea, y dos anillos para y perifoveales, uno interno y otro externo, de 3 y 6 mm de diámetro. Cada uno de los anillos está dividido en sectores o áreas temporal, superior, nasal e inferior. El estudio se realizó con ambos dispositivos ya que, mediante sus programas informáticos, son capaces de dar valores de espesores de la retina total y segmentarla en sus distintas capas, con diferencias entre ambos equipos.

El SD-OCT Spectralis segmenta la totalidad de las capas de la retina, en CIR y en CER. Además divide las CIR en 6 capas, la CFNR, la CCG, la CPI, la CNI, la CPE y la CNE, que son las que se analizan en este estudio.

El SS-OCT DRI Triton segmenta sólo parte de las CIR dando valores de la CFNR, de la GCL+, que incluye la CCG y la CPI, y de la GCL++, incluyendo la CFNR, la CCG y la CPI.

Los exámenes con los dos sistemas de OCT se realizaron en la misma visita de cada sujeto y todos en el mismo intervalo horario entre las 13:00 y las 16:00 para minimizar sesgos relacionados con variaciones circadianas.

##### 9.4.2.2.1. Evaluación estructural macular con SD-OCT Spectralis y con SS-OCT DRI Triton

En algunos de los primeros estudios con pacientes diabéticos en los que utilizaron la OCT estructural para la valoración de la retina, parecía existir un engrosamiento de ésta como signo precoz de la diabetes, aún sin la existencia de edema macular significativo identificado por biomicroscopía, o en la angiografía. (329, 330) Con estos hallazgos, la OCT se convertía en un instrumento capaz de estudiar la retina en pacientes con DM en estadio precoz de la RD, y controlar los cambios que se dan en ésta a lo largo de la enfermedad. (329) Las variaciones de espesor retiniano podían estar

relacionados con la alteración en la barrera hematorretiniana, (331-339) cambios a nivel de los pericitos retinianos, células endoteliales, (6, 331) cambios en las células gliales, de preferencia las células de Müller, etc, o que provocaría el señalado aumento de espesor. Otros estudios también demostraron cambios en los elementos de la neuroglia provocados por la hiperglucemia mantenida, (25, 193, 201, 331) con diferentes resultados: algunos comentan que pueda existir una pérdida de la misma y, por tanto, disminución del espesor de dicha capa, (25) mientras que en otros estudios, incluidos experimentales, se ha visto una hiperreactividad de las células de Müller lo que podría originar el aumento del espesor de la zona central, en donde sólo tenemos cuerpos celulares tanto de conos como de células de Müller y células del EPR; éstas también pueden mostrar un aumento en su altura. (201) Es por eso por lo que los resultados de los diversos estudios previos variaban, siendo poco consistentes.

En este estudio el espesor total retiniano medio en los 9 cuadrantes del ETDRS era más grueso en el grupo de pacientes DM1 que en el de controles. El espesor de todas las áreas del ETDRS era más alto que en los controles en la primera exploración del 2009, disminuyendo durante los 8 años, tanto en DM1 como en controles, más en los primeros, quedando únicamente alguna área del ETDRS estadísticamente más gruesa en los DM que en los controles.

En el estudio de Lattanzio y cols. encontraron hallazgos similares con un aumento de espesor con OCT en pacientes tanto DM1 como DM2, de forma que el espesor aumentaba con el grado de RD, pero no reseñan el tiempo de evolución de la DM ni el control metabólico de los enfermos. (340) El aumento de espesor una vez instaurada la RD es un hecho probado dada la difusión desde los vasos debido a la rotura de la barrera hematorretiniana interna, espesor que aumenta conforme lo hace el edema macular. Sugimoto y cols. (43) observaron un aumento en el espesor medio de pacientes con DM2 sin RD, a diferencia de nuestro estudio centrado en DM1, pero sin alcanzar significación estadística. En cuanto al comportamiento de la retina, hay que tener en cuenta que en los DM2 al tener en términos generales mayor edad que los DM1, influyen otros factores en los cuales tenemos en primer lugar la edad, y luego otros muchos vasculares y metabólicos, como la HTA, el control lipídico, el sobrepeso, etc, habitualmente de más difícil control que en DM1. Nuestro grupo de DM1 seguían controles endocrinológicos periódicos además de haber asistido a la escuela diabetológica. Salvo excepciones, son enfermos concienciados con su patología, algo que no siempre es igual en los DM2. De cualquier forma, los valores absolutos de espesor medio no son directamente comparables con los trabajos referidos, ya que para su realización utilizaron otros tipos de OCT, incluyendo los de dominio tiempo.

En relación con los espesores retinianos totales, existen algunos estudios con los mismos hallazgos y otros con los contrarios. Un aumento de espesor retiniano puede justificarse por distintas razones, partiendo de la base que no hay ningún signo que nos haga pensar en la existencia de EMD, fácilmente diagnosticable usando la OCT. Modificaciones neuronales, de las células de Müller y otras células gliales, de la capa de fibras de Henle o del EPR pueden ser algunas de estas razones. Las diferencias de espesor eran mayores en el 2009 que en el 2017, sugiriendo que cualquiera que sea la

causa, la disminución del espesor retiniano depende del tiempo de evolución de la enfermedad y es más rápido que en los sujetos sanos. Creemos que es mucho más importante la repercusión del cambio a nivel longitudinal que en un momento puntual de la evolución. A este respecto, conocemos pocos trabajos que hayan estudiado este hecho, y menos con una evolución de 8 años. Sohn y cols. realizaron un estudio a 4 años de evolución en DM1 y DM2 llegando también a la conclusión de la existencia de una neuropatía progresiva en la RD antes de que se manifesten signos vasculares. (192)

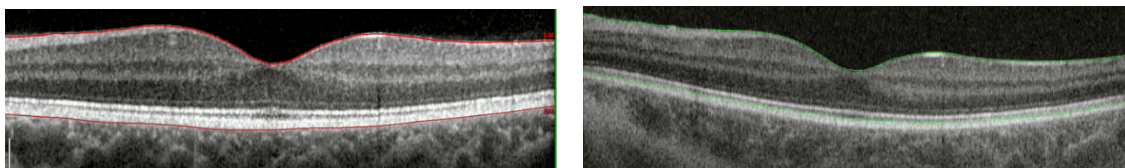
Al igual que lo comunicado en un estudio (341) donde analizan el espesor de la retina total realizado con SD-OCT Spectralis en una muestra de diabéticos similar a la nuestra, las áreas maculares internas mostraron un espesor mayor que las externas, las nasales mayor que las temporales, y las superiores mayor que las inferiores. En dicho estudio, los valores de espesor macular fueron muy parecidos a los obtenidos en éste en todos los cuadrantes del ETDRS. Hay que señalar que los resultados que obtenemos con SS-OCT DRI Triton siguen esta misma tendencia de espesores.

En cuanto a este estudio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas de espesor en la retina total con SD-OCT Spectralis entre el grupo control y el grupo DM1 en el área de la retina central (R1) ( $p=0,030$ ) y en las áreas perifoveales superior (S2) ( $p=0,004$ ) e inferior (I2) ( $p=0,009$ ). Al analizar los resultados que nos aporta el SS-OCT DRI Triton, volvemos a encontrar diferencias significativas a nivel del cuadrante central (R1:  $p=0,014$ ), siendo los valores de los pacientes DM1 superiores a los del grupo control. Sanchez-Tocino y cols. realizaron (330) un estudio en DM sin RD de características similares a éste, alcanzando también diferencias estadísticamente significativas en el cuadrante foveal (R1) con mayor espesor en el grupo de DM. Dichos autores también comentan que no existen diferencias en ninguno de los parámetros maculares de su estudio entre pacientes sin RD y pacientes con RD sin EMD clínicamente significativo. Dhasmana y cols. encontraron diferencias significativas con mayor espesor foveal en la retina de pacientes con RD respecto a los que no tenían RD y éstos mayor que el grupo control sin alcanzar diferencias entre estos últimos. (342)

La fovea (R1) registraba el menor espesor con ambos dispositivos, además de la mayor diferencia de espesor entre grupos en la retina total (diferencias entre DM1 y controles de  $9 \mu\text{m}$  y  $13,34 \mu\text{m}$  en SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton respectivamente, superiores para el grupo DM1). Aparte de la fovea, en las mediciones con ambos aparatos los siguientes cuadrantes con espesores más bajos fueron los temporales perifoveales (T2).

Hay que señalar que a nivel de la retina total todos los espesores eran mayores en las mediciones tomadas con SD-OCT Spectralis a las tomadas con SS-OCT DRI Triton, lo cual no resulta sorprendente dado que la delimitación de la retina es diferente entre ambos sistemas. Hay que tener en cuenta que con el dispositivo SD-OCT Spectralis la delimitación retiniana llega hasta la MB, mientras que el SS-OCT DRI Triton delimita la retina hasta el límite superior del EPR. Puesto que el borde retiniano externo difiere entre aparatos, siendo en unos superior al EPR o inferior a éste, afectará a la medición de dicho espesor resultando valores más gruesos en los que lo incluyen (SD-OCT Spectralis)

(Figura 46). (271, 343) Las variaciones en las medidas del espesor retiniano pueden ser debidas a sus diferentes tecnologías con distintas longitudes de onda, el DRI Triton utiliza SS-OCT y el Spectralis usa SD-OCT. (344) Además, cada sistema utiliza un software diferente para analizar las imágenes obtenidas. Esto también puede conducir a diferentes medidas de los artefactos de una imagen, especialmente en patologías que afectan el complejo EPR-MB como la DMAE. (345) Sería conveniente la incorporación de una fórmula de conversión que permita comparar medidas de espesor tomadas con diferentes OCT tanto para sujetos sanos como para diferentes patologías, como ya han comentado otros autores. (346)



**Figura 46:** La imagen de la izquierda corresponde a la delimitación automática realizada por SD-OCT Spectralis y la imagen de la derecha a la realizado por SS-OCT DRI Triton, ambas pertenecientes a un mismo ojo izquierdo y realizadas el mismo día.

Para localizar anatómicamente con SD-OCT Spectralis qué capas retinianas eran las implicadas en estos cambios, calculamos los cambios de espesor de las CIR y de las CER. Se vio que los tres cuadrantes que manifestaron diferencias estadísticamente significativas estaban justificados por cambios en las CIR (R1:  $p=0,030$ ; S2:  $p=0,010$  e I2:  $p=0,005$ ), mientras que no se encontraron modificaciones en los espesores de las CER ( $p>0,05$  en todos los cuadrantes), (Tabla 10). En el estudio de Ciresi y cols. (347) también encontraron un aumento de espesor en DM sin RD tanto en el cuadrante central (R1) como en el perifoveal de 6 mm. Para profundizar en la procedencia de estas diferencias en el espesor de las CIR, segmentamos y comparamos cada una de las capas que las componen, es decir, analizamos la CFNR, la CCG, la CPI, la CNI, la CPE y la CNE por separado. Nos encontramos con que en el cuadrante central (R1) la única capa en la que encontramos diferencias significativas entre grupos fue la CNI ( $p=0,003$ ). No podemos dar a este hecho mayor relevancia ya que hay que tener en cuenta que a nivel foveal no existe espesor de la CNI puesto que los fotorreceptores y las células de Müller dirigen sus axones hacia las bipolares y éstas a las células ganglionares, las cuales se encuentran fuera de la fovea. Estas diferencias pueden ser debidas a que la imagen tomográfica pueda tener algún tipo de inclinación, a la diferencia de segmentación a nivel foveal dados los bajos valores de espesor que hay en este nivel y que hacen casi imposible su modificación manual o a una modificación a nivel de la capa de fibras de Henle.

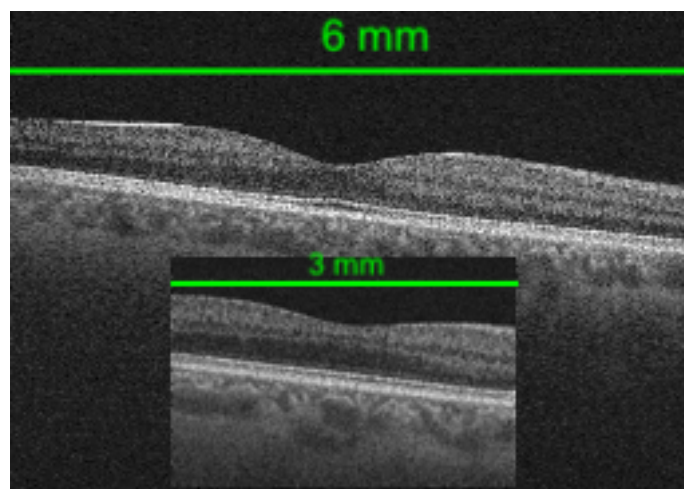
Si realizamos la división por anillos fijándonos primeramente en el anillo parafoveal, y analizando las diferentes capas de las CIR con SD-OCT Spectralis, vemos que las diferencias estadísticamente significativas en el anillo parafoveal de 3 mm pertenecen a la CCG en los cuadrantes T1 ( $p=0,001$ ), con espesores medios de  $39,98 \pm 4,58 \mu\text{m}$  y  $38,38 \pm 4,08 \mu\text{m}$  en diabéticos y controles respectivamente, e I1 ( $p=0,030$ ), con espesores medios de  $53,62 \pm 5,99 \mu\text{m}$  y  $52,67 \pm 4,41 \mu\text{m}$  en diabéticos y controles respectivamente. Como se ha comentado, es en esa zona donde se localizan los cuerpos de las células

ganglionares y, si hay modificaciones de éstos, donde se espera que la CCG sufra cambios de espesor.

Respecto al análisis de GLC+ y GLC++ que realiza el SS-OCT DRI Triton, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el anillo parafoveal de 3 mm en los cuadrantes T1, I1 y N1 de ambos protocolos de segmentación ( $p=0,001$ ,  $p=0,005$  y  $p=0,016$  para GCL+ respectivamente y  $p=0,009$ ,  $p=0,001$  y  $p=0,040$  para GCL++ respectivamente). Estos protocolos incluyen, como se ha comentado, las células ganglionares. Con el SD-OCT Spectralis en la CCG se repitieron las diferencias en los cuadrante T1 e I1.

Otras diferencias encontradas en el anillo parafoveal con el SD-OCT Spectralis fueron a nivel de los cuadrantes S1 de la CPE ( $p=0,001$ ) y en el T1 de la de la CPI ( $p=0,014$ ), pero volvemos a pensar que puede ser por diferencias en la segmentación, ya que se trata de dos cuadrantes sueltos de unas capas que hacen de conexión sináptica entre fotorreceptores y células bipolares (CPE) y entre bipolares, amacrinas y células ganglionares (CPI). Aun así, están descritos cambios en pacientes con DM sin RD a nivel de los potenciales oscilatorios del ERG, los cuales están generados principalmente por estas células amacrinas. (326, 348) Las células ganglionares en las retinas diabéticas expresan varias moléculas proapoptóticas. (349) El equilibrio entre los factores neurotóxicos y neuroprotectores determinaría la presencia de neurodegeneración retiniana. Esta neurogeneración sería la razón de los cambios en las pruebas funcionales, incluso antes de que cualquier cambio microvascular pudiera detectarse mediante fundoscopia o retinografía. Estos cambios funcionales incluirían modificaciones en la discriminación cromática y la sensibilidad al contraste y serían la razón de los hallazgos encontrados en otro estudio con evaluación por PALOC. (326)

Las diferencias en la CFNR con SS-OCT DRI Triton entre el grupo DM1 y el grupo control solo alcanzaron significación estadística en el cuadrante I1 ( $p=0,016$ ). La CFNR prácticamente no tiene espesor a nivel de los cuadrantes parafoveales, lo cual dificulta la segmentación automática del aparato, difícilmente corregible si la modificamos de modo manual. Consideramos por tanto que este valor no se le debe dar mayor consideración.





**Figura 47:** Corte tomográfico de OCT de 6 mm de diámetro y corte tomográfico ampliado de 3 mm de diámetro perteneciente al mismo ojo derecho, donde se observa la distribución de la CFNR en el anillo perifoveal y sobretodo nasal, formando el haz papilo-macular.

En cuanto al anillo perifoveal de 6 mm con SD-OCT Spectralis, las diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con DM1 y el grupo control se observan en los cuadrantes verticales (S2 e I2), en las cuatro capas más internas que son la CFNR ( $p=0,012$  y  $p=0,044$ , respectivamente), la CCG ( $p=0,001$  y  $p=0,002$ ), la CPI ( $p=0,004$  y  $p=0,023$ ) y la CNI ( $p=0,003$  y  $p=0,001$ ). Volvemos a objetivar los bajos valores de espesor de todas las capas y hay que tener en consideración que los cuerpos de las células ganglionares están predominantemente a nivel del círculo parafoveal de 3 mm y, sin embargo, la CFNR se localiza en el círculo perifoveal de 6 mm donde puede sufrir mayores modificaciones de espesor.

En el anillo perifoveal de 6 mm encontramos significación con SS-OCT DRI Triton en los cuadrantes horizontales de GCL+ (T2:  $p=0,017$  y N2:  $p=0,004$ ) y GCL++ (T2:  $p=0,017$  y N2:  $p=0,004$ ), englobando esta última la CFNR.

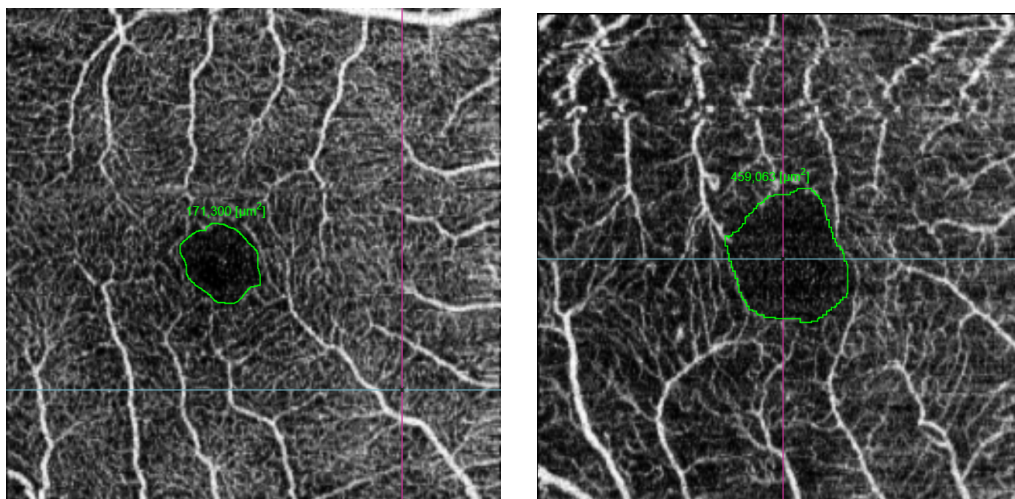
Para valorar si las medidas después de la segmentación con SD-OCT Spectralis y con SS-OCT DRI Triton eran equiparables, comparamos los distintos protocolos para un mismo grupo (DM1 o control) que da el SS-OCT DRI Triton (CFNR, GCL+ y GCL++) con su equivalencia en las medidas tomadas por el SD-OCT Spectralis, realizando con este último el sumatorio de CCG+CPI para obtener la GCL+ y de CFNR+CCG+CPI para la obtención de la GCL++. Vimos que entre ambos aparatos para un mismo grupo había espesores muy diferentes del SD-OCT Spectralis al SS-OCT DRI Triton sobre todo en los valores de espesor en la CFNR encontrando significación estadística en 8 de los 9 cuadrantes del ETDRS ( $p<0,001$ ). Hay que tener en cuenta que son valores de espesor muy bajos pudiendo cometer errores por parte de los programas informáticos de los aparatos en la segmentación. Estas diferencias desaparecieron en el cuadrante nasal perifoveal (N2), es decir, en el más cercano al nervio óptico en ambos grupos (N2:  $p=0,792$  en controles y  $p=0,512$  en DM1), ya que ahí la CFNR alcanza su mayor espesor y, por tanto, es más fácil de medir, disminuyendo el error de segmentación. Con estos datos podemos llegar a concluir que los valores obtenidos para la CFNR no son comparables para ambos sistemas de OCT, siendo más fiable cuanto mayor es el espesor de la capa, es decir el N2.

En cuanto a la equivalencia entre aparatos de la GCL+ y la GCL++, para el grupo control los valores fueron bastante similares entre los dos sistemas de OCT ya que aquí se trata de espesores más gruesos y disminuirá el error de segmentación, sobretodo en el protocolo GCL+ que no contiene la CFNR que es donde más diferencias encontramos. Se obtuvieron sólo diferencias significativas para la GCL+ en R1 ( $p<0,001$ ) e I2 ( $p=0,024$ ) y para la GCL++ en ambos cuadrantes temporales (T1:  $p=0,004$  y T2:  $p=0,014$ ), en las dos capas los espesores más altos se vieron con SS-OCT DRI Triton. En el grupo de los diabéticos encontramos diferencias en la GCL+ y la GCL++ entre aparatos en más cuadrantes. Para la GCL+ obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en R1 ( $p<0,001$ ) y en todos los cuadrantes perifoveales (S2:

$p < 0,001$ , I2:  $p = 0,037$  y N2:  $p = 0,012$ ) excepto en el temporal (T2:  $p = 0,825$ ). En cambio, en la GCL++ que contiene la CFNR se observan diferencias en todos los cuadrantes perifoveales (S2:  $p < 0,001$ , T2:  $p = 0,001$ , I2:  $p < 0,001$  y N2:  $p < 0,001$ ) y en dos de los parafoveales (T1:  $p < 0,001$  e I1:  $p < 0,001$ ) con espesores más gruesos en esta capa con el SS-OCT DRI Triton; nuevamente encontramos la posible influencia de la diferencia en la segmentación, ya que la CFNR, que es la que añadimos en esta capa GCL++ respecto a la GCL+, no tendría que influir en los cuadrantes parafoveales puesto que se localiza mayoritariamente en los cuadrantes perifoveales. Con estos datos podemos especular que la GCL+ y la GCL++ se podría comparar entre aparatos de OCT en sujetos sanos, ya que las diferencias son mínimas (solo en dos cuadrantes en cada capa), pero en pacientes con patología habrá que ir con cautela puesto que las alteraciones en las diferentes capas de la retina pueden ser medidas o segmentadas de manera diferente con cada OCT dando diferencias en muchos más cuadrantes del ETDRS cuando comparamos los valores.

La distribución de las fibras a nivel retiniano hace que las zonas superiores e inferiores sean especialmente susceptibles por tener un menor número de fibras y por encontrarse más separadas entre ellas; en estas localizaciones es donde selectivamente hemos visto mayor pérdida neuronal. La CFNR, ampliamente estudiada en el glaucoma, se ha visto que inicialmente, los haces de los axones se destruyeron selectivamente en la región inferotemporal cerca del centro de la fóvea. Con el avance del glaucoma, la pérdida en la CFNR progresa al sector superotemporal. Estos hallazgos demuestran adelgazamiento significativo en los espesor verticales de la CFNR macular en ojos glaucomatosos. (350-353) Seong y cols. observaron que en glaucoma el adelgazamiento de la CFNR macular superior está relacionado con el adelgazamiento de la CFNR a nivel del nervio óptico en su sector correspondiente. (354)

La pérdida superior de la CFNR diabética también se ha atribuido a una menor perfusión en la retina superior y de la cabeza del nervio óptico, lo que puede causar una mayor isquemia que daña estructuralmente las células ganglionares. (355) La pérdida neuronal en el enfermo diabético está íntimamente relacionada con la pérdida capilar perifoveal observada en pacientes DM1 y DM2 antes de que se produzcan cambios retinianos que conlleven a la RD, aunque es difícil conocer cual de los dos hechos es primero; si la pérdida vascular origina una pérdida neuronal o si esta disminución en las necesidades de oxígeno de las neuronas puede originar una disminución del flujo capilar. Dimitrova y cols. mostraron una disminución significativa tanto en el plexo capilar superficial como en el profundo utilizando OCTA en pacientes diabéticos antes del inicio de las lesiones (principalmente pacientes DM2). (260) La zona avascular foveal (ZAF) aumentó en el plexo superficial que soporta los cambios de la retina interna. Vujosevic y cols. mostró esta pérdida capilar en el plexo capilar superficial y un aumento en la ZAF que sostiene los cambios que se dan en las CIR. Los autores mostraron una disminución en los valores de espesor de la retina interna, pero los resultados no alcanzaron niveles significativos. (261)



**Figura 48.** Ejemplo de la delimitación del área de la zona avascular foveal (ZAF) en la imagen de OCTA perteneciente al plexo superficial. A la derecha la delimitación de la ZAF de un ojo control con  $171,30 \text{ mm}^3$  de área y a la izquierda la de un paciente con DM1 con un área de  $459,06 \text{ mm}^3$ . Además del aumento en la ZAF se observa la disminución de la densidad capilar.

Sin embargo, en la CNE medida con SD-OCT Spectralis no encontramos diferencias estadísticas entre ambos grupos. Esto nos habla de que los fotorreceptores son menos sensibles a los cambios glucémicos previo al desarrollo de la RD, o a los cambios en la microvascularización objetivados en la OCTA. Hemos hablado antes de la pérdida selectiva de conos S pero hay que tener en cuenta que el número de bastones es altamente superior al de conos y que dentro de estos, la población de conos S es un pequeño porcentaje comparada a las de conos de longitud de onda media o alta (conos M y L).

Se sabe que la diabetes afecta a distintos tipos celulares de la retina, incluidas las células vasculares, las neuronas, la glia y la microglia. (331) Dado que la pérdida de células ganglionares genera una disminución del espesor de la CFNR, el análisis realizado por los distintos instrumentos de esta estructura retiniana proporciona una fuente de información importante para la detección de daño neuronal asociada a la DM y creemos que también puede ser de utilidad para realizar un seguimiento de la neuropatía en la diabetes. Se han sugerido distintas causas para justificar esta pérdida de la CFNR: disminución de la perfusión, (22) aumento de la apoptosis de la neuroglia, (179, 349, 356, 357) o alteración en el transporte axonal retrógrado, entre otras. (358)

Hay estudios histológicos que han identificado cambios muy sugestivos de neurodegeneración retiniana (pérdida en la CFNR y en la CCG y aumento de células gliales) en modelos animales o en estudios postmortem de donantes diabéticos, como ya comentaremos en la discusión del apartado de la neurodegeneración retiniana. (192, 266)

En los estudios de Van Dijk y cols. (44, 49, 52, 359), realizados en pacientes con DM1 y DM2, la pérdida tanto de la CCG como de la CFNR sólo se demostraba mediante OCT en diabéticos con lesiones microvasculares visibles, pero no en aquellos sin RD. Mientras algunos estudios sí que encuentran una disminución de la CCG y de la CFNR medida por OCT en fases previas a la RD en pacientes con DM2, (51, 255, 360) otros tienen

resultados diferentes en las áreas peripapilar y macular o en las diferentes capas (50, 200, 295) o encuentran discrepancias entre los dos tipos de DM (53, 361). En la dirección opuesta, algún estudio también detecta un aumento del espesor de las capas neurosensoriales en la DM. (55)

Este estudio demuestra que, en sujetos con diabetes, la CCG es vulnerable al daño antes de la aparición de lesiones microvasculares aparentes en la RD cuando se comparan con controles sanos, y dicho daño de la CCG es progresivo. Las medidas de OCT con ambos aparatos indicativas de adelgazamiento de CCG y CFNR, pero no adelgazamiento de las CER, se asociaron con sujetos DM1 sin signos de RD. Además, encontramos un estudio (360) donde los sujetos con RD moderada o grave tenían una CCG más delgada que los sujetos con DM sin RD, igual a los resultados obtenidos por Van Dijk y cols. (44, 49, 359). Vujosevic y cols. (50) encontraron esta misma disminución en la CCG en sujetos diabéticos que no tenían lesiones de RD evidentes, y la pérdida de CCG se reflejó en un adelgazamiento a nivel de la CFNR. El tamaño de los cuerpos celulares que residen en la CCG es de 10 a 20 veces el diámetro de sus axones en la CFNR (362) y, por lo tanto, su medición es relativamente más fácil siendo más sensible para detectar cambios patológicos que la medición del grosor de la CFNR al ser tan delgada. (360) Los mecanismos exactos para la pérdida de espesor en las CIR, hecho que nos revela nuestro estudio tras 8 años de evolución y compatible con la teoría de la neurodegeneración, no están claros, pero se han relacionado con una menor perfusión y mayores demandas metabólicas de la retina interna que la hacen más vulnerable al estrés metabólico inducido por la diabetes.(44)

Dhasmana y cols. (342) diferenciaron entre sexos encontrando que en todos los grupos (con RD, sin RD y controles), el grosor medio foveal fue significativamente mayor en los hombres que en las mujeres. Este hallazgo está respaldado por Oshitari y cols. observando lo mismo en los tres grupos, lo que sugiere que las retinas de mujeres son más sensibles a los efectos de la diabetes que los hombres. (363) En nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias de espesor foveal por sexos, ni en el grupo control ni en el de los DM.

#### 9.4.2.2.2. *Evaluación estructural del nervio óptico con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton*

Para la evaluación de la CFNR a nivel del nervio óptico se utilizaron ambos dispositivos de OCT y se realizó la división en 6 sectores: 3 temporales (TS, T y TI) y 3 nasales (NS, N y NI), además del espesor medio de los 6 cuadrantes (G).

Los espesores de la CFNR a nivel del nervio óptico en ambos grupos de estudio obtuvieron valores mayores en el polo inferior, seguido del superior, nasal y temporal, en orden descendente, sin modificarse de este modo el patrón de distribución típico en “*doble joroba*” o la conocida regla del ISNT (*Figuras 34 y 38*), aunque más deprimido en los pacientes con DM. Esta característica estructural sigue la línea descrita por otros autores sobre la morfología de la CFNR obtenida mediante mediciones con los diferentes

sistemas de OCT. (43, 364, 365)

Concretamente, tanto con el SD-OCT Spectralis como con el SS-OCT DRI Triton, así como en el grupo de pacientes DM1 y el de sujetos sanos, encontramos que los valores más gruesos se dan en el sector TI ( $142,11 \pm 26,62 \mu\text{m}$  en DM1 y  $148,79 \pm 18,52 \mu\text{m}$  en controles con el SD-OCT Spectralis y  $144,10 \pm 25,69 \mu\text{m}$  en DM1 y  $151,90 \pm 19,61 \mu\text{m}$  en controles con SS-OCT DRI Triton). Los espesores más delgados de la CFNR peripapilar se dan en el sector T ( $72,73 \pm 22,49 \mu\text{m}$  en DM1 y  $72,26 \pm 12,72 \mu\text{m}$  en controles y  $70,65 \pm 11,89 \mu\text{m}$  en DM1 y  $74,71 \pm 11,37 \mu\text{m}$  en controles con SD-Spectralis y SS-OCT DRI Triton respectivamente).

La media de espesor (G) para el SD-OCT Spectralis fue  $100,18 \pm 17,46 \mu\text{m}$  en DM1 y  $100,40 \pm 9,89 \mu\text{m}$  en controles y para el SS-OCT DRI Triton  $104,28 \pm 13,67 \mu\text{m}$  en DM1 y  $104,23 \pm 9,54 \mu\text{m}$  en controles. Cabe destacar que encontramos espesores medios más gruesos de la CFNR con el SS-OCT DRI Triton que con SD-OCT Spectralis, concretamente de  $4,10 \mu\text{m}$  más en DM1 y  $3,83 \mu\text{m}$  en los controles, hecho que llama la atención puesto que todos los espesores analizados hasta ahora eran superiores con SD-OCT Spectralis.

Algunos estudios demostraron una reducción en la CCG en el área macular que no se reflejaba en una disminución del espesor de la CFNR en dicha área. (360, 366) En la mácula, la CFNR es más delgada que en el área peripapilar, donde las fibras confluyen para formar el nervio óptico, por lo que esta última localización parece más óptima para su evaluación.

Cuando valoramos los resultados obtenidos con SD-OCT Spectralis de la CFNR a nivel del nervio óptico, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el sector temporal inferior (TI), siendo más delgada la CFNR en los diabéticos que en los controles ( $142,11 \pm 26,62 \mu\text{m}$  vs  $148,79 \pm 18,52 \mu\text{m}$  respectivamente). Este hallazgo es otro indicativo más de la neurodegeneración en los pacientes diabéticos al encontrar una disminución de espesor medio (G) y en 3 (TI, NS y NI) de los 6 sectores del nervio óptico en diabéticos respecto a controles teniendo en cuenta que a nivel macular todos los espesores de la CFNR eran más gruesos en diabéticos. En el estudio de Takahashi (40) realizado en una muestra con 40 pacientes diabéticos con RD leve o moderada comparados con 45 controles pareados por edad mayores de 50 años, analizaron el espesor medio de la CFNR y los cuadrantes superior e inferior. En ninguna de las medidas obtuvieron diferencias con significación estadística, pero encontraron elevada tanto la cifra de espesor medio como la del cuadrante superior en DM frente a sanos, y al contrario en el cuadrante inferior como pasa en nuestro estudio. A diferencia de otros estudios donde el adelgazamiento fue estadísticamente significativo en los cuadrante TS y N en pacientes diabéticos con y sin RD en comparación con el grupo control. (342, 355, 363, 367, 368) Volvemos a relacionar esta pérdida en TI con los hallazgos en glaucoma donde los haces de los axones de la CFNR se destruyeron selectivamente en la región inferotemporal cerca del centro de la fóvea, progresando al sector superotemporal, relacionados con el adelgazamiento en su correspondiente sector a nivel peripapilar y con los defectos del campo visual. (350-353) Como hemos comentado son zonas donde las fibras son más

sensibles a la hipoxia. Este hecho también lo podemos relacionar con los hallazgos encontrados en nuestro estudio en la CFNR a nivel macular, donde obtuvimos diferencias significativas con SD-OCT Spectralis en los cuadrantes verticales perifoveales (S2:  $p=0,012$  e I2:  $p=0,044$ ) entre el grupo de pacientes DM1 y el grupo control, mientras que con SS-OCT DRI Triton las encontramos en parafoveal inferior (I1:  $p=0,016$ ). No encontramos diferencias con ninguno de los dos aparatos en los cuadrantes temporales a nivel macular.

En el estudio de Shahidi, (254) la pérdida de fibras en el sector inferior peripapilar de la CFNR fue el más relacionado con la presencia y severidad de neuropatía periférica diabética, sin encontrar correlación con la RD, la edad o la duración de la DM. Lo atribuyeron a que en esta zona, la CFNR es más gruesa que en otras, por lo que sus demandas de oxígeno son mayores que en el resto de sectores, (369) y por lo tanto podrían tener peor capacidad de adaptarse a los cambios metabólicos generados por la DM. También se ha comentado que esta es la zona que menor flujo sanguíneo recibe por cada unidad de volumen de fibra nerviosa. (370) Una posible explicación a la mayor afectación de estos sectores inferiores de la CFNR sería la secuencia patogénica que comenzaría con una microangiopatía subclínica, seguida de una isquemia de las fibras nerviosas. Esta teoría vuelve a mostrar cierta analogía con lo que ocurre en el glaucoma, cuya progresión se asocia a los cambios en el anillo neuroretiniano y la CFNR inferior más que a la superior, (371) por la mayor vulnerabilidad a la falta de oxígeno de este cuadrante en comparación con el cuadrante superior. (372)

Con el SS-OCT DRI Triton encontramos que el espesor medio (G) de la CFNR es un poco más grueso en el grupo de pacientes DM1  $104,28 \pm 13,67 \mu\text{m}$  vs  $104,23 \pm 9,54 \mu\text{m}$  en controles y más delgados los espesores de la CFNR peripapilares en 4 de los 6 sectores en el grupo de pacientes DM1 (todos los temporales -TS, T, TI- y NS), volvemos a tener en cuenta que la CFNR a nivel macular con este dispositivo era más gruesa en todos los cuadrantes del ETDRS en el grupo de diabéticos, en cambio cuando el estudio de la CFNR lo hacemos a nivel del nervio óptico existe una pérdida de fibras en este grupo de pacientes respecto a los controles, por lo que confirmamos la misma tendencia de neurodegeneración que nos aparece con SD-OCT Spectralis, aunque los sectores adelgazados en diabéticos respecto a controles con este aparato a nivel peripapilar sean otros (TI, NS y NI). Con SS-OCT DRI Triton se observaron diferencias en los sectores horizontales a nivel del nervio óptico, en el T ( $70,65 \pm 11,89 \mu\text{m}$  vs  $74,71 \pm 11,37 \mu\text{m}$  en DM1 y controles respectivamente,  $p=0,045$ ) y en el N ( $90,21 \pm 14,37 \mu\text{m}$  vs  $84,32 \pm 13,38 \mu\text{m}$  en DM1 y controles respectivamente,  $p=0,028$ ), observando que en el sector T es más delgada la CFNR en el grupo DM1 que en el control y que en el N es uno de los 3 cuadrantes donde es más gruesa la CFNR peripapilar en el grupo de pacientes DM1 respecto al grupo control.

Cabe destacar, que el espesor de la CFNR a nivel del nervio óptico medido mediante OCT, incluye no sólo los axones de las células ganglionares, sino también los procesos de las células de Müller y los astrocitos, (40, 373) lo que justificaría que sólo encontráramos diferencias en zonas localizadas. En cambio, con aparatos como el GDx que sólo estudia la birrefringencia de los

microtúbulos de los axones de las células ganglionares, y que excluyen la participación de otros componentes celulares, Takahasi y cols. (40) sí encuentran diferencias estadísticamente significativa en el mismo estudio de la CFNR entre sanos y DM. Estudios previos han demostrado que los componentes del citoesqueleto y su estructura terciaria en los axones de las células ganglionares de la retina provocan que la CFNR exhiba la propiedad óptica de la birrefringencia. (374, 375) Esto se apoya tanto por análisis teóricos, (374, 375) como por la evidencia de que la birrefringencia de la CFNR disminuye rápidamente después del daño químico de los componentes del citoesqueleto, en especial de los microtúbulos tanto *in situ* (376) como *in vivo*. (377) De cualquier manera, estos autores sugieren la utilidad de estas pruebas para identificar los cambios que podemos encontrar en la función visual y el aspecto tanto del nervio óptico como de la retina neurosensorial, y por tanto poder diferenciar estos cambios de los encontrados en el glaucoma o la neuropatía isquémica.

En resumen en nuestro estudio hemos encontrado pérdida de CFNR en los pacientes DM1 respecto a los controles, aunque esta pérdida no es en los mismos sectores comparando un dispositivo y otro. Con el SD-OCT Spectralis detectamos pérdida en los sectores NI, TI y NS; la pérdida en la zona peripapilar inferior ha estado previamente relacionada con la isquemia. Con el SS-OCT DRI Triton detectamos una disminución en los cuadrantes horizontales. Estas diferencias entre los distintos OCTs deben tenerse en cuenta siempre que se realice una comparación entre ellos.

### 9.4.3. Estudio 2: Valoración del espesor coroideo en sujetos sanos y DM1

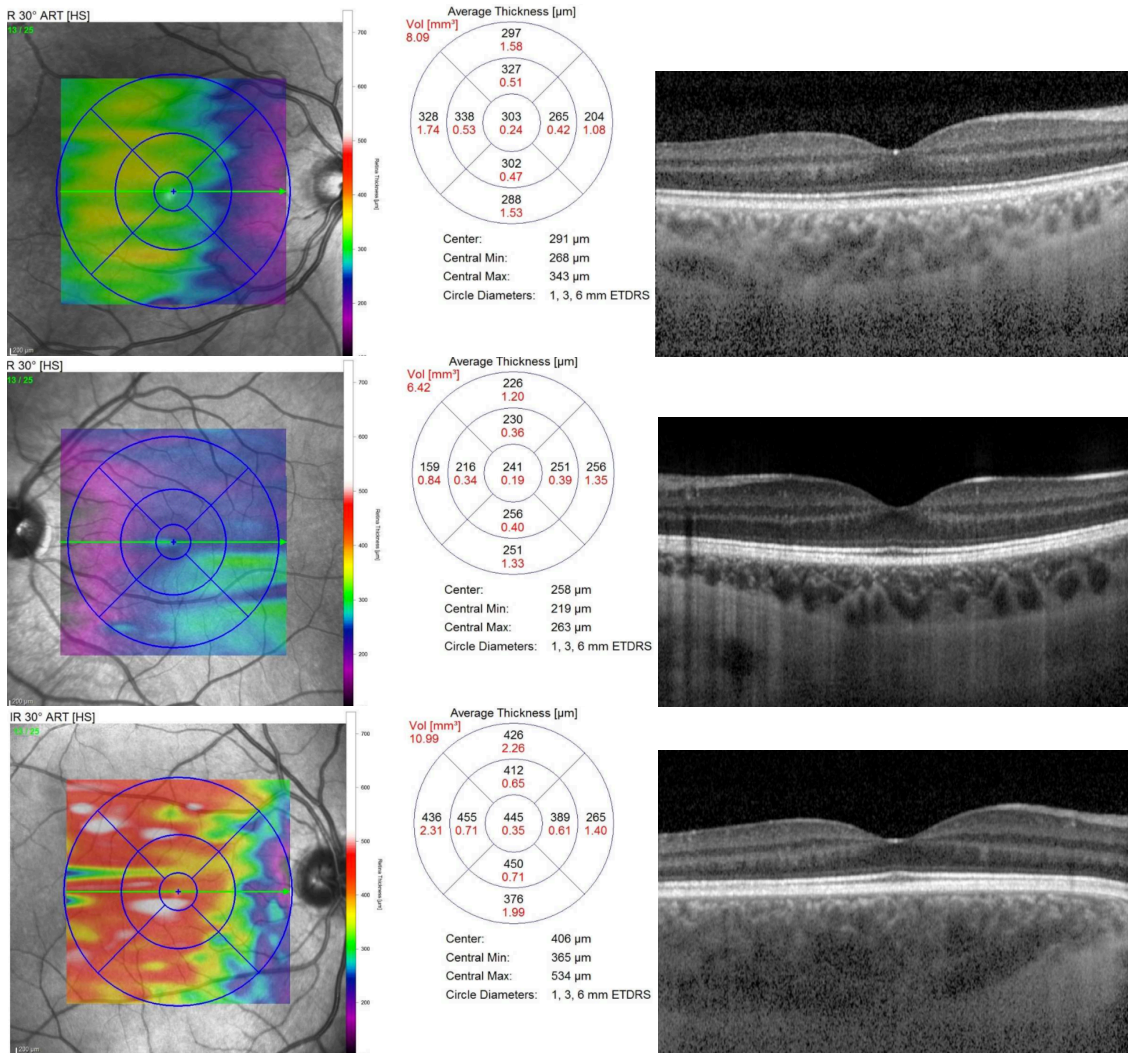
#### 9.4.3.1. Consideraciones sobre el espesor coroideo en sujetos sanos

En nuestro estudio, como en otros previos de diferentes autores, el espesor coroideo fue más grueso en el área subfoveal (R1) y disminuyó hacia las áreas parafoveales y más hacia las perifoveales, siendo el área perifoveal nasal (N2) la más delgada con ambos dispositivos y en ambos grupos. Las áreas verticales fueron más gruesas que las horizontales, siendo las áreas superiores las más gruesas de las verticales y las nasales las más delgadas del coroides horizontal. Después del área R1, la más gruesa fue la S1 seguida de I1, T1, N1, S2, I2, T2 y N2 (R1>S1>I1>T1>N1>S2>I2>T2>N2). Esto mismo hemos descritos en estudios anteriores de nuestro grupo y en los de otros autores. (243, 244, 378-382)

Es difícil saber el valor exacto del grosor de la coroides. La comparación real sería una sección histológica del ojo, pero el proceso de fijación modificaría el espesor, ya que provoca un que los tejidos queden más contraídos. Se sabe mediante la sección histológica que la coroides disminuye con la edad, como se ha demostrado en varios estudios de OCT. (383) También se ha medido la coroides con ultrasonografía de alta frecuencia obteniendo un valor único en ojos normales de 320  $\mu\text{m}$ . (384) En este valor es difícil de asegurar que la

colocación de la sonda sea exactamente en la ubicación donde medimos la coroides subfoveal.

También hay que tener en cuenta que el espesor coroideo depende de la refracción y la LA como se ha descrito en estudios previos. Cuanto mayor LA o más miope es el ojo, más delgada es la coroides, mientras que si se trata de un ojo corto hipermetrope, mayor grosor coroideo. (243, 244, 385, 386) Se piensa que el ojo va desarrollándose para concluir con un espesor coroideo máximo subfoveal para que actué como un dissipador de calor y metabólico. La disminución de espesor coroideo en un miope lo relacionamos con la elongación del globo ocular; al aumentar su tamaño antero-posterior y con ello su LA, toda las capas oculares, tanto coroides, como retina y esclera, sufren un estiramiento y adelgazamiento de todas ellas, crecimiento mayor en el sector temporal que nasal, lo que puede provocar esta asimetría de grosor coroideo a nivel macular respecto de la fovea. Otra hipótesis alternativa es que esa asimetría del espesor coroideo respecto a la fovea contribuya al exceso de crecimiento ocular, dando la miopía. (387)



**Figura 49.** Mapas coroides en distintos defectos refractivos y LA. El primer mapa corioideo corresponde a un ojo derecho emétrepe de LA 23,04 mm, al lado los cuadrantes del ETDRS con los espesores en mm y volumen en mm<sup>3</sup> y un corte tomográfico en



el que se ve una coroides de grosor normal. El mapa del medio es de un ojo izquierdo miope de -4,00D y LA de 25,13 mm en el que se observa un corte tomográfico coroideo adelgazado y espesores en los cuadrantes del ETDRS más delgados. El último mapa coroideo corresponde a un ojo derecho hipermetrope de +3,00D y LA de 21,30 mm, con unos espesores por cuadrantes del ETDRS engrosados y un corte tomográfico más grueso.

Además, el grosor coroideo disminuye con la edad, Margolis (388) describió una reducción del espesor coroideo de 1,56  $\mu\text{m}$  por cada año de vida; en el estudio de Ruiz-Medrano y cols. (389) demostraron que el espesor de la coroides disminuye de 10 a 15  $\mu\text{m}$  cada diez años, pero Agawa (390) en un estudio de edades comprendidas de 23 a 56 años, y Li (391), en su estudio con una media de edad de 24,9 años, comentaron que esa correlación entre el espesor coroideo y la edad no se da en ojos con una LA inferior a 25 mm. Este hecho hace sospechar que ocurra lo mismo conforme un niño va creciendo, el ojo se va elongando y con él la coroides disminuye de espesor. En estudios recientes se plantea la posibilidad de que este adelgazamiento coroideo en algunos niños, conforme van creciendo y sobretodo en la segunda década de vida, (389, 391, 392) pueda estar originado o bien por una variación innata en el espesor coroideo, o motivado por un proceso patológico latente, que se podría observar cuando fueran adultos. (393) En miopías patológicas este adelgazamiento coroideo se podría asociar con un cambio degenerativo producido por el insuficiente aporte de suplemento metabólico al área macular. (389, 394) En cambio, en otro estudio en población pediátrica sana, encontramos que el espesor coroideo y el volumen muestran un aumento con la edad después del ajuste por LA. (395)

Otro hecho más a considerar, son cambios en el espesor coroideo a lo largo del día, teniendo picos máximos por la mañana disminuyendo progresivamente a lo largo del día, con unas diferencias de 33,7  $\mu\text{m}$  menos al final del día. (396-399) Estas variaciones diarias están justificadas por el gran componente vascular de la coroides, modificable con cambios fisiopatológicos sistémicos, como pueden ser la hidratación o la presión arterial. Por esta razón, para evitar fluctuaciones diurnas y sesgos, todos los exámenes se realizaron en el mismo intervalo horario de 13:00 a 16:00 horas.

En un estudio previo de nuestro grupo concluimos que existe una correlación lineal de simetría del espesor coroideo en el área foveal y paramacular entre ambos ojos de un mismo sujeto que se mantiene tanto en el subgrupo de emétopes como en el de miopes, lo cual nos permite utilizar como referencia el ojo contralateral de un ojo patológico. (243)

No hemos encontrado estudios con diferencias significativas entre los espesores coroideos medios subfoveales entre hombres y mujeres, pero sí se ha observado en algunos que las mujeres poseen espesores más delgado debido a factores hormonales. (391, 394) En algunos estudios explican que los hombres tienen una coroides más gruesa en comparación con las mujeres después de ajustar por LA (394) debido a la diferencia en el estado hormonal lo que puede influir en el flujo sanguíneo de la coroides. (400-403) La coroidopatía serosa central ocurre con mayor frecuencia en los hombres, (404) lo que se ha asociado hipotéticamente por tener la coroides más gruesa que las mujeres. En cambio, en pacientes con DMAE exudativa, la coroides puede estar adelgazada respecto a los sujetos control, (405) lo que sugiere que la

atenuación de la coroides, entre otros factores, puede promover la neovascularización coroidea. Nuevamente, este hallazgo de una coroides más delgada en mujeres que en hombres se ajusta al patrón de sexo femenino como un factor de riesgo para desarrollar DMAE, hecho demostrado sólo en algún trabajo y relacionado con la mayor esperanza de vida de las mujeres. (394)

En cuanto a los resultados que obtuvimos en nuestro estudio al analizar la coroides de 150 sujetos sanos con el SD-OCT Spectralis de manera manual y con el SS-OCT DRI Triton de manera automática, vimos que el grosor coroidal subfoveal medio fue  $336,47 \pm 81,54 \mu\text{m}$  y  $303,48 \pm 73,27 \mu\text{m}$  con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton respectivamente ( $p < 0,001$ ). El volumen coroidal medio fue de  $8,65 \pm 1,94 \text{ mm}^3$  y  $7,88 \pm 1,77 \text{ mm}^3$  con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton respectivamente ( $p < 0,001$ ). Estas diferencias se mantuvieron en todas las localizaciones, siendo más elevados los valores obtenidos con SD-OCT Spectralis en todas las áreas de la rejilla del ETDRS que los obtenidos con el SS-OCT DRI Triton, pero con una alta correlación entre ambos ( $\rho > 0,82$ ,  $p < 0,001$ ). Nuestros valores se asemejan a una serie de 62 ojos de 31 individuos sanos con una edad media de 45,8 años de Narendran y cols. (406) que encontraron un espesor coroidal subfoveal de  $325,3 \mu\text{m}$  con SD-OCT Spectralis ( $336 \mu\text{m}$  en nuestro estudio) e inferiores a los que obtienen con el SS-OCT DRI Triton, de  $319,5 \mu\text{m}$  ( $303 \mu\text{m}$  en nuestro estudio), aunque la diferencia entre ambos valores es inferior a la nuestra. Tan y su grupo (407) encontraron valores coroides subfoveales de  $312,4 \mu\text{m}$  con SD-OCT Spectralis y  $263,1 \mu\text{m}$  con SS-OCT DRI Triton con diferencias medias entre ambos aparatos de unas  $55,5 \mu\text{m}$  según el protocolo de estudio utilizado del SS-OCT DRI Triton. Obtienen valores medios inferiores a los nuestros pero en una población mucho más heterogénea, porque se trata de 25 sujetos etarios con un rango refractivo entre 0 y -10 D. Las diferencias se mantuvieron en todas las áreas del ETDRS disminuyendo en las nasales.

Hay que tener en cuenta que los dispositivos de OCT emiten una longitud de onda que contribuye a la profundidad y resolución de la imagen obtenida por el sistema. Recordamos que el sistema utilizado con longitud de onda más corta es el SD-OCT Spectralis, con 820 nm, mientras que los dispositivos de SS-OCT como el DRI Triton trabajan con una longitud de onda más larga, de 1050 nm. Para tomar imágenes de la retina la luz tiene que atravesar medios que producen atenuación (cataratas, contenido acuoso, hemorragias, vasos sanguíneos, melanina y esclera); para valorar la coroides podemos encontrar modificaciones en alguno estos medios. Un OCT de longitud de onda más larga, como el SS-OCT DRI Triton, se verá menos afectado por la dispersión de la luz, consiguiendo una mayor y mejor profundidad de penetración en los tejidos, pasando a través de la melanina y logrando imágenes de capas más profundas. (397, 408) Esta es la principal causa que justifica el hallazgo de diferencias de espesor coroidal entre los resultados obtenidos con los dos sistemas de OCT. Sin embargo la población que hemos estudiado siguiendo los criterios de inclusión establecidos, tenía medios transparentes con lo que la dispersión de la luz era mínima.

Para ver si esas diferencias de espesor entre ambos aparatos eran continuas y se mantenían a lo largo de todos los sujetos analizados, se intentó

establecer una correlación lineal entre los resultados de volumen coroideo y otro entre los valores del espesor coroideo subfoveal obtenidos con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton. Dicha correlación siguió la ecuación:

$$\text{Volumen coroideo obtenido con SS-OCT DRI Triton (mm}^3\text{)} = 0,75 + 0,82x(\text{volumen coroideo de SD-OCT Spectralis (mm}^3\text{)}).$$

La correlación alcanzó un valor r igual a 0,902.

$$\text{Espesor subfoveal coroideo obtenido con el SS-OCT DRI Triton (\mu m)} = 60,40 + 0,72x(\text{espesor subfoveal obtenido por SD-OCT Spectralis (\mu m)}).$$

La correlación alcanzó un r igual a 0,804.

Se procedió a la representación gráfica de los resultados obteniendo correlación lineal de manera visual, con lo que pudimos confirmar que, aunque los espesores obtenidos con los aparatos de la capa coroidea son diferentes, hay una diferencia constante y los valores de ambos dispositivos se correlacionan. Como hemos comentado, la menor correlación existente en los valores de espesor subfoveal coroideo fue por la dispersión de alguno de los valores en el diagrama de puntos, que se alejaba de la ecuación obtenida.

También quisimos valorar si las diferencias estaban relacionadas con un mayor o menor volumen coroideo, como han descrito otros autores. (406) Para ello la población estudiada se subdividió en dos grupos según el volumen coroideo total medido con SD-OCT Spectralis. El Grupo 1 (n=79) era el de menor volumen, con volumen coroideo total  $< 8,65 \text{ mm}^3$  y el Grupo 2 (n=71) tenía un volumen coroideo  $\geq 8,65 \text{ mm}^3$ . No hubo diferencias de edad entre grupos pero como cabía esperar el grupo con menor volumen coroideo tenía un defecto refractivo más miópico y una LA más elevada (Grupo 1:  $-1,03 \pm 2,35$  D  $23,83 \pm 2,35 \text{ mm}$  vs Grupo 2:  $-0,94 \pm 1,83$  D  $23,33 \pm 1,18 \text{ mm}$ ).

De los resultados obtenidos vemos que la medición manual con el SD-OCT Spectralis de la coroides, tanto del volumen como del espesor en todas las áreas de la rejilla del ETDRS sigue siendo significativamente superior a la obtenida de modo automático con el SS-OCT DRI Triton, y estas diferencias no desaparecen al dividir a los individuos en dependencia del volumen coroideo. Pero si que observamos que la diferencia de espesor entre ambos OCTs son mayores en el Grupo 2 de volumen coroideo mayor (en un rango de  $26,87 \mu\text{m}$  en T2 a  $46,92 \mu\text{m}$  en S1), comparado con el Grupo 1 de menor volumen (en un rango de  $20,53 \mu\text{m}$  en T2 a  $33,00 \mu\text{m}$  en S1, siendo siempre las medidas más elevadas las del Spectralis) las diferencias de espesor son menores, lo que nos hace pensar que cuanto más miope o mayor LA más parecidos serán los resultados entre aparatos, pero como comentaremos más adelante también subdividimos los sujetos en dependencia de refracción y LA. En el trabajo referido de Narendran y cols. (406) encontraron también mayores diferencias en sujetos con espesores coroides subfoveales superiores a  $350 \mu\text{m}$ .

Para ver si la diferencia entre los valores coroides podía estar influenciada por el tamaño del globo ocular, hicimos la misma valoración en

dependencia de la LA del grupo de estudio. Se dividió la población por la mediana de la LA siendo ésta 23,56 mm, quedando los siguientes grupos: Grupo 1 ( $LA < 23,56$  mm) y Grupo 2 ( $LA \geq 23,56$  mm). Al crear estos dos grupos y valorar las características poblacionales vimos que no había diferencias entre grupos por edad, pero sí que encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la ametropía, con un valor medio de casi emetropía en el Grupo 1 ( $-0,04 \pm 1,55$  D) y de miopía en el Grupo 2 ( $-1,91 \pm 2,01$  D), y la LA (Grupo 1:  $22,71 \pm 0,60$  mm vs Grupo 2:  $24,45 \pm 0,79$  mm) y profundidad de cámara anterior (Grupo 1:  $3,21 \pm 0,33$  mm vs Grupo 2:  $3,51 \pm 0,32$  mm), siendo en el Grupo 2 valores más altos, esperados al estar ante un grupo más miope.

En cuanto a los resultados obtenidos al dividir la población en función de la LA, vemos que tanto la medición manual del volumen como del espesor coroideo en todas los cuadrantes del ETDRS con el SD-OCT Spectralis sigue siendo significativamente superior a la obtenida de modo automático con el SS-OCT DRI Triton, pero esta vez no en todos los cuadrantes. En el Grupo 1 en el que la LA es  $< 23,56$  mm, ya encontramos un cuadrante en el que no hay diferencias (N2), aunque sí las hay en todos los demás. En cuanto al Grupo 2 de  $LA \geq 23,56$  mm donde encontramos un valor medio de ametropía miope ( $-1,91$  D), observamos diferencias significativas en 5 de los 9 cuadrantes del ETDRS (S1, N1, S2, I2 y N2), pero en los otros 4 cuadrantes (R1, T1, I1 y T2) y en el volumen no se encontraron diferencias entre las medidas realizadas con los dos aparatos. Además si nos volvemos a fijar en las  $\mu\text{m}$  de diferencia de espesor del SD-OCT Spectralis al SS-OCT DRI Triton, esta vez son mayores en el Grupo 1 que tiene menor LA y con ello mayor espesor coroideo (en un rango de  $25,30 \mu\text{m}$  en N2 a  $48,41 \mu\text{m}$  en S1), en cambio en el Grupo 2 de mayor LA (más miope) y menor espesor coroideo (en un rango de  $19,40 \mu\text{m}$  en T2 a  $29,08 \mu\text{m}$  en S1) las diferencias de espesor son menores, lo que nos vuelve a hacer pensar que cuanto más miope o mayor LA más parecidos serán los resultados entre aparatos; sin embargo llama la atención que estos resultados no los hemos obtenido dividiendo los sujetos según el volumen total coroideo. Tan y cols. no encontraron que las diferencias refractivas influyeran en las diferencias entre ambos aparatos pero ya hemos comentado que se trataba de una serie relativamente pequeña.

Con todos estos resultados confirmamos que a mayor LA, más parecidas serán las medidas obtenidas por ambos aparatos aunque sigan siendo más gruesas las de SD-OCT Spectralis y tengan una correlación lineal con las que da el SS-OCT DRI Triton, y que la LA será un factor decisivo en que los espesores coroideos sean más delgados o más gruesos, y con ello se tienda más a la miopía o la emetropía respectivamente.

Todos estos resultados los tuvimos en cuenta al valorar nuevamente los valores coroideos en nuestros enfermos con DM1, pero utilizando únicamente el grupo control de 60 sujetos sanos de edades similares al grupo de DM1 y sin errores de refracción extremos, que son los dos factores que pueden influir más en las mediciones del espesor coroideo. Además, es fundamental tener en cuenta la existencia de esta diferencia entre ambos aparatos al valorar el espesor coroideo tanto en sujetos sanos como en cualquier patología. Aún existiendo una clara correlación entre los valores obtenidos, las diferencias de medición son marcadas.

#### 9.4.3.2. Consideraciones sobre el espesor coroideo en sujetos sanos y DM1

La coroides, además de ser fundamental para mantener la fisiología normal del ojo, se ha visto que participa en la etiopatogenia de varias enfermedades oculares incluyendo DMAE y enfermedades paquicoroideas, vasculopatía coroidea polipoidea, corioidopatía serosa central, miopía magna, o enfermedades infiltrativas o inflamatorias como la enfermedad de Harada. (409-411) El espesor de la coroides puede encontrarse o aumentado o disminuido según la patología. En diversos trabajos se ha visto que el espesor coroideo en pacientes con glaucoma y otras afectaciones retinianas, disminuye significativamente en correlación con el tiempo que hace que padecen la enfermedad o con el tratamiento aplicado. (412) Concretamente se ha descrito en un estudio previo que un exceso de adelgazamiento nasal coroideo podría contribuir al desarrollo de la atrofia peripapilar y jugar un papel importante en el glaucoma. (238)

Existen estudios clínicos, histopatológicos y experimentales que sugieren la relación de la RD con la afectación coroidea. Se han descrito anomalías a nivel coroideo en pacientes diabéticos, incluyendo la presencia de microaneurismas, dilataciones o cierres a nivel de la coriocapilar, modificación en los capilares de la coriocapilar, aumento de la tortuosidad vascular, pérdida capilar, áreas de no perfusión e incluso neovascularización coroidea. (396) Como comentaremos, en pacientes diabéticos con lesiones los trabajos han demostrado una disminución del espesor coroideo en sujetos con RD proliferante o EMD y escasos cambios en RD no proliferante o en enfermos sin RD. La rotura de la barrera hematorretiniana, la alteración en la integridad vascular de la retina o las anomalías hemodinámicas provocan modificaciones en el espesor coroideo en modelos murinos de DM. (413, 414) En nuestro estudio quisimos valorar la existencia de cambios coroideos en DM1 previo al desarrollo de la RD, valorando el espesor de la coroides en los dos grupos a estudio, el de DM1 y el control.

Como hemos comentado previamente, en trabajos previos de nuestro grupo el espesor coroideo, disminuye con la edad, y es la LA un factores fundamental a tener en cuenta en la medición del grosor de la coroides. (243, 244) Por esta razón, incluimos pacientes de edades similares y descartamos errores de refracción considerables (salvo en el estudio de las diferencias entre las medidas entre SD-OCT y SS-OCT), para evitar el sesgo de la edad y la LA.

Con el SD-OCT Spectralis obtuvimos diferencias significativas entre el grupo de pacientes DM1 y el grupo control en todos los cuadrantes del ETDRS y en volumen, excepto en el perifoveal temporal (T2:  $p=0,107$ ). Vemos que en todos los cuadrantes la media de espesor coroideo fue mayor en los diabéticos, lo mismo pasa con el volumen.

Con el SS-OCT DRI Triton, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en el cuadrante central ( $R1=0,025$ ) y en los cuadrantes verticales, tanto perifoveales (S2  $p=0,040$  e I2  $p=0,036$ ) como parafoveales (S1  $p=0,014$  e I1  $p=0,016$ ). Sin embargo, las diferencias no llegaron a alcanzar significación

estadística ni en los cuadrantes horizontales ni en el volumen coroideo total. Como hemos comentado, los cuadrantes horizontales son los de menor espesor tanto en el círculo parafoveal como en el perifoveal. Al ser las diferencias menores es probable para que en estos cuadrantes alcanzaran diferencias significativas tuviéramos que aumentar el tamaño muestral. También se encontró que el espesor coroideo y el volumen de los diabéticos es mayor a la media de espesor y volumen del grupo control.

Los espesores con el SD-OCT Spectralis fueron superiores en todos los cuadrantes respecto a los medidos con SS-OCT DRI Triton, hecho que ya habíamos demostrado con nuestro estudio en sujetos sanos y que consideramos que precisábamos para poder valorar las diferencias proporcionadas con los dos aparatos entre los dos grupos, DM1 y sanos.

Tavares y cols. (415) observaron en su estudio de un año de seguimiento que la coroides de los pacientes con DM sin RD aumentaba, mientras que el espesor de las CIR (CCG, CPI, CNI y CPE) y la retina total disminuía, hallazgos similares a los encontrados en nuestro trabajo. Varios estudios han analizado el espesor coroideo en pacientes diabéticos sin RD, aunque los resultados han sido contradictorios. En los estudios de Esmaelpour y Querques encontraron que el adelgazamiento de la coroides era independiente del estadio de la enfermedad, incluso en pacientes diabéticos sin DR. (416-419) Por el contrario, Xu y cols., incluyendo 246 sujetos diabéticos, 23 de los cuales tenían RD, encontraron un engrosamiento subfoveal coroideo asociado con DM. (420) Sin embargo, esta diferencia no se relacionó con la presencia o estadio de la RD después de ajustar varios factores de confusión. (420) Vujosevic y cols. no encontraron diferencias significativas en el espesor coroideo entre los pacientes diabéticos y los controles. (421) Por otra parte, hay numerosas variables fisiológicas como la LA, el error refractivo, la PIO, la variación diurna y los diferentes fármacos que podrían afectar al grosor coroideo, además de los diferentes rangos de edad de los grupos poblacionales de cada estudio, en nuestro caso un grupo joven, dichos factores deben considerarse en dichos estudios.

En el estudio que hemos comentado de Tavares y cols. con engrosamiento coroideo en 1 año, justificaron que este aumento del espesor coroideo observado en pacientes DM sin RD podía corresponder a la presencia de una vasculopatía coroidea, de modo que el EMD o la dilatación vascular con una mayor rigidez de los vasos sanguíneos pueden ser los responsables de dicho aumento; ya hemos comentado que nuestros resultados son similares a los de su grupo. (415) La autorregulación de la coroides es un hecho controvertido. (422) En pacientes diabéticos, Nagaoka y cols. (423) demostraron que el flujo sanguíneo coroideo podía estar disminuido, incluso antes de que hubiera signos de RD.

La tendencia a una disminución del espesor coroideo en pacientes diabéticos que desarrollan RD en comparación con los pacientes sin RD podría corresponder a las modificaciones vasculares y pérdida microvascular. Trabajos de los grupos de Esmaelpour (418) y Abadía (381) encontraron que los espesores coroides subfoveales eran más delgados en los pacientes DM2 sin RD y con RD no proliferante en comparación con controles sanos. Kim y

cols. (379) evaluaron el grosor coroideo subfoveal y a una distancia de 1500  $\mu\text{m}$  superior, inferior, nasal y temporal a la fovea. A diferencia de los estudios anteriormente referidos, encontraron que el espesor coroideo subfoveal en presencia de RD proliferante era más grueso que en ojos sin RD, o con RD no proliferante leve a moderada y severa. Sin embargo, en comparación con los controles sanos, los espesores subfoveal, temporal, nasal, superior e inferior de la coroides disminuyeron ligeramente en los ojos con DM2 sin RD o con RD no proliferante en estadios más iniciales de la enfermedad (leve/moderado), aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. Kim y cols. (379) y Vujosevic y cols. (421) mostraron que la RD temprana se asociaba con una coroides más delgada comparándola con el grupo control.

Cuando analizamos los resultados del espesor coroideo dividiendo el grupo de DM1 en función de los años de evolución de su enfermedad (Grupo 1 <24 años y Grupo 2  $\geq$  24 años) con SD-OCT Spectralis y SS-OCT DRI Triton por separado, se encontraron diferencias significativas de edad entre ambos grupos, algo esperado dado que a mayor evolución de la enfermedad es lógico que se trate de una población de edad más avanzada ( $35,65 \pm 12,87$  años en el Grupo 1 de <24 años de evolución vs  $45,59 \pm 9,96$  años en el Grupo 2 con  $\geq 24$  años de evolución;  $p < 0,001$ ), pero no hubo diferencias ni en la ametropía, profundidad de cámara anterior ni LA, lo cual nos permitió comparar ambos grupos. Se observó que con el SD-OCT Spectralis existían diferencias significativas en 3 cuadrantes del ETDRS, I1 y los dos perifoveales verticales, S2 e I2 y con el SS-OCT DRI Triton sólo se encontraron diferencias en estos dos últimos (S2 e I2). De las diferencias encontradas con el SD-OCT Spectralis, los cuadrantes verticales tuvieron espesores más gruesos en el grupo de menos evolución con unas diferencias de  $30,36 \mu\text{m}$  más en I1 y  $38,92 \mu\text{m}$  más en I2, pero en el cuadrante S2 encontramos lo contrario  $12,53 \mu\text{m}$  menos de espesor en este grupo de corta evolución, valor muy bajo comparado con las diferencias de los otros dos cuadrantes. En cambio en dicho cuadrante S2 y en el I2 fueron en los únicos que encontramos diferencias significativas con el SS-OCT DRI Triton, con valores de espesor menor en el grupo de larga evolución con una diferencia en S2 de  $27,53 \mu\text{m}$  menos y en I2 de  $25,34 \mu\text{m}$  menos comparando con el grupo de corta evolución. Con SD-OCT Spectralis 7 de los 9 cuadrantes y el volumen tuvieron valores inferiores en el grupo de mayor evolución, lo que se mantiene con el SS-OCT DRI Triton en el que se obtuvieron estos espesores más delgados en otros 7 de los 9 cuadrantes, además del volumen. Resumiendo, el adelgazamiento coroideo a lo largo de la evolución de la enfermedad mencionado por otros autores, lo encontramos en los pacientes DM1 con una evolución superior a 24 años de enfermedad. (379, 381, 418, 421)

En un estudio de Malerbi y cols. (424) en pacientes con DM1 sin RD pero un control metabólico malo, con HbA1c superiores a 9% en la mayoría de los enfermos, el espesor coroideo era superior en los pacientes diabéticos que en los controles, y dentro del grupo de los DM1, el factor que se correlacionó con el aumento de espesor fue la presencia de microalbuminuria en comparación con aquellos pacientes con función renal normal. Es importante valorar la microalbuminuria como un factor confusor en estos enfermos, además de los ya comentados como la edad y la duración de la diabetes, (421)

ya que tanto la albuminuria como la RD se han relacionado con el estado inflamatorio, daño endotelial o una alteración en la capacidad de remodelación del daño de la matriz extracelular. (212)

Se requerirán estudios longitudinales futuros con una muestra más grande de pacientes diabéticos, sin y con RD y tanto en DM1 como DM2, ya que su comportamiento puede diferir tanto por la influencia de la edad como de distintos factores vasculares, para confirmar este resultado. En nuestra población no podemos valorar los cambios coroideos con la evolución temporal. Como hemos dicho, las imágenes adquiridas con el Spectralis en el 2009 pueden ser valoradas nuevamente con el programa informático actualizado para la segmentación por capas. Sin embargo, las imágenes no adquiridas con EDI en ese momento es muy difícil delimitar los límites coroideos en la gran mayoría de los sujetos.

En este estudio solo hemos incluido DM1 sin RD, pero hay múltiples estudios que valoran la influencia de la presencia de EMD en el espesor de la coroides. Los trabajos de Regatieri (378), Abadía (381), Querques (419), Esmaeelpour (418) y Adhi (425) entre otros describen un grosor subfoveal coroideo reducido, así como en nasal, temporal, superior e inferior a la fovea en pacientes con EMD en comparación con controles sanos. Ünsal y cols. compararon el espesor coroideo en pacientes con RD no proliferante, RD proliferante y EMD, encontrando que el espesor coroideo disminuye a medida que la enfermedad progresa de una RD no proliferante leve a moderada, llegando a una RD proliferante. Esto nos da una idea de la relación entre el control deficiente y prolongado de la glucemia y su influencia en la vascularización, en este caso los vasos de la coroides en la DM. (380) La DM es una enfermedad vascular, que afecta a la microcirculación con lo que, aunque menos estudiado durante años por carecer de la instrumentación necesaria, tiene que afectar a la coriocapilar igual que a las capas de medianos y grandes vasos de la coroides. Sí se conocía la existencia de coroidopatía diabética y es concordante con que se modifique el espesor de esta capa vascular ocular. Regatieri y cols. compararon espesores de pacientes con RD no proliferante, RD proliferante y EMD con controles sanos y sin encontrar diferencias significativas entre los pacientes con RD no proliferante y el grupo control, pero el espesor coroideo disminuyó en el grupo de pacientes con RD proliferante y en el de EMD. (378) Kim y cols. (379) demostraron un aumento significativo del espesor coroideo a medida que la enfermedad progresaba en severidad de RD no proliferante moderada a severa, y de ésta a RD proliferante no tratada. Sin embargo, la coroides de los pacientes con RD proliferante que habían sido tratadas era más delgadas que las de los pacientes con RD proliferante que no habían recibido terapia con láser. Esto también es concordante con la disminución vascular que origina a nivel retiniano la fotocoagulación retiniana, razón por la que se justifica el efecto beneficioso de la fotocoagulación argón en el tratamiento de la RD proliferante, la disminución de las necesidades de oxígeno y con ello la disminución del nivel de VEGF. La coroides subfoveal en los ojos del grupo con EMD era significativamente más gruesa que en los ojos sin EMD. (379) El adelgazamiento coroideo postratamiento también lo han objetivado autores como Ünsal y cols. (380) Cho y cols. objetivaron inmediatamente después de la fotocoagulación láser un aumento del espesor coroideo submacular, sugiriendo

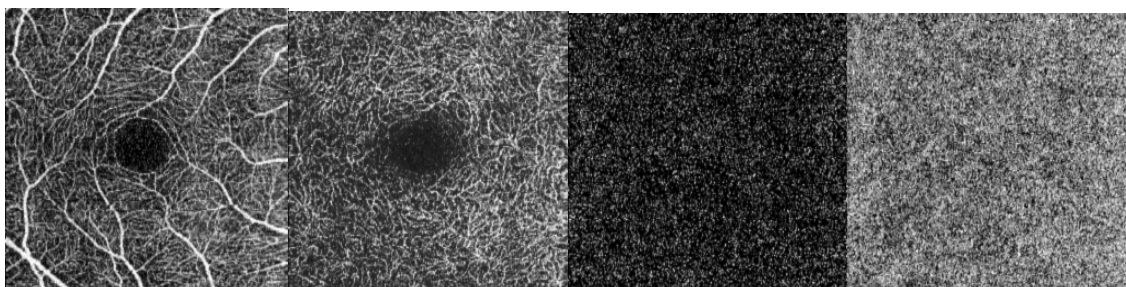


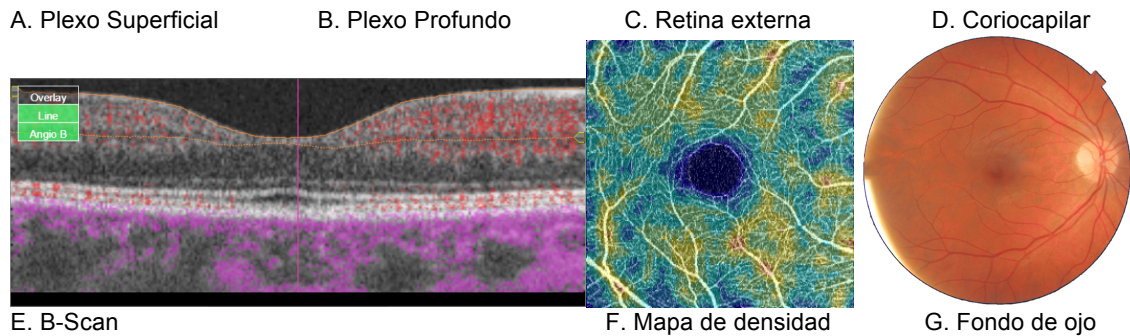
una modificación del flujo sanguíneo desde la retina periférica hacia el área foveal secundaria a la fotocoagulación con vasodilatación, pudiendo originar EMD. (426)

Buscando una correlación con el estado metabólico, en el trabajo de Abadía en DM2 (381) no detectaron diferencias significativas según niveles de HbA1c ni la duración de la diabetes y el espesor coroideo; sí hubo una moderada correlación entre el grosor de la coroides y los niveles de HbA1c en pacientes con EMD ( $r=0,342$ ;  $p=0,017$ ). En cambio, Kim y cols. (379) encontraron diferencias estadísticamente significativas según los niveles de HbA1c entre los grupos con RD. También encontraron una correlación significativa entre el grosor coroideo subfoveal y la HbA1c ( $r=0,252$ ;  $p<0,05$ ).

Los SD-OCTs y SS-OCTs son dispositivos de excelente resolución y no invasivos con los que evaluar la coroides. Son importantes en la valoración de muchas patologías que afectan a la coroides como hemos comentado en la introducción. (388, 390) En la RD, pueden ser muy útiles para evaluar los cambios a nivel coroideo del flujo sanguíneo. La relación entre la RD y la coroidopatía diabética no está claramente definida en la bibliografía. (427) La coroides suministra oxígeno y nutrientes a la retina externa. Cualquier cambio o daño con adelgazamiento de este tejido puede afectar la retina suprayacente, causando hipoxia y llevando a la aparición de lesiones retinianas o la progresión de la RD existente. Sin embargo, se desconoce si el adelgazamiento de la coroides es anterior a la aparición de las lesiones de RD o si las lesiones de RD están asociadas con la reducción del grosor de la coroides. Por lo tanto, conocer el papel de la coroides en la retina de pacientes con DM y de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la RD, incluidos los que afectan la coroides, puede ayudarnos a comprender mejor el curso de la enfermedad y optimizar el manejo de la RD en base a intervenciones adaptadas. Es decir, se deben realizar más estudios prospectivos y longitudinales.

Recientemente han aparecido aparatos para la medida del flujo sanguíneo con OCTA. En nuestros pacientes (datos no presentados en esta tesis) hemos visto la aparición de modificaciones en los plexos capilares pero también alteraciones evidentes a nivel de la coriocapilar. En datos preliminares, enfermos presentando estas alteraciones en la OCTA se ha visto que tenían una disminución del espesor coroideo. En estos enfermos se realizó OCTA previo al programa informático de flujo y la calidad de adquisición de las imágenes no fue suficiente como para que se pudiera revalorar el flujo a posteriori, además de no ser uno de los objetivos planteados al inicio de esta tesis doctoral.





**Figura 50.** Visualización de los cuatro plexos en escala de grises que proporciona el OCTA Triton (A, B, C, D).

Escáneres B de un corte tomográfico obtenido a nivel foveal (E). Mapa de densidad vascular a nivel del plexo superficial (F), misma imagen que (A) pero en escala de color. Imagen del fondo de ojo en color (G). Todas ellas correspondientes al protocolo Angio Macula 3,0x3,0 mm. Se trata de un paciente DM1 de 20 años de evolución en el que observamos aumento de la ZAF y modificaciones en la distribución capilar con zonas avasculares tanto en el plexo vascular superficial como profundo. Llama la atención las zonas de disminución capilar a nivel de la coriocapilar. Este enfermo tenía una disminución del espesor corioideo estadísticamente significativa en relación con los DM1 en los que se objetivo un OCTA dentro de la normalidad.

#### 9.4.4. Estudio 3: Valoración de la neurodegeneración

En nuestro estudio, observamos un deterioro de la retina neurosensorial en pacientes DM1 sin signos de RD, que se manifiesta como una disminución de la retina interna total, es decir, en las CIR. En 2009, se vio que el grupo DM1 presentaba una retina total más gruesa debido a un aumento en el grosor de las CIR, pero estas diferencias disminuyeron en 8 años al volver a medir en 2017.

Sohn y cols. (192) como hemos comentado antes, obtuvieron hallazgos similares en una población más pequeña, incluyendo cambios mínimos producidos en la retina en un período de seguimiento de 4 años. En este estudio los autores correlacionan los hallazgos en humanos con el adelgazamiento de las CIR en un modelo de roedor diabético. Sin embargo, los resultados en humanos los obtuvieron usando Stratus, un OCT de dominio tiempo de menor resolución; el SD-OCT tiene una resolución mucho mejor de las estructuras retinianas con estos pequeños valores de espesor de las diferentes capas de la retina.

Nuestros hallazgos también respaldan la pérdida capilar perifoveal observada en pacientes DM1 y DM2 antes de que se produzcan cambios retinianos que conlleven a la RD. Dimitrova y cols. mostraron una disminución significativa tanto en el plexo capilar superficial como en el profundo utilizando OCTA en pacientes diabéticos antes del inicio de las lesiones (principalmente pacientes DM2). (260) La zona avascular foveal (ZAF) se incrementó en el plexo superficial que soporta los cambios vasculares internos. Vujosevic y cols. mostraron esta pérdida capilar en el plexo capilar superficial y un aumento en la ZAF que sostiene los cambios que se dan en las CIR. Los autores mostraron una disminución en los valores de espesor de la retina interna, pero los resultados no alcanzaron niveles significativos. (261)

La neurodegeneración en ojos de pacientes diabéticos antes del inicio de los cambios microvasculares es un hecho comprobado. (428) Varios autores han demostrado una reducción de la CCG en pacientes diabéticos sin RD, tanto en DM1 como en DM2. Demirkaya y cols. (264) encontraron una pérdida en la CCG y en la CFNR en un pequeño número de pacientes diabéticos sin lesiones (n=19). Scarinski y cols. (429) demostraron una alteración temprana de la retina neurosensorial con un aumento de espesor en la CNI y una disminución en la CCG, en pacientes DM1 sin signos de RD o con un deterioro mínimo.

En nuestros pacientes, encontramos pérdida a nivel de la CCG no solo en el grupo de pacientes con DM1 sino también en las áreas verticales (S1 e I1) de los sujetos control. La pérdida de espesor en la CFNR ya se ha detectado previamente en pacientes con cambios retinianos nulos o mínimos. (45, 50, 200, 430)

En nuestro estudio retrospectivo, hemos demostrado que los pacientes DM1 pierden retina interna, incluidas todas las CIR desde la MLI hasta la MLE. La CCG y sus fibras se pierden, no solo en pacientes diabéticos antes de que aparezcan signos de RD, sino también en sujetos sanos en este mismo rango de edad después de 8 años. Es importante remarcar el hecho de que personas sanas sin ningún tipo de patología oftalmológica o sistémica, presentan una pérdida neuronal con la edad, después de una evolución de 8 años.

Demirkaya y cols. (431) demostraron la pérdida en la CFNR y en la CCG relacionándola con la edad, utilizando también el SD-OCT. Van Dijk usó el algoritmo del SD-OCT (Iowa Reference Algorithm) para describir el mismo hallazgo en pacientes DM1 y DM2 con lesiones de RD mínimas o sin signos. (49, 359)

Al observar las áreas parafoveales (N1, S1, T1, I1) donde se encuentra la mayoría de los cuerpos de las células ganglionares, el grupo control mostró pérdida en la CCG principalmente en las áreas verticales (S1, I1); los pacientes DM1 mostraron pérdida en todas las áreas paracentrales. La tasa total de pérdida parafoveal de células ganglionares en ambos grupos fue mayor en el grupo de pacientes DM1 que en el grupo control (-0,182  $\mu\text{m}/\text{año}$  frente a -0,076  $\mu\text{m}/\text{año}$  respectivamente).

El espesor de la CFNR se encuentra en su mayoría localizado a nivel de los cuadrantes perifoveales del ETDRS (S2, T2, I2 y N2). Al observar estas áreas periféricas, tanto los sujetos sanos como los DM1 mostraron pérdida en la CFNR en casi todas las áreas. Los sectores verticales (S2, I2) son los más afectados en sujetos sanos. Se espera que la CFNR se pierda primero en la región nasal del área periférica (N2), pero este hallazgo fue común tanto para el grupo control como para los pacientes DM1. (432) Usando el valor total de la CFNR en las cuatro áreas perifoveales, no se encontraron pérdidas significativas durante los 8 años de evolución, no solo en el grupo control sino tampoco en el grupo de pacientes DM1.

El mayor cambio en nuestros grupos estudiados fue a nivel de la CNI: en las áreas perifoveales, la pérdida fue de -0,053  $\mu\text{m}/\text{año}$  frente a -0,111  $\mu\text{m}/\text{año}$

en el grupo control y de pacientes DM1, respectivamente. Solo los pacientes DM1 tuvieron disminución de espesor en las áreas parafoveales, con una tasa de  $-0,126 \mu\text{m/año}$ , mientras que los controles permanecieron inalterados en estas áreas.

El grosor subfoveal (R1) es generado por conos y cuerpos celulares de Müller, sin tener aquí ninguna aportación a dicho espesor la cantidad de células ganglionares. No se encontró disminución de células gliales en este nivel. La ausencia de cambios durante los 8 años de evolución en nuestro estudio apoya la hipótesis de que el número de conos a nivel foveal (R1) se mantiene estable durante un intervalo de tiempo prolongado. Otras explicaciones podrían ser la activación de las células de Müller o el engrosamiento del EPR que aparece con la edad, pero la edad media de nuestra población era relativamente joven para esta explicación del envejecimiento del EPR.

Las CIR son parte del sistema nervioso central. Se han encontrado cambios en el sistema nervioso central en pacientes DM1 de larga duración con conectividad funcional y cognición disminuidas (433), lo que sugiere que la hiperglucemia crónica puede dañar la función neural con el estado diabético a largo plazo como se ve en nuestro estudio.

A microscopic image of plant tissue, likely a cross-section of a stem or root, showing various cellular structures. The image is dominated by a dense network of cell walls, with some larger, more distinct cells visible. The overall color is a warm, golden-brown. The text 'Conclusiones' is overlaid in the lower right quadrant.

# Conclusiones



## 10. Conclusiones

1. Los diabéticos de larga evolución sin signos de RD presentan una función visual mantenida, salvo una pérdida funcional en la sensibilidad al contraste demostrada como una disminución de la AVMC con ETDRS al 1,25% de contraste.
2. En general, los valores de espesor a nivel macular en cualquiera de los individuos estudiados, son superiores en las mediciones realizadas con el SD-OCT Spectralis que con el SS-OCT Triton.
3. Se pueden detectar cambios en el espesor macular de las distintas capas de la retina, así como de la CFNR a nivel del nervio óptico en pacientes con DM1 sin RD, tanto con el SD-OCT Spectralis como con el SS-OCT DRI Triton.
4. Los pacientes con DM1 sin RD presentan disminución de espesor en los cuadrantes maculares del ETDRS en las CIR respecto al grupo control en su mismo rango de edad, sobretodo en los cuerpos de las células ganglionares localizadas en la CCG a nivel parafoveal, generando adelgazamientos de la CFNR en los cuadrantes perifoveales.
5. No hemos encontrado diferencias entre controles y diabéticos en las CER a nivel macular. Esto va a favor de una mayor resistencia de los fotorreceptores a las alteraciones vasculares previas a la aparición de la RD o a otras causas como modificaciones en la altura del EPR, cambios gliales... Son necesarios nuevos estudios incluyendo no sólo cambios a nivel de la OCT estructural sino también otros cambios como modificaciones a nivel de la OCTA para confirmar y justificar este hallazgo.
6. Existen diferencias entre los valores proporcionados por ambos dispositivos a nivel de la CFNR peripapilar. A nivel peripapilar también hay adelgazamiento en la CFNR en los pacientes DM1, detectándose una pérdida de fibras con el SD-OCT Spectralis en los sectores NI, TI y NS y con el SS-OCT DRI Triton en los sectores TS, T, TI y NS. Este mayor adelgazamiento en los sectores verticales se relacionan con las disminuciones de espesor de las áreas maculares.
7. El espesor coroideo más grueso se encuentra a nivel subfoveal disminuyendo progresivamente hacia la periferia. Las áreas verticales son más gruesas que las horizontales, siendo las áreas superiores las más gruesas de las verticales y las nasales las más delgadas de las horizontales.
8. Los valores de volumen y espesor coroideos que proporciona el SD-OCT Spectralis después de la segmentación manual son estadísticamente superiores en todas las áreas del ETDRS a los obtenidos con el SS-OCT DRI Triton de forma automática. Existe una correlación lineal alta entre los valores proporcionados por ambos aparatos tanto para el volumen como para el espesor subfoveal

coroideo, aun así el intercambio de datos entre sistemas debe realizarse con cautela.

9. Las diferencias en los valores de espesores coroideos obtenidos con ambos dispositivos son menores cuanto mayor LA del individuo. Sin embargo no hemos podido constatar que en las diferencias de medición entre ambos aparatos influya el volumen coroideo total.
10. Aparece un adelgazamiento coroideo relacionado con los años de evolución de la enfermedad en los pacientes DM1 sin RD. elvira
11. En enfermos con una evolución de la DM superior a 24 años la coroides tiene un espesor estadísticamente inferior a aquellos pacientes con menor evolutivo.
12. Antes del inicio de la RD, los pacientes DM1 pueden presentar un grosor retiniano aumentado debido al engrosamiento de las CIR. Estos pacientes van experimentando una disminución de su grosor retiniano a lo largo del tiempo, principalmente en sus CIR, lo que respalda la hipótesis de la neurodegeneración retiniana en el paciente diabético, que puede manifestarse con una alteración de la función visual provocando una disminución de la AVMC con bajos contrastes.
13. Los pacientes DM1 presentan una pérdida en la CCG y CFNR con la evolución de su enfermedad. Estos cambios aunque más selectivos en su localización se han observado en la población sana después de 8 años.





# **Bibliografía**



## 11. Bibliografía

1. M. SR. Epidemiología de la diabetes mellitus insulino dependiente. Conceptos nuevos e ideas antiguas. *Tiempos Médicos* 1991.
2. A. G. Grupo de trabajo de Epidemiología de la Sociedad Española de Diabetes. Los estudios de incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en España. *Avances en Diabetología* 1996; 12: 24-28.
3. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol.* 2007;14(4):179-83.
4. Trento M, Durando O, Lavecchia S, Charrier L, Cavallo F, Costa MA, et al. Vision related quality of life in patients with type 2 diabetes in the EUROCONDOR trial. *Endocrine.* 2017;57(1):83-8.
5. Kuwabara T, Cogan DG. Retinal vascular patterns. VI. Mural cells of the retinal capillaries. *Arch Ophthalmol.* 1963;69:492-502.
6. Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M. Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy. *J Clin Invest.* 1996;97(12):2883-90.
7. Dosso AA, Bonvin ER, Morel Y, Golay A, Assal JP, Leuenberger PM. Risk factors associated with contrast sensitivity loss in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1996;234(5):300-5.
8. Hyvärinen L, Laurinen P, Rovamo J. Contrast sensitivity in evaluation of visual impairment due to diabetes. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1983;61(1):94-101.
9. Sokol S, Moskowitz A, Skarf B, Evans R, Molitch M, Senior B. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(1):51-4.
10. Greenstein VC, Shapiro A, Zaidi Q, Hood DC. Psychophysical evidence for post-receptor sensitivity loss in diabetics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(10):2781-90.
11. Hardy KJ, Lipton J, Scase MO, Foster DH, Scarpello JH. Detection of colour vision abnormalities in uncomplicated type 1 diabetic patients with angiographically normal retinas. *Br J Ophthalmol.* 1992;76(8):461-4.
12. Bresnick GH, Korth K, Groo A, Palta M. Electroretinographic oscillatory potentials predict progression of diabetic retinopathy. Preliminary report. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(9):1307-11.
13. Ghirlanda G, Di Leo MA, Caputo S, Falsini B, Porciatti V, Marietti G, et al. Detection of inner retina dysfunction by steady-state focal electroretinogram pattern and flicker in early IDDM. *Diabetes.* 1991;40(9):1122-7.
14. Prager TC, Garcia CA, Mincher CA, Mishra J, Chu HH. The pattern electroretinogram in diabetes. *Am J Ophthalmol.* 1990;109(3):279-84.
15. Lopes de Faria JM, Katsumi O, Cagliero E, Nathan D, Hirose T. Neurovisual abnormalities preceding the retinopathy in patients with long-term type 1 diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001;239(9):643-8.
16. Moreo G, Mariani E, Pizzamiglio G, Colucci GB. Visual evoked potentials in NIDDM: a longitudinal study. *Diabetologia.* 1995;38(5):573-6.
17. Puvanendran K, Devathanan G, Wong PK. Visual evoked responses in diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983;46(7):643-7.
18. Uccioli L, Parisi V, Monticone G, Parisi L, Durola L, Pernini C, et al. Electrophysiological assessment of visual function in newly-diagnosed IDDM patients. *Diabetologia.* 1995;38(7):804-8.
19. Bartz-Schmidt KU, Schmitz-Valckenberg P. [Retinal nerve fiber layer photography and pupillometry in juvenile diabetes mellitus]. *Ophthalmologe.* 1994;91(3):364-7.
20. Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, Matsumura M. Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1993;100(8):1147-51.

21. Chihara E, Zhang S. [Analysis of diabetic optic neuropathy with a topographic laser scanning system]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1998;102(7):431-5.
22. Lopes de Faria JM, Russ H, Costa VP. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(7):725-8.
23. Simó R, Hernández C, EUROCONDOR. Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: therapeutic implications. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(10):1285-90.
24. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(13):1227-39.
25. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest*. 1998;102(4):783-91.
26. Carrasco E, Hernández C, Miralles A, Huguet P, Farrés J, Simó R. Lower somatostatin expression is an early event in diabetic retinopathy and is associated with retinal neurodegeneration. *Diabetes Care*. 2007;30(11):2902-8.
27. Garcia-Ramírez M, Hernández C, Villarroel M, Canals F, Alonso MA, Fortuny R, et al. Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) is downregulated at early stages of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2009;52(12):2633-41.
28. Elgin U, Cankaya B, Simsek T, Batman A. Comparison of optic disc topography in non-glaucomatous eyes of children with juvenile diabetes mellitus and normal children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2010;47(5):313-6.
29. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-81.
30. Pérez-Iñigo A, Polo V, Larrosa JM, Ferreras A, Sánchez-Cano A, Martínez-de-la-Casa JM, et al. [Correlation between standard automated perimetry global indices and Heidelberg Retina Tomograph II parameters]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82(7):401-11.
31. Pueyo V, Polo V, Larrosa JM, Mayoral F, Ferreras A, Honrubia FM. [Reproducibility of optic nerve head and retinal nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81(4):205-11.
32. Pueyo V, Larrosa JM, Polo V, Pérez-Iñigo A, Ferreras A, Honrubia FM. [Sector-based analysis of the distribution of the neuroretinal rim by confocal scanning laser in the diagnosis of glaucoma]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81(3):135-40.
33. Tekeli O, Turaçlı ME, Atmaca LS, Elhan AH. Evaluation of the optic nerve head with the heidelberg retina tomograph in diabetes mellitus. *Ophthalmologica*. 2008;222(3):168-72.
34. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(5):627-36.
35. Gilmore ED, Hudson C, Nrusimhadevara RK, Harvey PT. Frequency of seeing characteristics of the short wavelength sensitive visual pathway in clinically normal subjects and diabetic patients with focal sensitivity loss. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(11):1462-7.
36. Nitta K, Saito Y, Kobayashi A, Sugiyama K. Influence of clinical factors on blue-on-yellow perimetry for diabetic patients without retinopathy: comparison with white-on-white perimetry. *Retina*. 2006;26(7):797-802.
37. Parravano M, Oddone F, Mineo D, Centofanti M, Borboni P, Lauro R, et al. The role of Humphrey Matrix testing in the early diagnosis of retinopathy in type 1 diabetes. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(12):1656-60.
38. Daley ML, Watzke RC, Riddle MC. Early loss of blue-sensitive color vision in patients with type I diabetes. *Diabetes Care*. 1987;10(6):777-81.
39. Afrashi F, Erakgün T, Köse S, Ardiç K, Menteş J. Blue-on-yellow perimetry versus achromatic perimetry in type 1 diabetes patients without retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;61(1):7-11.
40. Takahashi H, Chihara E. Impact of diabetic retinopathy on quantitative retinal nerve fiber layer measurement and glaucoma screening. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(2):687-92.

41. Lonneville YH, Ozdek SC, Onol M, Yetkin I, Gürelik G, Hasanreisioğlu B. The effect of blood glucose regulation on retinal nerve fiber layer thickness in diabetic patients. *Ophthalmologica*. 2003;217(5):347-50.
42. Ozdek S, Lonneville YH, Onol M, Yetkin I, Hasanreisioğlu BB. Assessment of nerve fiber layer in diabetic patients with scanning laser polarimetry. *Eye (Lond)*. 2002;16(6):761-5.
43. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, Wakitani Y, Takahashi C, Uji Y. Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy. *Ophthalmologica*. 2005;219(6):379-85.
44. van Dijk HW, Kok PH, Garvin M, Sonka M, Devries JH, Michels RP, et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3404-9.
45. Biallostowski C, van Velthoven ME, Michels RP, Schlingemann RO, DeVries JH, Verbraak FD. Decreased optical coherence tomography-measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(9):1135-8.
46. Bronson-Castain KW, Bearse MA, Neuville J, Jonasdottir S, King-Hooper B, Barez S, et al. Adolescents with Type 2 diabetes: early indications of focal retinal neuropathy, retinal thinning, and venular dilation. *Retina*. 2009;29(5):618-26.
47. Verma A, Raman R, Vaitheeswaran K, Pal SS, Laxmi G, Gupta M, et al. Does neuronal damage precede vascular damage in subjects with type 2 diabetes mellitus and having no clinical diabetic retinopathy?. *Ophthalmic Res*. 2012;47(4):202-7.
48. Garcia-Martin E, Polo V, Larrosa JM, Marques ML, Herrero R, Martin J, et al. Retinal layer segmentation in patients with multiple sclerosis using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014;121(2):573-9.
49. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Garvin MK, Sonka M, Lee K, et al. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3660-5.
50. Vujosevic S, Midena E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Müller cells alterations. *J Diabetes Res*. 2013;2013:905058.
51. Bronson-Castain KW, Bearse MA, Neuville J, Jonasdottir S, King-Hooper B, Barez S, et al. Early neural and vascular changes in the adolescent type 1 and type 2 diabetic retina. *Retina*. 2012;32(1):92-102.
52. van Dijk HW, Verbraak FD, Stehouwer M, Kok PH, Garvin MK, Sonka M, et al. Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1 and no or minimal diabetic retinopathy. *Vision Res*. 2011;51(2):224-8.
53. Santos AR, Ribeiro L, Bandello F, Lattanzio R, Egan C, Frydkjaer-Olsen U, et al. Functional and Structural Findings of Neurodegeneration in Early Stages of Diabetic Retinopathy: Cross-sectional Analyses of Baseline Data of the EUROCONDOR Project. *Diabetes*. 2017;66(9):2503-10.
54. Asefzadeh B, Fisch BM, Parenteau CE, Cavallerano AA. Macular thickness and systemic markers for diabetes in individuals with no or mild diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008;36(5):455-63.
55. Araszkiewicz A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Meller M, Bernardczyk-Meller J, Piłaciński S, Rogowicz-Frontczak A, et al. Neurodegeneration of the retina in type 1 diabetic patients. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(10):464-70.
56. Vinik AI, Bril V, Litchy WJ, Price KL, Bastyr EJ, Group MS. Sural sensory action potential identifies diabetic peripheral neuropathy responders to therapy. *Muscle Nerve*. 2005;32(5):619-25.
57. Polydefkis M, Hauer P, Griffin JW, McArthur JC. Skin biopsy as a tool to assess distal small fiber innervation in diabetic neuropathy. *Diabetes Technol Ther*. 2001;3(1):23-8.

58. Bird SJ, Brown MJ, Spino C, Watling S, Foyt HL. Value of repeated measures of nerve conduction and quantitative sensory testing in a diabetic neuropathy trial. *Muscle Nerve*. 2006;34(2):214-24.
59. International Diabetes Federation [Internet]. 2010 [Citado 10 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.idf.org/2010>
60. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1998;21(7):1167-72.
61. Who Study Group Diabetes Mellitus Diabetes Mellitus World Health Organization. Geneva Fact Sheet n 138. 2002. 2011
62. Rodríguez-Miñón J. La diabetes. Tres mil quinientos años de historia. Editorial Nordisk. 1992.
63. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. 1922. *Indian J Med Res*. 2007;125(3):141-6.
64. Diagnosis and classification of diabetes mellitus *Diabetes Care* ed 2010;33 Suppl 1:S62-S69
65. International Diabetes Federation. Atlas de la diabetes de la FID [Internet]. 7a edición. Caracas: Karakas Print; 2015. *Diabetes Care* [Citado 13 de mayo de 2018] Disponible en: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
66. Alberti KG. Problems related to definitions and epidemiology of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: studies throughout the world. *Diabetologia*. 1993;36(10):978-84.
67. Trevisan R, Vedovato M, Tiengo A. The epidemiology of diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13 Suppl 8:2-5.
68. Zimmet PZ, McCarty DJ, de Courten MP. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *J Diabetes Complications*. 1997;11(2):60-8.
69. Benet PH, Bogardus C, Tuomilehto J, Zimmet P. Epidemiology and natural history of type 2 diabetes: non-obese and obese. En: Alberti KGMM, De Fronzo RA, Keen H, Zimmer P, editors. *International textbook of diabetes mellitus*. Chichester: John Wiley, 1992;p. 147-76.
70. Rewers M, LaPorte RE, King H, Tuomilehto J. Trends in the prevalence and incidence of diabetes: insulin-dependent diabetes mellitus in childhood. *World Health Stat Q*. 1988;41(3-4):179-89.
71. Verge CF, Gianani R, Yu L, Pietropaolo M, Smith T, Jackson RA, et al. Late progression to diabetes and evidence for chronic beta-cell autoimmunity in identical twins of patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 1995;44(10):1176-9.
72. Colle E, Lounamaa R, Tuomilehto J, De Beaufort, Balzano E, Bruno G, et al. The epidemiology and immunogenetics of IDDM in Italian-heritage populations. Diabetes Epidemiology Research International (DERI) Study Group. *Diabetes Metab Rev*. 1990;6(2):63-9.
73. Nyström L, Dahlquist G, Rewers M, Wall S. The Swedish childhood diabetes study. An analysis of the temporal variation in diabetes incidence 1978-1987. *Int J Epidemiol*. 1990;19(1):141-6.
74. Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. *Lancet*. 1992;339(8798):905-9.
75. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet*. 2000;355(9207):873-6.
76. Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, Songini M, Oestman J, Castell C, et al. The epidemiology of Type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia*. 2004;47(3):377-84.
77. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93.
78. Martínez Arantegui O, Esteban Juanas F, Lamote de Grignón Alfonso E, Lou Alcaide ML, Martínez Borobio G, Turón Alcaide JM. Programa de atención integral a la Diabetes Mellitus: Revisión C. Comunidad Autónoma de Aragón; 2014.

79. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sánchez-Oriz E, Salvador-Oliván JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragón, Spain. *Diabetes Care*. 1997;20(4):534-6.
80. Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, López-Alba A, López-Mar nez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain es mated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). *Av Diabetol [Internet]* 2013 [Citado el 13 de mayo de 2018]; 30(3): 182-9. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/avances-diabetologia-326/pdf/90254928/S300/>
81. Vicente-Herrero MT, Terradillos García MJ, Capdevila García LM, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, López-González AA. [Costs of temporary disability in Spain related to diabetes mellitus and its complications]. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(8):447-55.
82. Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, Runkle I, Soriguer F, Goday A, et al. Evaluation of Health-Related Quality of Life according to Carbohydrate Metabolism Status: A Spanish Population-Based Study (Di@bet.es Study). *Int J Endocrinol*. 2012;2012:872305.
83. Goday A. [Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications]. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(6):657-70.
84. Esteves J, Laranjeira AF, Roggia MF, Dalpizol M, Scocco C, Kramer CK, et al. [Diabetic retinopathy risk factors]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(3):431-41.
85. Bryden KS, Dunger DB, Mayou RA, Peveler RC, Neil HA. Poor prognosis of young adults with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1052-7.
86. Lövestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O, Agardh E. Diabetic retinopathy, visual acuity, and medical risk indicators: a continuous 10-year follow-up study in Type 1 diabetic patients under routine care. *J Diabetes Complications*. 2001;15(6):287-94.
87. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type I diabetes: a 40-yr follow-up study. *Diabetes Care*. 1986;9(5):443-52.
88. Roy MS, Klein R, O'Colmain BJ, Klein BE, Moss SE, Kempen JH. The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):546-51.
89. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1458-86.
90. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
91. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS)*. *Diabetologia*. 1998;41(11):1263-9.
92. Robles NR, Cid MC, Roncero F, Pizarro JL, Sánchez-Casado E, Pérez Miranda M. [Incidence of diabetic nephropathy in the province of Badajoz along the period from 1990 to 1994]. *An Med Interna*. 1996;13(12):572-5.
93. Mur Martí T, Franch Nadal J, Morató Griera J, Llobera Serentill A, Vilarrubias Calaf M, Ros Espin C. [Nephropathy and microalbuminuria in type II diabetes]. *Aten Primaria*. 1995;16(9):516-24.
94. Esmatjes E, Castell C, Gonzalez T, Tresserras R, Lloveras G. Epidemiology of renal involvement in type II diabetics (NIDDM) in Catalonia. *The Catalan Diabetic Nephropathy Study Group*. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996;32(3):157-63.
95. De Pablos PL, Martínez J, Martínez MP, Doreste JA. Prevalence of micro- and macroalbuminuria in a Canarian population of type 2 diabetic patients. Relationship with blood pressure, lipid profile, obesity and metabolic control. *Diabetes Metab*. 1998;24(4):337-43.
96. Amenábar JJ, García López F, Robles NR, Saracho R, Pinilla J, Gentil MA, et al. [Dialysis and transplantation report of the Spanish Nephrology Society and Autonomous Registries for the year 2000]. *Nefrologia*. 2002;22(4):310-7.

97. Amenábar JJ, García-López F, Robles NR, Saracho R, SEN CdRdl. [Report on dialysis and transplantation of the Spanish Society of Nephrology for 1998]. *Nefrología*. 2000;20 Suppl 6:34-42.
98. Ceballos M, López-Revuelta K, Saracho R, García López F, Castro P, Gutiérrez JA, et al. [Dialysis and transplant patients Registry of the Spanish Society of Nephrology]. *Nefrología*. 2005;25(2):121-4, 6-9.
99. Groeneveld Y, Petri H, Hermans J, Springer MP. Relationship between blood glucose level and mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med*. 1999;16(1):2-13.
100. Chen KT, Chen CJ, Fuh MM, Narayan KM. Causes of death and associated factors among patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus in Taipei, Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;43(2):101-9.
101. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997. Jul;20(7): 1183-1197.
102. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003. Jan;26 Suppl 1:S5-20.
103. Okubo M, Watanabe H, Fujikawa R, Kawamura T, Egusa G, Yamakido M. Reduced prevalence of diabetes according to 1997 American Diabetes Association criteria. *Diabetologia*. 1999;42(10):1168-70.
104. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S11-S24.
105. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 1:S62-S67.
106. International Diabetes Federation. Atlas de la diabetes de la FID. 6ª Edición. De Visu Digital Document Design; 2013. [citado el 14 de mayo de 2018]. Disponible en: [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas).
107. Christy M, Green A, Christau B, Kromann H, Nerup J, Platz P, et al. Studies of the HLA system and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1979;2(2):209-14.
108. Leslie RD, Elliott RB. Early environmental events as a cause of IDDM. Evidence and implications. *Diabetes*. 1994;43(7):843-50.
109. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*. 1983;222(4630):1337-9.
110. Leslie RD, Lo S, Millward BA, Honour J, Pyke DA. Decreased growth velocity before IDDM onset. *Diabetes*. 1991;40(2):211-6.
111. Wolf E, Spencer KM, Cudworth AG. The genetic susceptibility to type 1 (insulin-dependent) diabetes: analysis of the HLA-DR association. *Diabetologia*. 1983;24(4):224-30.
112. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia*. 1981;20(2):87-93.
113. Kumar D, Gemayel NS, Deapen D, Kapadia D, Yamashita PH, Lee M, et al. North-American twins with IDDM. Genetic, etiological, and clinical significance of disease concordance according to age, zygosity, and the interval after diagnosis in first twin. *Diabetes*. 1993;42(9):1351-63.
114. Rich SS. Mapping genes in diabetes. Genetic epidemiological perspective. *Diabetes*. 1990;39(11):1315-9.
115. Tisch R, McDevitt H. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Cell*. 1996;85(3):291-7.
116. Gomis, Rovira, Felú, Oyarzábal. Tratado de la SED de Diabetes Mellitus. Bases moleculares, clínica y tratamiento. Editorial Médica Panamericana SA, 2007. Alberto Alcocer, 24- 28036 Madrid, España.
117. Pugliese A, Gianani R, Moromisato R, Awdeh ZL, Alper CA, Erlich HA, et al. HLA-DQB1\*0602 is associated with dominant protection from diabetes even among islet cell antibody-positive first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetes*. 1995;44(6):608-13.



118. Eisenbarth GS, Jeffrey J. The natural history of type 1A diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(2):146-55.
119. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes.* 1996;45(7):926-33.
120. Dahlquist G, Blom L, Lönnberg G. The Swedish Childhood Diabetes Study--a multivariate analysis of risk determinants for diabetes in different age groups. *Diabetologia.* 1991;34(10):757-62.
121. Fohlman J, Friman G. Is juvenile diabetes a viral disease? *Ann Med.* 1993;25(6):569-74.
122. Asplin CM, Cooney MK, Crossley JR, Dornan TL, Raghu P, Palmer JP. Coxsackie B4 infection and islet cell antibodies three years before overt diabetes. *J Pediatr.* 1982;101(3):398-400.
123. Champsaur HF, Bottazzo GF, Bertrams J, Assan R, Bach C. Virologic, immunologic, and genetic factors in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr.* 1982;100(1):15-20.
124. Bruslerud O, Jervell J, Thorsby E. HLA-DR3 and -DR4 control T-lymphocyte responses to mumps and Coxsackie B4 virus: studies on patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes and healthy subjects. *Diabetologia.* 1985;28(7):420-6.
125. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Franklin BH, Yagihashi S, Toguchi Y, Dobersen MJ, et al. Triad of markers for identifying children at high risk of developing insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA.* 1985;254(11):1469-72.
126. Harrison LC, De Aizpurua H, Loudovaris T, Campbell IL, Cebon JS, Tait BD, et al. Reactivity to human islets and fetal pig proislets by peripheral blood mononuclear cells from subjects with preclinical and clinical insulin-dependent diabetes. *Diabetes.* 1991;40(9):1128-33.
127. Dahlquist GG, Blom LG, Persson LA, Sandström AI, Wall SG. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *BMJ.* 1990;300(6735):1302-6.
128. Kostraba JN, Gay EC, Rewers M, Hamman RF. Nitrate levels in community drinking waters and risk of IDDM. An ecological analysis. *Diabetes Care.* 1992;15(11):1505-8.
129. Helgason T, Jonasson MR. Evidence for a food additive as a cause of ketosis-prone diabetes. *Lancet.* 1981;2(8249):716-20.
130. Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, Neu A, Giani G. Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type 1 diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia.* 1999;42(9):1055-9.
131. Verge CF, Howard NJ, Irwig L, Simpson JM, Mackerras D, Silink M. Environmental factors in childhood IDDM. A population-based, case-control study. *Diabetes Care.* 1994;17(12):1381-9.
132. Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, Ylönen K, Räsänen L, Aro A, et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia.* 1994;37(4):381-7.
133. Elliott RB, Harris DP, Hill JP, Bibby NJ, Wasmuth HE. Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and cow milk: casein variant consumption. *Diabetologia.* 1999;42(3):292-6.
134. Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Epidemiology Research International Group.* *Diabetes.* 1988;37(8):1113-9.
135. Patterson CC, Carson DJ, Hadden DR, Waugh NR, Cole SK. A case-control investigation of perinatal risk factors for childhood IDDM in Northern Ireland and Scotland. *Diabetes Care.* 1994;17(5):376-81.
136. López Siguero JP, Lora Espinosa A, Martínez Aedo MJ, Martínez Valverde A. [Incidence of IDDM in children (age 0-14 yrs) in Málaga 1982-1988]. *An Esp Pediatr.* 1992;37(6):485-8.
137. Neu A, Kehrer M, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) with diabetes mellitus type 1 in Baden-Wuerttemberg, Germany. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(8):1081-5.

138. Vaïserman AM, Voïtenko VP, Tron'ko ND, Kravchenko VI, Khalangot ND, Mekhova LV, et al. [Role of seasonal factors in pre- and postnatal ontogenesis for etiology of type 1 diabetes mellitus]. *Ontogenez*. 2006;37(4):279-85.
139. Muntoni S, Karvonen M, Tuomilehto J. Seasonality of birth in patients with type 1 diabetes. *Lancet*. 2002;359(9313):1246; author reply 7-8.
140. Infections and vaccinations as risk factors for childhood type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicentre case-control investigation. EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia*. 2000;43(1):47-53.
141. Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, Schatz DA, Riley WJ, Malone J, et al. Age and family relationship accentuate the risk of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in relatives of patients with IDDM. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(12):3739-43.
142. Cherubini V, Carle F, Gesuita R, Iannilli A, Tuomilehto J, Prisco F, et al. Large incidence variation of Type I diabetes in central-southern Italy 1990-1995: lower risk in rural areas. *Diabetologia*. 1999;42(7):789-92.
143. Fear NT, McKinney PA, Patterson CC, Parslow RC, Bodansky HJ. Childhood Type 1 diabetes mellitus and parental occupations involving social mixing and infectious contacts: two population-based case-control studies. *Diabet Med*. 1999;16(12):1025-9.
144. Lipton RB, Drum M, Li S, Choi H. Social environment and year of birth influence type 1 diabetes risk for African-American and Latino children. *Diabetes Care*. 1999;22(1):78-85.
145. Hägglöf B, Blom L, Dahlquist G, Lönnberg G, Sahlin B. The Swedish childhood diabetes study: indications of severe psychological stress as a risk factor for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. *Diabetologia*. 1991;34(8):579-83.
146. McKinney PA, Okasha M, Parslow RC, Law GR, Gurney KA, Williams R, et al. Early social mixing and childhood Type 1 diabetes mellitus: a case-control study in Yorkshire, UK. *Diabet Med*. 2000;17(3):236-42.
147. Bache I, Bock T, Vølund A, Buschard K. Previous maternal abortion, longer gestation, and younger maternal age decrease the risk of type 1 diabetes among male offspring. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1063-5.
148. Graves PM, Barriga KJ, Norris JM, Hoffman MR, Yu L, Eisenbarth GS, et al. Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity. *Diabetes Care*. 1999;22(10):1694-7.
149. Stene LC, Rønningen KS, Bjørnvold M, Undlien DE, Joner G. An inverse association between history of childhood eczema and subsequent risk of type 1 diabetes that is not likely to be explained by HLA-DQ, PTPN22, or CTLA4 polymorphisms. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(6):386-93.
150. Olesen AB, Juul S, Birkebaek N, Thestrup-Pedersen K. Association between atopic dermatitis and insulin-dependent diabetes mellitus: a case-control study. *Lancet*. 2001;357(9270):1749-52.
151. Rosenbauer J, Herzig P, Giani G. Atopic eczema in early childhood could be protective against Type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):784-8.
152. Becker KG. Comparative genetics of type 1 diabetes and autoimmune disease: common loci, common pathways? *Diabetes*. 1999;48(7):1353-8.
153. Mañé Serra L, Ascoeta N, Goday Arno A. Diabetes mellitus tipo 2. *Epidemiología y patogenia*. [Internet]. *Manual de endocrinología y nutrición*. 2015 [citado 9 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://manual.seen.es/article?id=55114e68-dae4-4480-83f5-2bcdac18103c>
154. Malenica M, Šilar M, Dujic T, Bego T, Semiz S, Škrbo S, et al. Importance of inflammatory markers and IL-6 for diagnosis and follow up of patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Glas (Zenica)*. 2017;14(2):169-75.
155. Sima AA. New insights into the metabolic and molecular basis for diabetic neuropathy. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60(11):2445-64.
156. Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AA. Diabetic neuropathy--a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(6):408-33.

157. Gómez Cámara R, Merino Torres J, Pérez Lázaro A. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (III). Neuropatía diabética. En: Cano Rodríguez, I, coordinador. Manual de endocrinología y nutrición [Internet]. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Ec-europe; 2015.1-28.
158. Díaz-Casasola L, Luna-Pichardo D. Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación en la diabetes. *Med e Investig.* 2016; 4(1): 52-7.
159. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2001;44(11):1973-88.
160. Obrosova IG. Diabetes and the peripheral nerve. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792(10):931-40.
161. Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S, Murray CJ, Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet.* 2006;368(9548):1651-9.
162. Lawes CM, Parag V, Bennett DA, Suh I, Lam TH, Whitlock G, et al. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care.* 2004;27(12):2836-42.
163. Aguillo E CF, Carramiñana F. Enfermedad cardiovascular en la diabetes. Prevalencia y características. En: Ascaso JF, coordinador. Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. 1a ed., ediciones BM, 3-21. p. 2007.
164. Carstensen B, Borch-Johnsen K. Register-based studies of diabetes. *Scand J Public Health.* 2011;39(7 Suppl):175-9.
165. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(4):207-21.
166. Vila L, Viguera J, Alemán R. Diabetic retinopathy and blindness in Spain: epidemiology and prevention. *Endocrinol Nutr.* 2008;55(10):459-75.
167. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1961;66:366-78.
168. Simó R, Hernández C. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (II). Retinopatía y otros problemas oculares. En: Cano Rodríguez, I, coordinador. Manual de endocrinología y nutrición [Internet]. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Ec-europe; 2015. 1-28.
169. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(12):1796-806.
170. American Academy of Ophthalmology [Internet]. 2010 [Citado el 20 de mayo de 2018] Disponible en: [www.aao.org](http://www.aao.org).
171. Garzón Camacho A. Mejoras de algoritmos para detecciones de microaneurismas sobre angiografías de retina digitalizadas.: Universidad de Sevilla; 2004.
172. Li Q, Puro DG. Diabetes-induced dysfunction of the glutamate transporter in retinal Müller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(9):3109-16.
173. Shirao Y, Kawasaki K. Electrical responses from diabetic retina. *Prog Retin Eye Res.* 1998;17(1):59-76.
174. Li Q, Zemel E, Miller B, Perlman I. Early retinal damage in experimental diabetes: electroretinographical and morphological observations. *Exp Eye Res.* 2002;74(5):615-25.
175. Hancock HA, Kraft TW. Oscillatory potential analysis and ERGs of normal and diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(3):1002-8.
176. Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, Lee SE, Donmoyer CM, Ma W, et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(8):2916-24.
177. Phipps JA, Yee P, Fletcher EL, Vingrys AJ. Rod photoreceptor dysfunction in diabetes: activation, deactivation, and dark adaptation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(7):3187-94.

178. Kern TS, Miller CM, Du Y, Zheng L, Mohr S, Ball SL, et al. Topical administration of nepafenac inhibits diabetes-induced retinal microvascular disease and underlying abnormalities of retinal metabolism and physiology. *Diabetes*. 2007;56(2):373-9.
179. Hammes HP, Federoff HJ, Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes. *Mol Med*. 1995;1(5):527-34.
180. Kamijo M, Cherian PV, Sima AA. The preventive effect of aldose reductase inhibition on diabetic optic neuropathy in the BB/W-rat. *Diabetologia*. 1993;36(10):893-8.
181. Sima AA, Zhang WX, Cherian PV, Chakrabarti S. Impaired visual evoked potential and primary axonopathy of the optic nerve in the diabetic BB/W-rat. *Diabetologia*. 1992;35(7):602-7.
182. Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, Antonetti DA, Group PSRR. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2000;28(1):3-8.
183. Zeng XX, Ng YK, Ling EA. Neuronal and microglial response in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Vis Neurosci*. 2000;17(3):463-71.
184. Aizu Y, Oyanagi K, Hu J, Nakagawa H. Degeneration of retinal neuronal processes and pigment epithelium in the early stage of the streptozotocin-diabetic rats. *Neuropathology*. 2002;22(3):161-70.
185. Asnagli V, Gerhardinger C, Hoehn T, Adeboje A, Lorenzi M. A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat. *Diabetes*. 2003;52(2):506-11.
186. Park SH, Park JW, Park SJ, Kim KY, Chung JW, Chun MH, et al. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Diabetologia*. 2003;46(9):1260-8.
187. Kusner LL, Sarthy VP, Mohr S. Nuclear translocation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: a role in high glucose-induced apoptosis in retinal Müller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(5):1553-61.
188. Martin PM, Roon P, Van Ells TK, Ganapathy V, Smith SB. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(9):3330-6.
189. Ning X, Baoyu Q, Yuzhen L, Shuli S, Reed E, Li QQ. Neuro-optic cell apoptosis and microangiopathy in KKAY mouse retina. *Int J Mol Med*. 2004;13(1):87-92.
190. Seki M, Tanaka T, Nawa H, Usui T, Fukuchi T, Ikeda K, et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in early retinal neuropathy of streptozotocin-induced diabetes in rats: therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor for dopaminergic amacrine cells. *Diabetes*. 2004;53(9):2412-9.
191. Gastinger MJ, Singh RS, Barber AJ. Loss of cholinergic and dopaminergic amacrine cells in streptozotocin-diabetic rat and Ins2Akita-diabetic mouse retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(7):3143-50.
192. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PH, Jeong W, Demirkaya N, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(19):E2655-64.
193. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(2):283-90.
194. Valverde AM, Miranda S, García-Ramírez M, González-Rodríguez Á, Hernández C, Simó R. Proapoptotic and survival signaling in the neuroretina at early stages of diabetic retinopathy. *Mol Vis*. 2013;19:47-53.
195. Pulido JE, Pulido JS, Erie JC, Arroyo J, Bertram K, Lu MJ, et al. A role for excitatory amino acids in diabetic eye disease. *Exp Diabetes Res*. 2007;2007:36150.
196. Girotti AW, Kriska T. Role of lipid hydroperoxides in photo-oxidative stress signaling. *Antioxid Redox Signal*. 2004;6(2):301-10.

197. Fukumoto M, Nakaizumi A, Zhang T, Lentz SI, Shibata M, Puro DG. Vulnerability of the retinal microvasculature to oxidative stress: ion channel-dependent mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;302(9):C1413-20.
198. Xiao C, He M, Nan Y, Zhang D, Chen B, Guan Y, et al. Physiological effects of superoxide dismutase on altered visual function of retinal ganglion cells in db/db mice. *PLoS One*. 2012;7(1):e30343.
199. Jousseaume AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J*. 2004;18(12):1450-2.
200. Vujosevic S, Midena E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Müller cells alterations. *J Diabetes Res*. 2013;2013:905058.
201. Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Müller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1998;47(3):445-9.
202. Adams AJ, Bearse MA. Retinal neuropathy precedes vasculopathy in diabetes: a function-based opportunity for early treatment intervention? *Clin Exp Optom*. 2012;95(3):256-65.
203. Association AD. 10. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S88-S98.
204. Schünkle M, Schulte E, Schumacher U, et al. Prometheus, texto y atlas de anatomía. Vol 3 2ª ed. Madrid: Panamericana; 2010.
205. Michalinos A, Zogana S, Kotsiomitis E, Mazarakis A, Troupis T. Anatomy of the Ophthalmic Artery: A Review concerning Its Modern Surgical and Clinical Applications. *Anat Res Int*. 2015;2015:591961.
206. Yu DY, Yu PK, Cringle SJ, Kang MH, Su EN. Functional and morphological characteristics of the retinal and choroidal vasculature. *Prog Retin Eye Res*. 2014;40:53-93.
207. García Feijóo J, Pablo-Júlvez LE. Manual de Oftalmología. 1st ed. Barcelona: Elsevier. España, 2012.
208. Cayre M, Malaterre J, Scotto-Lomassese S, Strambi C, Strambi A. The common properties of neurogenesis in the adult brain: from invertebrates to vertebrates. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2002;132(1):1-15.
209. Paniagua R, Nistal M, Sesma P, Álvarez-Uría M, Fraile B, Anadón R, et al. Citología e histología vegetal y animal. McGraw-Hill Interamericana de España, 2002.
210. Franze K, Grosche J, Skatchkov SN, Schinkinger S, Foja C, Schild D, et al. Muller cells are living optical fibers in the vertebrate retina. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(20):8287-92.
211. Bringmann A, Wiedemann P. Müller glial cells in retinal disease. *Ophthalmologica*. 2012;227(1):1-19.
212. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(2):144-68.
213. Coleman DJ, Luzzi FL. In vivo choroidal thickness measurement. *Am J Ophthalmol*. 1979;88(3 Pt 1):369-75.
214. Bailey IL, Lovie JE. New design principles for visual acuity letter charts. *Am J Optom Physiol Opt*. 1976;53(11):740-5.
215. Almog Y, Nemet A. The correlation between visual acuity and color vision as an indicator of the cause of visual loss. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(6):1000-4.
216. Green FD, Ghafour IM, Allan D, Barrie T, McClure E, Foulds WS. Colour vision of diabetics. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(7):533-6.
217. Feitosa-Santana C, Paramei GV, Nishi M, Gualtieri M, Costa MF, Ventura DF. Color vision impairment in type 2 diabetes assessed by the D-15d test and the Cambridge Colour Test. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2010;30(5):717-23.
218. Giusti C. Lanthony 15-Hue Desaturated Test for screening of early color vision defects in uncomplicated juvenile diabetes. *Jpn J Ophthalmol*. 2001;45(6):607-11.

219. Shoji T, Sakurai Y, Sato H, Chihara E, Takeuchi M. Do type 2 diabetes patients without diabetic retinopathy or subjects with impaired fasting glucose have impaired colour vision? The Okubo Color Study Report. *Diabet Med.* 2011;28(7):865-71.
220. Roy MS, Gunkel RD, Podgor MJ. Color vision defects in early diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1986;104(2):225-8.
221. Grigsby SS, Vingrys AJ, Benes SC, King-Smith PE. Correlation of chromatic, spatial, and temporal sensitivity in optic nerve disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(13):3252-62.
222. Barton FB, Fong DS, Knatterud GL, Group ER. Classification of Farnsworth-Munsell 100-hue test results in the early treatment diabetic retinopathy study. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(1):119-24.
223. Fong DS, Barton FB, Bresnick GH. Impaired color vision associated with diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 15. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(5):612-7.
224. Utku D, Atmaca LS. Farnsworth-Munsell 100-hue test for patients with diabetes mellitus. *Ann Ophthalmol.* 1992;24(6):205-8.
225. Andrade LC, Souza GS, Lacerda EM, Nazima MT, Rodrigues AR, Otero LM, et al. Influence of retinopathy on the achromatic and chromatic vision of patients with type 2 diabetes. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:104.
226. O'Neill-Biba M, Sivaprasad S, Rodriguez-Carmona M, Wolf JE, Barbur JL. Loss of chromatic sensitivity in AMD and diabetes: a comparative study. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2010;30(5):705-16.
227. Trick GL, Burde RM, Gordon MO, Santiago JV, Kilo C. The relationship between hue discrimination and contrast sensitivity deficits in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology.* 1988;95(5):693-8.
228. Dain SJ. Clinical colour vision tests. *Clin Exp Optom.* 2004;87(4-5):276-93.
229. Linksz A. The Farnsworth panel D-15 test. *Am J Ophthalmol.* 1966;62(1):27-37.
230. Bowman KJ. A method for quantitative scoring of the Farnsworth Panel D-15. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1982;60(6):907-16.
231. Vingrys AJ, King-Smith PE. A quantitative scoring technique for panel tests of color vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29(1):50-63.
232. Alió JL, Rodríguez-Prats JL, Vianello A, Galal A. Visual outcome of microincision cataract surgery with implantation of an Acri. Smart lens. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(8):1549-56.
233. Pedroso Llanes A VRZ, Pérez Candelaria EC, Rodríguez Maso S, Montero Díaz E, Santiesteban García I. Comparación entre las fórmulas estándar y específicas para el cálculo del lente intraocular con IOL MASTER. *Revista Misión Milagro [serie en Internet].* 2009 Dic, 3(4). 2009
234. Costa RA, Skaf M, Melo LA, Calucci D, Cardillo JA, Castro JC, et al. Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res.* 2006;25(3):325-53.
235. Han IC, Jaffe GJ. Comparison of spectral- and time-domain optical coherence tomography for retinal thickness measurements in healthy and diseased eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):847-58, 58.e1.
236. Mylonas G, Ahlers C, Malamos P, Golbaz I, Deak G, Schuetze C, et al. Comparison of retinal thickness measurements and segmentation performance of four different spectral and time domain OCT devices in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(11):1453-60.
237. Menke MN, Dabov S, Knecht P, Sturm V. Reproducibility of retinal thickness measurements in patients with age-related macular degeneration using 3D Fourier-domain optical coherence tomography (OCT) (Topcon 3D-OCT 1000). *Acta Ophthalmol.* 2011;89(4):346-51.
238. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):496-500.

239. Torres VL, Brugnoli N, Kaiser PK, Singh AD. Optical coherence tomography enhanced depth imaging of choroidal tumors. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(4):586-93.e2.
240. Michalewska Z MJ, Nawrocki J. New OCT Technologies Take Imaging Deeper and Wider Adding the possibility of imaging the choroid, retina, and vitreous. *Retin Physician*. 2013, 42-8. M. 2013.
241. Adhi M, Liu JJ, Qavi AH, Grulkowski I, Fujimoto JG, Duker JS. Enhanced visualization of the choroido-scleral interface using swept-source OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013;44(6 Suppl):S40-2.
242. Stanga PE, Sala-Puigdollers A, Caputo S, Jaberansari H, Cien M, Gray J, et al. In vivo imaging of cortical vitreous using 1050-nm swept-source deep range imaging optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2014 Feb;157(2):397– 404.e2.
243. Orduna E, Sanchez-Cano A, Luesma MJ, Perez-Navarro I, Abecia E, Pinilla I. Interocular Symmetry of Choroidal Thickness and Volume in Healthy Eyes on Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Res*. 2018;59(2):81-87.
244. Sanchez-Cano A, Orduna E, Segura F, Lopez C, Cuenca N, Abecia E, et al. Choroidal thickness and volume in healthy young white adults and the relationships between them and axial length, ametropia and sex. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(3):574-83.e1.
245. Pierro L, Iuliano L, Cicinelli MV, Casalino G, Bandello F. Retinal neurovascular changes appear earlier in type 2 diabetic patients. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(3):346-51.
246. Chylack LT, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(6):831-6.
247. Polo V, Garcia-Martin E, Bambo MP, Pinilla J, Larrosa JM, Satue M, et al. Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease. *Eye (Lond)*. 2014;28(6):680-90.
248. Idoipe Corta M. Estudio funcional y estructural del nervio óptico y de la retina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 sin retinopatía: Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza; 2012.
249. Report of a WHO consultation in Geneva SSN2. Prevention of blindness from Diabetes Mellitus. 2005. Geneva.
250. Whittsell LJ. Neurologic complications of diabetes. *Calif Med*. 1962;96:14-20.
251. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352(4):341-50.
252. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2009;58(7):1634-40.
253. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62.
254. Shahidi AM, Sampson GP, Pritchard N, Edwards K, Vagenas D, Russell AW, et al. Retinal nerve fibre layer thinning associated with diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 2012;29(7):e106-11.
255. Salvi L, Plateroti P, Balducci S, Bollanti L, Conti FG, Vitale M, et al. Abnormalities of retinal ganglion cell complex at optical coherence tomography in patients with type 2 diabetes: a sign of diabetic polyneuropathy, not retinopathy. *J Diabetes Complications*. 2016;30(3):469-76.
256. Simó R, Hernández C, EUROCONDOR. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(1):23-33.
257. Broe R, Rasmussen ML, Frydkjaer-Olsen U, Olsen BS, Mortensen HB, Hodgson L, et al. Retinal vessel calibers predict long-term microvascular complications in type 1 diabetes: the Danish Cohort of Pediatric Diabetes 1987 (DCPD1987). *Diabetes*. 2014;63(11):3906-14.
258. Cheung N, Rogers SL, Donaghue KC, Jenkins AJ, Tikellis G, Wong TY. Retinal arteriolar dilation predicts retinopathy in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1842-6.

259. Choi W, Waheed NK, Moulton EM, Adhi M, Lee B, De Carlo T, et al. Ultrahigh speed swept source optical coherence tomography angiography of retinal and choriocapillaris alterations in diabetic patients with and without retinopathy. *Retina*. 2017;37(1):11-21.
260. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative Retinal Optical Coherence Tomography Angiography in Patients With Diabetes Without Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(1):190-6.
261. Vujosevic S, Muraca A, Alkabes M, Villani E, Cavarzeran F, Rossetti L, et al. Early microvascular and neural changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy. *Retina*. 2017: Dec 4.
262. Takagi C, Bursell SE, Lin YW, Takagi H, Duh E, Jiang Z, et al. Regulation of retinal hemodynamics in diabetic rats by increased expression and action of endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(12):2504-18.
263. FRIEDENWALD J, DAY R. The vascular lesions of diabetic retinopathy. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1950;86(4):253-4.
264. Demirkaya N, van Dijk HW, van Schuppen SM, Abramoff MD, Garvin MK, Sonka M, et al. Effect of age on individual retinal layer thickness in normal eyes as measured with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):4934-40.
265. Hernández C, Simó-Servat O, Simó R. Somatostatin and diabetic retinopathy: current concepts and new therapeutic perspectives. *Endocrine*. 2014;46(2):209-14.
266. Wolter JR. Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1961;51:1123-41.
267. Bloodworth JM. Diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1962;11:1-22.
268. De Clerck EE, Schouten JS, Berendschot TT, Kessels AG, Nuijts RM, Beckers HJ, et al. New ophthalmologic imaging techniques for detection and monitoring of neurodegenerative changes in diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(8):653-63.
269. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology*. 1992;99(1):19-28.
270. Sommer A, Pollack I, Maumenee AE. Optic disc parameters and onset of glaucomatous field loss. I. Methods and progressive changes in disc morphology. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(8):1444-8.
271. Bahrami B, Ewe SYP, Hong T, Zhu M, Ong G, Luo K, et al. Influence of Retinal Pathology on the Reliability of Macular Thickness Measurement: A Comparison Between Optical Coherence Tomography Devices. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(4):319-25.
272. Garcia-Martin E, Pablo LE, Bambo MP, Alarcia R, Polo V, Larrosa JM, et al. Comparison of peripapillary choroidal thickness between healthy subjects and patients with Parkinson's disease. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177163.
273. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017;16(10):797-812.
274. Group SCotPHSR. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321(3):129-35.
275. Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC, Prabakaran S, Babu JG, Thomas R. Normal age-related decay of retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology*. 2007;114(5):921-6.
276. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):714-20; discussion 829-30.
277. Landers J, Goldberg I, Graham SL. Analysis of risk factors that may be associated with progression from ocular hypertension to primary open angle glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2002;30(4):242-7.



278. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(7):918-24.
279. Faucher A, Grégoire J, Blondeau P. Accuracy of Goldmann tonometry after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 1997;23(6):832-8.
280. Mwanza JC, Bhorade AM, Sekhon N, McSoley JJ, Yoo SH, Feuer WJ, et al. Effect of cataract and its removal on signal strength and peripapillary retinal nerve fiber layer optical coherence tomography measurements. *J Glaucoma*. 2011;20(1):37-43.
281. Kim NR, Lee H, Lee ES, Kim JH, Hong S, Je Seong G, et al. Influence of cataract on time domain and spectral domain optical coherence tomography retinal nerve fiber layer measurements. *J Glaucoma*. 2012;21(2):116-22.
282. Biró Z, Balla Z. OCT measurements on the foveal and perifoveal retinal thickness on diabetic patients after phacoemulsification and IOL implantation. *Eye (Lond)*. 2010;24(4):639-47.
283. van Velthoven ME, van der Linden MH, de Smet MD, Faber DJ, Verbraak FD. Influence of cataract on optical coherence tomography image quality and retinal thickness. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(10):1259-62.
284. Scanlon PH, Foy C, Chen FK. Visual acuity measurement and ocular co-morbidity in diabetic retinopathy screening. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(6):775-8.
285. Prasad S, Kamath GG, Jones K, Clearkin LG, Phillips RP. Prevalence of blindness and visual impairment in a population of people with diabetes. *Eye (Lond)*. 2001;15(Pt 5):640-3.
286. Broadbent DM, Scott JA, Vora JP, Harding SP. Prevalence of diabetic eye disease in an inner city population: the Liverpool Diabetic Eye Study. *Eye (Lond)*. 1999;13 ( Pt 2):160-5.
287. Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better?: a long-term epidemiological perspective. *Diabetes*. 2010;59(8):1853-60.
288. Portney GL, Krohn MA. Automated perimetry: background, instruments and methods. *Surv Ophthalmol*. 1978;22(4):271-8.
289. Gonzalez de la Rosa M, Pareja A. Influence of the "fatigue effect" on the mean deviation measurement in perimetry. *Eur J Ophthalmol*. 1997;7(1):29-34.
290. Jacobi PC, Walter P, Brunner R, Krieglstein GK. Reproducibility and intraindividual variability of the pattern electroretinogram. *Ger J Ophthalmol*. 1994;3(4-5):216-9.
291. Bültmann S, Rohrschneider K. Reproducibility of multifocal ERG using the scanning laser ophthalmoscope. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;40(10):841-5.
292. Kniestedt C, Stamper RL. Visual acuity and its measurement. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003;16(2):155-70, v.
293. Messias A, Jorge R, Cruz AA. [Logarithmic visual acuity charts: reasons to use and how to design it]. *Arq Bras Oftalmol*. 2010;73(1):96-100.
294. Williams MA, Moutray TN, Jackson AJ. Uniformity of visual acuity measures in published studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10):4321-7.
295. Zhu T, Ma J, Li Y, Zhang Z. Association between retinal neuronal degeneration and visual function impairment in type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy. *Sci China Life Sci*. 2015;58(6):550-5.
296. Hirai FE, Tielsch JM, Klein BEK, Klein R. Ten-year change in vision-related quality of life in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2011; 118(2):353-8.
297. Olsen T, Arnarsson A, Sasaki H, Sasaki K, Jonasson F. On the ocular refractive components: the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(4):361-6.
298. Planten JT. Physiologic optic approach of lens and cataract. *Ophthalmologica*. 1975;171(4-5):249-53.
299. Gwinup G, Villarreal A. Relationship of serum glucose concentration to changes in refraction. *Diabetes*. 1976;25(1):29-31.

300. Eva PR, Pascoe PT, Vaughan DG. Refractive change in hyperglycaemia: hyperopia, not myopia. *Br J Ophthalmol*. 1982;66(8):500-5.
301. Fledelius HC. Refractive change in diabetes mellitus around onset or when poorly controlled. A clinical study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1987;65(1):53-7.
302. Saito Y, Ohmi G, Kinoshita S, Nakamura Y, Ogawa K, Harino S, et al. Transient hyperopia with lens swelling at initial therapy in diabetes. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(3):145-8.
303. Okamoto F, Sone H, Nonoyama T, Hommura S. Refractive changes in diabetic patients during intensive glycaemic control. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(10):1097-102.
304. Giusti C. Transient hyperopic refractive changes in newly diagnosed juvenile diabetes. *Swiss Med Wkly*. 2003;133(13-14):200-5.
305. Sonmez B, Bozkurt B, Atmaca A, Irkec M, Orhan M, Aslan U. Effect of glycemic control on refractive changes in diabetic patients with hyperglycemia. *Cornea*. 2005;24(5):531-7.
306. Tai MC, Lin SY, Chen JT, Liang CM, Chou PI, Lu DW. Sweet hyperopia: refractive changes in acute hyperglycemia. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16(5):663-6.
307. Agardh E, Hellgren KJ, Bengtsson B. Stable refraction and visual acuity in diabetic patients with variable glucose levels under routine care. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(2):107-10.
308. Della Sala S, Bertoni G, Somazzi L, Stubbe F, Wilkins AJ. Impaired contrast sensitivity in diabetic patients with and without retinopathy: a new technique for rapid assessment. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(2):136-42.
309. Ismail GM, Whitaker D. Early detection of changes in visual function in diabetes mellitus. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1998;18(1):3-12.
310. Sun TS, Zhang MN. [Characters of contrast sensitivity in diabetic patients without diabetic retinopathy]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2012;48(1):41-6.
311. Ewing FM, Deary IJ, Strachan MW, Frier BM. Seeing beyond retinopathy in diabetes: electrophysiological and psychophysical abnormalities and alterations in vision. *Endocr Rev*. 1998;19(4):462-76.
312. Shapley R, Hugh Perry V. Cat and monkey retinal ganglion cells and their visual functional roles. *Trends Neurosci*. 1986; 9: 229-35.
313. Kinnear PR, Aspinall PA, Lakowski R. The diabetic eye and colour vision. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1972;92:69-78.
314. Tavares Ferreira J, Vicente A, Proença R, Santos BO, Cunha JP, Alves M, et al. Choroidal thickness in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Retina*. 2018 Apr;38(4):795-804.
315. Tavares Ferreira J, Alves M, Dias-Santos A, Costa L, Santos BO, Cunha JP, et al. Retinal Neurodegeneration in Diabetic Patients Without Diabetic Retinopathy. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2016;57(14): 6455-60.
316. Verma A, Rani PK, Raman R, Pal SS, Laxmi G, Gupta M, et al. Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2009;23(9):1824-30.
317. Greenstein VC, Hood DC, Ritch R, Steinberger D, Carr RE. S (blue) cone pathway vulnerability in retinitis pigmentosa, diabetes and glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30(8):1732-7.
318. Greenstein V, Sarter B, Hood D, Noble K, Carr R. Hue discrimination and S cone pathway sensitivity in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(6):1008-14.
319. Hardy KJ, Fisher C, Heath P, Foster DH, Scarpello JH. Comparison of colour discrimination and electroretinography in evaluation of visual pathway dysfunction in aretinopathic IDDM patients. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(1):35-7.
320. Phipps JA, Fletcher EL, Vingrys AJ. Paired-flash identification of rod and cone dysfunction in the diabetic rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(12):4592-600.

321. Polo V, Larrosa JM, Pinilla I, Gonzalvo F, Ferreras A, Honrubia FM. Glaucomatous damage patterns by short-wavelength automated perimetry (SWAP) in glaucoma suspects. *Eur J Ophthalmol*. 2002;12(1):49-54.
322. Yamamoto S, Kamiyama M, Nitta K, Yamada T, Hayasaka S. Selective reduction of the S cone electroretinogram in diabetes. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(11):973-5.
323. Yamamoto S, Takeuchi S, Kamiyama M. The short wavelength-sensitive cone electroretinogram in diabetes: relationship to systemic factors. *Doc Ophthalmol*. 1997;94(3):193-200.
324. Semeran K, Pawłowski P, Lisowski Ł, Szczepaniak I, Wójtowicz J, Ławicki S, et al. Plasma levels of IL-17, VEGF, and adrenomedullin and S-cone dysfunction of the retina in children and adolescents without signs of retinopathy and with varied duration of diabetes. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:274726.
325. Cho NC, Poulsen GL, Ver Hoeve JN, Nork TM. Selective loss of S-cones in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(10):1393-400.
326. Pinilla I, Sanchez-Cano A, Ferreras A, Acha J, Pérez-García D, Ibañez-Alperte J, et al. Retinal Sensitivity in Patients with Type I Diabetes without Retinopathy or with Minor Retinal Changes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(10):613-7.
327. Remky A, Weber A, Hendricks S, Lichtenberg K, Arend O. Short-wavelength automated perimetry in patients with diabetes mellitus without macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;241(6):468-71.
328. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44(8):968-83.
329. Ozdek SC, Erdiñç MA, Gürelik G, Aydin B, Bahçeci U, Hasanreisiođlu B. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica*. 2005;219(2):86-92.
330. Sánchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, Moreno-Montañés J, García-Layana A. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(5):1588-94.
331. 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.
332. Ferris FL, Patz A. Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 1984;28 Suppl:452-61.
333. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1464-74.
334. Rand LI, Prud'homme GJ, Ederer F, Canner PL. Factors influencing the development of visual loss in advanced diabetic retinopathy. *Diabetic Retinopathy Study (DRS) Report No. 10*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26(7):983-91.
335. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology*. 1986;93(7):989-97.
336. Krogsaa B, Lund-Andersen H, Mehlsen J, Sestoft L. Blood-retinal barrier permeability versus diabetes duration and retinal morphology in insulin dependent diabetic patients. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1987;65(6):686-92.
337. Dosso AA, Leuenberger PM. [Diabetic maculopathy: clinical aspects, risk factors and therapeutic possibilities]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1993;202(5):450-2.
338. Li Calzi S, Neu MB, Shaw LC, Grant MB. Endothelial progenitor dysfunction in the pathogenesis of diabetic retinopathy: treatment concept to correct diabetes-associated deficits. *EPMA J*. 2010;1(1):88-100.
339. Xu HZ, Le YZ. Significance of outer blood-retina barrier breakdown in diabetes and ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(5):2160-4.

340. Lattanzio R, Brancato R, Pierro L, Bandello F, Iaccher B, Fiore T, et al. Macular thickness measured by optical coherence tomography (OCT) in diabetic patients. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12(6):482-7.
341. Chalam KV, Bressler SB, Edwards AR, Berger BB, Bressler NM, Glassman AR, et al. Retinal thickness in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy: Heidelberg Spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(13):8154-61.
342. Dhasmana R, Sah S, Gupta N. Study of Retinal Nerve Fibre Layer Thickness in Patients with Diabetes Mellitus Using Fourier Domain Optical Coherence Tomography. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(7):NC05-9.
343. Tan CS, Chan JC, Cheong KX, Ngo WK, Sadda SR. Comparison of retinal thicknesses measured using swept-source and spectral-domain optical coherence tomography devices. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015;46(2):172-9.
344. Podoleanu AG. Optical coherence tomography. *J Microsc.* 2012;247(3):209-19.
345. Patel PJ, Chen FK, Ikeji F, Xing W, Bunce C, Da Cruz L, et al. Repeatability of stratus optical coherence tomography measures in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(3):1084-8.
346. Krebs I, Hagen S, Smretschnig E, Womastek I, Brannath W, Binder S. Conversion of Stratus optical coherence tomography (OCT) retinal thickness to Cirrus OCT values in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(11):1552-4.
347. Ciresi A, Amato MC, Morreale D, Morreale R, Di Giovanna F, Carità S, et al. OCT is not useful for detection of minimal diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):259-63.
348. Pinilla I, Ferreras A, Idoipe M, Sanchez-Cano AI, Perez-Garcia D, Herrera LX, et al. Changes in frequency-doubling perimetry in patients with type I diabetes prior to retinopathy. *Biomed Res Int.* 2013;2013:341269.
349. Abu-El-Asrar AM, Dralands L, Missotten L, Al-Jadaan IA, Geboes K. Expression of apoptosis markers in the retinas of human subjects with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(8):2760-6.
350. Kanamori A, Nakamura M, Escano MF, Seya R, Maeda H, Negi A. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(4):513-20.
351. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, Wollstein G, Correnti A, Mancini R, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology.* 2003;110(1):177-89.
352. Lederer DE, Schuman JS, Hertzmark E, Heltzer J, Velazques LJ, Fujimoto JG, et al. Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(6):838-43.
353. Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(1):41-6.
354. Seong M, Sung KR, Choi EH, Kang SY, Cho JW, Um TW, et al. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements by spectral domain optical coherence tomography in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(3):1446-52.
355. Park HY, Kim IT, Park CK. Early diabetic changes in the nerve fibre layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(9):1223-8.
356. Lieth E, Barber AJ, Xu B, Dice C, Ratz MJ, Tanase D, et al. Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimental diabetic retinopathy. *Penn State Retina Research Group. Diabetes.* 1998;47(5):815-20.
357. Zhang L, Ino-ue M, Dong K, Yamamoto M. Retrograde axonal transport impairment of large- and medium-sized retinal ganglion cells in diabetic rat. *Curr Eye Res.* 2000;20(2):131-6.

358. McLeod D, Marshall J, Kohner EM, Bird AC. The role of axoplasmic transport in the pathogenesis of retinal cotton-wool spots. *Br J Ophthalmol.* 1977;61(3):177-91.
359. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Stehouwer M, Garvin MK, Sonka M, et al. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(6):2715-9.
360. Ng DS, Chiang PP, Tan G, Cheung CG, Cheng CY, Cheung CY, et al. Retinal ganglion cell neuronal damage in diabetes and diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016;44(4):243-50.
361. Chen Y, Li J, Yan Y, Shen X. Diabetic macular morphology changes may occur in the early stage of diabetes. *BMC Ophthalmol.* 2016;16:12.
362. Ishikawa H, Stein DM, Wollstein G, Beaton S, Fujimoto JG, Schuman JS. Macular segmentation with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(6):2012-7.
363. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye (Lond).* 2009;23(4):884-9.
364. Varma R, Bazzaz S, Lai M. Optical tomography-measured retinal nerve fiber layer thickness in normal latinos. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(8):3369-73.
365. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(5):586-96.
366. Chhablani J, Sharma A, Goud A, Peguda HK, Rao HL, Begum VU, et al. Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(11):6333-8.
367. Demir M, Oba E, Sensoz H, Ozdal E. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62(6):719-20.
368. Rodrigues EB, Urias MG, Penha FM, Badaró E, Novais E, Meirelles R, et al. Diabetes induces changes in neuroretina before retinal vessels: a spectral-domain optical coherence tomography study. *Int J Retina Vitreous.* 2015;1:4.
369. Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(6):2012-8.
370. Harris A, Ishii Y, Chung HS, Jonescu-Cuyper CP, McCranor LJ, Kagemann L, et al. Blood flow per unit retinal nerve fibre tissue volume is lower in the human inferior retina. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(2):184-8.
371. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29(7):1151-8.
372. Chung HS, Harris A, Halter PJ, Kagemann L, Roff EJ, Garzosi HJ, et al. Regional differences in retinal vascular reactivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(10):2448-53.
373. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(1):156-69.
374. Zhou Q, Knighton RW. Light scattering and form birefringence of parallel cylindrical arrays that represent cellular organelles of the retinal nerve fiber layer. *Appl Opt.* 1997;36(10):2273-85.
375. Huang XR, Knighton RW. Linear birefringence of the retinal nerve fiber layer measured in vitro with a multispectral imaging micropolarimeter. *J Biomed Opt.* 2002;7(2):199-204.
376. Huang XR, Knighton RW. Microtubules contribute to the birefringence of the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(12):4588-93.
377. Fortune B, Wang L, Cull G, Cioffi GA. Intravitreal colchicine causes decreased RNFL birefringence without altering RNFL thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(1):255-61.
378. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina.* 2012;32(3):563-8.

379. Kim JT, Lee DH, Joe SG, Kim JG, Yoon YH. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(5):3378-84.
380. Unsal E, Eltutar K, Zirtiloğlu S, Dinçer N, Ozdoğan Erkul S, Güngel H. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:637-42.
381. Abadía B, Suñen I, Calvo P, Bartol F, Verdes G, Ferreras A. Choroidal thickness measured using swept-source optical coherence tomography is reduced in patients with type 2 diabetes. *PLoS One.* 2018;13(2):e0191977.
382. Abadía B, Calvo P, Bartol-Puyal F, Verdes G, Suñen I, Ferreras A. Repeatability of choroidal thickness measurements assessed with swept-source optical coherence tomography in healthy and diabetic individuals. *Retina.* 2018; Jan:10.
383. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(6):2857-64.
384. Coleman DJ, Silverman RH, Chabi A, Rondeau MJ, Shung KK, Cannata J, et al. High-resolution ultrasonic imaging of the posterior segment. *Ophthalmology.* 2004;111(7):1344-51.
385. Michalewski J, Michalewska Z, Nawrocka Z, Bednarski M, Nawrocki J. Correlation of choroidal thickness and volume measurements with axial length and age using swept source optical coherence tomography and optical low-coherence reflectometry. *Biomed Res Int.* 2014;2014:639160.
386. Tan CS, Cheong KX. Macular choroidal thicknesses in healthy adults--relationship with ocular and demographic factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(10):6452-8.
387. Chen FK, Yeoh J, Rahman W, Patel PJ, Tufail A, Da Cruz L. Topographic variation and interocular symmetry of macular choroidal thickness using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(2):975-85.
388. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):811-5.
389. Ruiz-Medrano J, Flores-Moreno I, Peña-García P, Montero JA, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Macular choroidal thickness profile in a healthy population measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(6):3532-42.
390. Agawa T, Miura M, Ikuno Y, Makita S, Fabritius T, Iwasaki T, et al. Choroidal thickness measurement in healthy Japanese subjects by three-dimensional high-penetration optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(10):1485-92.
391. Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):8438-41.
392. Li XQ, Munkholm A, Larsen M, Munch IC, Group CCCS. Choroidal thickness in relation to birth parameters in 11- to 12-year-old children: the Copenhagen Child Cohort 2000 Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;56(1):617-24.
393. Park KA, Oh SY. Choroidal thickness in healthy children. *Retina.* 2013;33(9):1971-6.
394. Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S, Wang H, Chuang J, Kozak I, et al. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2572-8.
395. Herrera L, Perez-Navarro I, Sanchez-Cano A, Perez-Garcia D, Remon L, Almenara C, et al. Choroidal thickness and volume in a healthy pediatric population and its relationship with age, axial length, ametropia, and sex. *Retina.* 2015;35(12):2574-83.
396. Melancia D, Vicente A, Cunha JP, Abegão Pinto L, Ferreira J. Diabetic choroidopathy: a review of the current literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(8):1453-61.
397. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(5):387-429.

398. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(1):261-6.
399. Han YS, Lim HB, Lee SH, Kim JY. Diurnal Variation in Choroidal and Retinal Thickness of the Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Macular Subfields Determined Using Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Ophthalmologica.* 2015;233(3-4):192-7.
400. Wickham LA, Gao J, Toda I, Rocha EM, Ono M, Sullivan DA. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78(2):146-53.
401. Munaut C, Lambert V, Noël A, Frankenne F, Deprez M, Foidart JM, et al. Presence of oestrogen receptor type beta in human retina. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(7):877-82.
402. Centofanti M, Bonini S, Manni G, Guinetti-Neuschüler C, Bucci MG, Harris A. Do sex and hormonal status influence choroidal circulation? *Br J Ophthalmol.* 2000;84(7):786-7.
403. Kavroulaki D, Gugleta K, Kochkorov A, Katamay R, Flammer J, Orgul S. Influence of gender and menopausal status on peripheral and choroidal circulation. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(8):850-3.
404. Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology.* 2008;115(1):169-73.
405. Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2011;118(5):840-5.
406. Narendran S, Manayath G, Venkatapathy N. Comparison of choroidal thickness using swept-source and spectral-domain optical coherence tomography in normal Indian eyes. *Oman J Ophthalmol.* 2018;11(1):38-41.
407. Tan CS, Cheong KX, Lim LW, Sadda SR. Comparison of macular choroidal thicknesses from swept source and spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(7):995-9.
408. Saldaña-Díaz JE, Jarabo S, Salgado-Remacha FJ, Perdices L, Pinilla I, Sánchez-Cano A. Spectral attenuation of brain and retina tissues in the near-infrared range measured using a fiber-based supercontinuum device. *J Biophotonics.* 2017;10(9):1105-9.
409. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Oyamada H, Sekiryu T, Fujiwara T, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 2011;31(3):510-7.
410. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Sekiryu T. Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2011;31(8):1603-8.
411. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Oyamada H, Akiba M, Sekiryu T. Morphologic analysis in pathologic myopia using high-penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7):3834-8.
412. Shao L, Xu L, Chen CX, Yang LH, Du KF, Wang S, et al. Reproducibility of subfoveal choroidal thickness measurements with enhanced depth imaging by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(1):230-3.
413. Cunha-Vaz J, Faria de Abreu JR, Campos AJ. Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. *Br J Ophthalmol.* 1975;59(11):649-56.
414. Ciulla TA, Harris A, Latkany P, Piper HC, Arend O, Garzosi H, et al. Ocular perfusion abnormalities in diabetes. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80(5):468-77.
415. Tavares Ferreira J, Proença R, Alves M, Dias-Santos A, Santos BO, Cunha JP, et al. Retina and Choroid of Diabetic Patients Without Observed Retinal Vascular Changes: A Longitudinal Study. *Am J Ophthalmol.* 2017;176:15-25.
416. Esmaeelpour M, Brunner S, Ansari-Shahrezaei S, Shahrezaei SA, Nemetz S, Povazay B, et al. Choroidal thinning in diabetes type 1 detected by 3-dimensional 1060 nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(11):6803-9.

417. Esmaeelpour M, Povazay B, Hermann B, Hofer B, Kajic V, Kapoor K, et al. Three-dimensional 1060-nm OCT: choroidal thickness maps in normal subjects and improved posterior segment visualization in cataract patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(10):5260-6.
418. Esmaeelpour M, Považay B, Hermann B, Hofer B, Kajic V, Hale SL, et al. Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5311-6.
419. Querques G, Lattanzio R, Querques L, Del Turco C, Forte R, Pierro L, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(10):6017-24.
420. Xu J, Xu L, Du KF, Shao L, Chen CX, Zhou JQ, et al. Subfoveal choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2013;120(10):2023-8.
421. Vujosevic S, Martini F, Cavarzeran F, Pilotto E, Midena E. Macular and peripapillary choroidal thickness in diabetic patients. *Retina.* 2012;32(9):1781-90.
422. Muir ER, Rentería RC, Duong TQ. Reduced ocular blood flow as an early indicator of diabetic retinopathy in a mouse model of diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(10):6488-94.
423. Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, Yokota H, Mori F, Hikichi T, et al. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(8):1060-3.
424. Malerbi FK, Regatieri CV, de Sa JR, Morales PH, Farah ME, Dib SA. Microalbuminuria is associated with increased choroidal thickness in type 1 diabetes mellitus patients without diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(1):e95-e7.
425. Adhi M, Brewer E, Waheed NK, Duker JS. Analysis of morphological features and vascular layers of choroid in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(10):1267-74.
426. Cho GE, Cho HY, Kim YT. Change in subfoveal choroidal thickness after argon laser panretinal photocoagulation. *Int J Ophthalmol.* 2013;6(4):505-9.
427. Rayess N, Rahimy E, Ying GS, Bagheri N, Ho AC, Regillo CD, et al. Baseline choroidal thickness as a predictor for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(1):85-91.e1-3.
428. Hernández C, Dal Monte M, Simó R, Casini G. Neuroprotection as a Therapeutic Target for Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res.* 2016;2016:9508541.
429. Scarinci F, Picconi F, Virgili G, Giorno P, Di Renzo A, Varano M, et al. Single Retinal Layer Evaluation in Patients with Type 1 Diabetes with No or Early Signs of Diabetic Retinopathy: The First Hint of Neurovascular Crosstalk Damage between Neurons and Capillaries? *Ophthalmologica.* 2017;237(4):223-31.
430. Peng PH, Lin HS, Lin S. Nerve fibre layer thinning in patients with preclinical retinopathy. *Can J Ophthalmol.* 2009;44(4):417-22.
431. Demirkaya N, van Dijk HW, van Schuppen SM, Abramoff MD, Garvin MK, Sonka M, et al. Effect of age on individual retinal layer thickness in normal eyes as measured with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(7):4934-40.
432. Garway-Heath DF, Poinosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology.* 2000;107(10):1809-15.
433. van Duinkerken E, Klein M, Schoonenboom NS, Hoogma RP, Moll AC, Snoek FJ, et al. Functional brain connectivity and neurocognitive functioning in patients with long-standing type 1 diabetes with and without microvascular complications: a magnetoencephalography study. *Diabetes.* 2009;58(10):2335-43.



The image is a high-magnification micrograph of plant tissue, likely a cross-section of a stem or root. It shows a complex network of cell walls, with some cells appearing larger and more rectangular, while others are smaller and more rounded. The overall color is a warm, golden-brown, suggesting the presence of lignin or other organic compounds. The structure is highly textured and interconnected, forming a dense, fibrous network.

**Anexos**



## 12. Anexos

### 12.1. Anexo 1. Documento de información y consentimiento informado para el paciente DM1.

#### DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE DM TIPO I

**Título de la investigación: VALORACIÓN DE LAS MODIFICACIONES EN EL ESPESOR RETINIANO TOTAL Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS Y CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA EN DIABÉTICOS TIPO I SIN RETINOPATÍA**

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y en el Hospital Universitario Miguel Servet en colaboración con la Universidad de Zaragoza desde el 2009 y en el que ya colaboró como paciente. Su participación es importante para obtener el conocimiento que necesitamos, pero antes de tomar una decisión debe leer este documento entero, entender la información que contiene el documento y firmar el consentimiento informado, si finalmente desea participar. Se le entregará una copia de este documento. Por favor, consérvelos por si lo necesitara en un futuro.

*La evaluación de la función visual es de gran interés e importancia en los pacientes con Diabetes Mellitus (DM). Su importancia radica en que este estudio puede darnos detalles tanto de la función visual en sí (tanto si hay alteraciones como si no, permite estudiarlas, y permite poder tener un control sobre la misma y enlentecer su progresión), como del estado general del paciente (puede haber afectación vascular, siendo reflejo de la vasculopatía sistémica, y afectación neurológica, siendo reflejo de la neuropatía sistémica). Por este motivo y con el objetivo de mejorar continuamente la calidad asistencial a los pacientes, los Servicios de Oftalmología y Endocrinología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa están desarrollando un estudio de investigación en que se pretende cuantificar la afectación visual de los pacientes afectados de DM tipo 1 y determinar si ésta puede ser útil como marcador de progresión de la enfermedad y de respuesta a los tratamientos administrados.*

*Para la evaluación de la situación visual se llevan a cabo diferentes exploraciones enumeradas a continuación: agudeza visual, sensibilidad al contraste, visión del color y grado de estereopsis, toma de la presión intraocular con tonómetro de aire, valoración de la cabeza del nervio óptico, campo visual y tomografía de coherencia óptica (OCT). Analítica a partir de un excedente obtenido en la extracción sanguínea realizada por el control rutinario asistencial de los pacientes, de los parámetros explicados previamente.*

*Todas estas exploraciones son no invasivas, no dolorosas y se llevarán a cabo en las consultas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, en una revisión a cargo del Servicio de Oftalmología. Su participación en este estudio no implica la realización de exploraciones complementarias que no le serían realizadas en caso de no participar en el mismo, sino la aceptación de que, de modo absolutamente confidencial, sean recogidos y utilizados los resultados de sus exploraciones con el objetivo de dicho proyecto de investigación.*

Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/99, **de protección de datos de carácter personal**. En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales: ni su nombre, ni su nº de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificará por un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con su nombre.

Sólo el equipo investigador tendrá acceso a los datos de su historia clínica y nadie ajeno al centro podrá consultar su historial.

Para ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición respecto a sus datos obtenidos durante el estudio debe ponerse en contacto con el investigador principal.

Las conclusiones del estudio se presentarán en congresos y publicaciones científicas pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

Usted tiene derecho a conocer los **resultados del presente estudio**, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el

documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados. En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted para que pueda acudir a su médico habitual.

Tal como se ha señalado, **su participación es totalmente voluntaria**, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria. Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio.

En caso de duda o para cualquier consulta relacionada con su participación puede ponerse en contacto con el investigador responsable, Dña Elvira Orduna Hospital por correo electrónico en la dirección [eordunah@salud.aragon.es](mailto:eordunah@salud.aragon.es)  
Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

## DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE DM Tipo I

**Título de la investigación: VALORACIÓN DE LAS MODIFICACIONES EN EL ESPESOR RETINIANO TOTAL Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS Y CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA EN DIABÉTICOS TIPO I SIN RETINOPATÍA**

Yo, ..... (nombre y apellidos del participante)

He leído el documento de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: .....(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio:    sí    no    (marque lo que proceda)

**Si procede:** Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

.....  
 .....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

.....

## 12.2. Anexo 2. Documento de información y consentimiento informado para el paciente control

### DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE (CONTROL)

**Título de la investigación: VALORACIÓN DE LAS MODIFICACIONES EN EL ESPESOR RETINIANO TOTAL Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS Y CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA EN DIABÉTICOS TIPO I SIN RETINOPATÍA**

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y en el Hospital Universitario Miguel Servet en colaboración con la Universidad de Zaragoza desde el 2009 y en el que ya colaboró como control, sin patología diabética ni ocular. Su participación es importante, puesto que ya formó parte del estudio y se trata de una continuación, para obtener el conocimiento que necesitamos, pero antes de tomar una decisión debe leer este documento entero, entender la información que contiene el documento y firmar el consentimiento informado, si finalmente desea participar. Se le entregará una copia de este documento. Por favor, consérvelos por si lo necesitara en un futuro.

*La evaluación de la función visual es de gran interés. Su importancia radica en que este estudio puede darnos detalles del progreso de la función visual en sí. Por este motivo y con el objetivo de mejorar continuamente la calidad asistencial, los Servicios de Oftalmología y Endocrinología Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza están desarrollando un estudio de investigación en que se pretende cuantificar la afectación visual de los pacientes afectos de DM tipo 1, respecto a los controles, y determinar si ésta puede ser útil como marcador de progresión de dicha enfermedad y de respuesta a los tratamientos administrados.*

*Para la evaluación de la situación visual se llevan a cabo diferentes exploraciones enumeradas a continuación: agudeza visual, sensibilidad al contraste, visión del color y grado de estereopsis, toma de la presión intraocular con tonómetro*

*de aire, valoración de la cabeza del nervio óptico, campo visual y tomografía de coherencia óptica. La analítica deberá traerla con usted a la visita (como ya se le comentó en la citación) y deberá tener fecha de realización inferior a un año para comprobar que no ha desarrollado ninguna patología sistémica, en caso de alteración, será retirado del estudio.*

*Todas estas exploraciones son no invasivas ni dolorosas y se llevarán a cabo en las consultas externas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, en una revisión a cargo del Servicio de Oftalmología. Su participación en este estudio no implica la realización de exploraciones complementarias que no le serían realizadas en caso de no participar en el mismo, sino la aceptación de que, de modo absolutamente confidencial, sean recogidos y utilizados los resultados de sus exploraciones con el objetivo de dicho proyecto de investigación.*

Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/99, de protección de datos de carácter personal. En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales: ni su nombre, ni su nº de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificará por un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con su nombre.

Sólo el equipo investigador tendrá acceso a los datos de su historia clínica y nadie ajeno al centro podrá consultar su historial.

Para ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición respecto a sus datos obtenidos durante el estudio debe ponerse en contacto con el investigador principal.

Las conclusiones del estudio se presentarán en congresos y publicaciones científicas pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.



Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados. En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted para que pueda acudir a su médico habitual.

Tal como se ha señalado, su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria. Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio.

En caso de duda o para cualquier consulta relacionada con su participación puede ponerse en contacto con el investigador responsable, Dña Elvira Orduna Hospital por correo electrónico en la dirección [eordunah@salud.aragon.es](mailto:eordunah@salud.aragon.es)

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PARTICIPANTE  
(CONTROL)**

**Título de la investigación: VALORACIÓN DE LAS MODIFICACIONES EN EL ESPESOR RETINIANO TOTAL Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS Y CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA EN DIABÉTICOS TIPO I SIN RETINOPATÍA**

Yo, ..... (nombre y apellidos del participante)

He leído el documento de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: .....(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio:    sí    no    (marque lo que proceda)

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

.....  
.....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al participante mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

.....

## 12.1. Anexo 3. Estudio del sexo como variable confusora

	DM			CONTROL		
	HOMBRES	MUJERES	p (Hombres vs Mujeres)	HOMBRES	MUJERES	p (Hombres vs Mujeres)
<b>Centro Foveal (ETDRS Región Central: R1, 1 mm)</b>						
Centro R1	295,83±28,52 [254-398]	279,64±26,44 [237-362]	0,070	280,25±12,49 [239-295]	277,73±17,93 [234-305]	0,559
<b>Círculo Interno (ETDRS Región Parafoveal: 3 mm)</b>						
Superior S1	355,15±19,19 [320-407]	342,80±21,59 [287-377]	0,086	349,55±18,03 [311-379]	345,08±13,15 [318-375]	0,280
Temporal T1	340,08±20,09 [300-396]	330,24±19,07 [289-370]	0,353	332,60±16,31 [290-359]	328,68±12,02 [308-354]	0,302
Inferior I1	353,81±27,83 [317-465]	339,80±21,70 [286-396]	0,227	344,30±17,22 [316-377]	339,97±13,50 [313-371]	0,240
Nasal N1	360,75±24,46 [324-465]	345,76±23,53 [279-389]	0,139	352,70±15,08 [323-377]	346,97±13,83 [326-382]	0,270
<b>Círculo Externo (ETDRS Región Perifoveal: 6 mm)</b>						
Superior S2	317,04±17,50 [284-357]	310,33±23,47 [247-391]	0,227	309,60±16,12 [284-342]	304,52±16,28 [272-332]	0,544
Temporal T2	290,83±16,67 [263-346]	286,36±17,23 [243-324]	0,893	288,80±16,40 [271-320]	283,26±14,55 [246-313]	0,671
Inferior I2	304,17±25,56 [274-443]	296,86±18,41 [258-347]	0,241	294,70±13,83 [269-315]	289,79±15,11 [261-315]	0,189
Nasal N2	330,60±22,44 [295-421]	322,09±23,63 [265-399]	0,451	327,25±17,02 [300-359]	319,28±15,85 [289-347]	0,174

Valores medios del espesor retiniano total en todas las áreas del ETDRS evaluadas y comparación estadística de los resultados dentro de cada grupo entre hombres y mujeres, medidas con SD-OCT Spectralis. Valores presentados en  $\mu\text{m}$  con media  $\pm$  desviación estándar y entre paréntesis aparecen los rangos de los valores. DM, diabetes mellitus; DS, desviación estándar. S, superior; T, temporal; I, inferior; N, nasal. 1 corresponde a los valores del círculo interno parafoveal de 3 mm y 2 del círculo externo perifoveal de 6 mm.





