



ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: BECKFORD TORNGREN, CARLOS ALFONSO
D.N.I./PASAPORTE: \*\*\*\*3011M

PROGRAMA DE DOCTORADO: D420-CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE: CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

En el día de hoy 12/07/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de MIGUEL ÁNGEL TEUS GUEZALA.

Sobre el siguiente tema: EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO PRECOZ DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO CON ANTIANGIOTÉGICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 12 de Julio de 2017

EL PRESIDENTE

EL SECRETARIO

EL VOCAL

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Con fecha 24 de Julio de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.:

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

El presente informe tiene como objetivo informar a la Junta de Gobierno del resultado de la auditoría realizada a la Cuenta Anual de Gestión 2014 de la Entidad. El informe se estructura de la siguiente manera:

- 1. Introducción
- 2. Alcance de la auditoría
- 3. Metodología
- 4. Resultados de la auditoría
- 5. Conclusiones

En el presente informe se detallan los aspectos que han sido objeto de auditoría, así como los resultados obtenidos y las conclusiones a las que se ha llegado. Asimismo, se detallan las incidencias y observaciones que se han detectado durante el proceso de auditoría.



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de julio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *BECKFORD TORNGREN, CARLOS ALFONSO*, el día 12 de julio de 2017, titulada *EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO PRECOZ DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO CON ANTIANGIOGÉNICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado resuelve otorgar a dicha tesis la

***MENCIÓN "CUM LAUDE"***

Alcalá de Henares, 27 julio de 2017  
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS  
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Firmado digitalmente por VELASCO  
PEREZ JUAN RAMON - DNI  
03087239H  
Fecha: 2017.07.28 11:09:38 -06'00'

Juan Ramón Velasco Pérez

**Copia por e-mail a:**

Doctorando: BECKFORD TORNGREN, CARLOS ALFONSO

Secretario del Tribunal: LORENZO LÓPEZ GUAJARDO

Director de Tesis: MIGUEL ÁNGEL TEUS GUEZALA



Universidad  
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO  
Servicio de Estudios Oficiales de  
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_  
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo  
presentado la misma en formato:  soporte electrónico  impreso en papel, para el depósito de la  
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: \_\_\_\_\_ se procede, con  
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_



Fdo. El Funcionario

**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES**



**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO PRECOZ  
DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO CON  
ANTIANGIOGÉNICOS EN LA PRÁCTICA  
CLÍNICA HABITUAL**

**TESIS DOCTORAL**

**Carlos Alfonso Beckford Törngren**

**2017**



**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES**



**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO  
PRECOZ DEL EDEMA MACULAR  
DIABÉTICO CON ANTIANGIOGÉNICOS  
EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL**

TESIS DOCTORAL

**Carlos Alfonso Beckford Törngren**

**Director: Prof. Miguel Angel Teus Guezala, Catedrático de Oftalmología  
de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá, Madrid.**

2017







FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES  
Campus Universitario  
Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600  
E-28871 Alcalá de Henares (Madrid)  
Tel. 91 885 4881-4539  
Fax: 91 885 4714  
E-mail: dpto.cirumedsoc@uah.es

**D. MIGUEL ÁNGEL TEUS GUEZALA**, Catedrático de Universidad del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

Como Director de la presente Tesis Doctoral,

#### CERTIFICA

Que el trabajo titulado "EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO PRECOZ DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO CON ANTIANGIÓGENICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL" realizado por **D. Carlos Alfonso Beckford Tömngren**, reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a ocho de marzo de dos mil diecisiete.







Universidad  
de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA  
SALUD  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS  
MÉDICAS Y SOCIALES  
Campus Universitario  
Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600  
E-28871 Alcalá de Henares (Madrid)  
Tel. 91 885 4881-4539  
Fax: 91 885 4714  
E-mail: dpto.cirumedsoc@uah.es

**D. FERNANDO NOGUERALES FRAGUAS**, Catedrático de Cirugía y Director del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

#### CERTIFICA

Que el trabajo presentado por **D. Carlos Alfonso Beckford Tömgren** titulado "EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO PRECOZ DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO CON ANTIANGIOGÉNICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a ocho de marzo de dos mil diecisiete.





A Lola y Lolita,  
por soportar mis manías  
y enriquecer cada día mi vida.

A mis padres y mi hermana,  
por ser a la vez motor y sustento de todo este esfuerzo.



## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a todo el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, su colaboración desinteresada en la elaboración de esta Tesis Doctoral. Sin su ayuda, sencillamente, no hubiera sido posible su realización.

En especial agradezco a Maribel Roldán su tesón e inestimable colaboración en este proyecto.

Agradezco, a todos los pacientes que he tenido oportunidad de tratar en 25 años de ejercicio profesional en Alcalá de Henares, el haber confiado sus ojos a mis manos.

Agradezco al Profesor Teus, que haya mantenido, durante los casi 30 años que le conozco, su inagotable empeño en convertirme en un “hábil investigador”. Creo que le ha costado, pero, lo va consiguiendo.





Al final, todo saldrá bien,

y si no sale bien,

es que no es el final.

(El exótico Hotel Marigold)



# INDICE GENERAL

---

---

<b>Indice General.....</b>	<b>I</b>
<b>Indice de Abreviaturas.....</b>	<b>V</b>
<b>Indice de Tablas.....</b>	<b>VII</b>
<b>Indice de Ilustraciones .....</b>	<b>IX</b>
<b>I. Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Retinopatía Diabética (RD) .....</b>	<b>4</b>
1.1 Epidemiología.....	4
1.2 Factores de riesgo .....	7
1.3 Anatomofisiología de la retina.....	11
1.4 Etiopatogenia de la RD .....	15
1.5 Características clínicas y tipos de RD.....	27
1.6 Clasificación de la RD .....	30
<b>2. Edema macular diabético (EMD) .....</b>	<b>31</b>
2.1 Fisiopatología del EMD.....	31
2.2 Clasificación del EMD.....	34
2.3 Diagnóstico del EMD .....	35
<b>3. Tratamiento del EMD.....</b>	<b>41</b>

3.1 Control médico sistémico .....	41
3.2 Fotocoagulación Láser. DRS y ETDRS.....	43
<b>4. Tratamientos intravítreos en el EMD.....</b>	<b>44</b>
4.1 Fármacos anti –VEGF .....	45
4.2 Corticosteroides .....	51
<b>5. Ensayos clínicos controlados frente a ensayos en mundo real y práctica clínica. habitual.....</b>	<b>52</b>
<b>II. Justificación.....</b>	<b>55</b>
<b>III. Hipótesis .....</b>	<b>59</b>
<b>IV. Objetivos .....</b>	<b>63</b>
<b>V. Material y Métodos.....</b>	<b>67</b>
<b>1. Pacientes.....</b>	<b>69</b>
1.1 Criterios de inclusión y de exclusión en el estudio descriptivo retrospectivo CANMRED .....	70
1.2 Criterios de inclusión y de exclusión en el estudio descriptivo prospectivo CEMD .....	71
1.3 Criterios de inclusión y de exclusión en el estudio prospectivo de intervención T&EVEGF.....	71
<b>2. Métodos.....</b>	<b>72</b>
2.1 Estudio retrospectivo de cribado CANMRED .....	72
2.2 Estudio prospectivo CEMD .....	75
2.3 Estudio prospectivo de intervención T&EVEGF.....	80
2.4 Métodos estadísticos .....	85
<b>VI. Resultados .....</b>	<b>87</b>
<b>1. Estudio descriptivo retrospectivo de cribado CANMRED (N= 3.383) .....</b>	<b>89</b>
1.2 Prevalencia de RD .....	92

---

1.3 Prevalencia de EMD .....	93
1.4 Prevalencia de RDAV y RDAV Modificado(RDAVM) .....	94
1.5 Frecuencia de Factores de Riesgo Conocidos.....	94
1.6 Relación de los factores demográficos y de riesgo con el evento de presentar RD, EMD o RDAV	96
1.7 Resultado de la consulta de Screening.....	104
<b>2. Estudio descriptivo prospectivo de los pacientes de la consulta CEMD (N=201) .....</b>	<b>105</b>
2.1 Distribución de las Indicaciones de tratamiento/plan en los 402 ojos .....	107
<b>3. Estudio prospectivo de intervención T&amp;EVEGF (N=84) .....</b>	<b>109</b>
3.1 Tiempo de seguimiento.....	109
3.2 Características demográficas .....	110
3.3 Factores de riesgo y patología asociada presente.....	113
3.4 Perfil metabólico-analítico y características oculares basales.....	113
3.5 Características oculares basales de los 84 ojos .....	114
3.6 Tratamientos previos .....	118
3.7 Tiempo de espera de inicio de tratamiento .....	118
3.8 Resultados.....	119
3.9 Número de dosis administradas por ojo.....	144
3.10 Número de visitas realizadas por paciente durante el seguimiento.....	145
3.11 Porcentaje de ojos que requirieron asociar láser durante el seguimiento .....	146
3.12 Porcentaje de ojos que requirieron cambio de tratamiento .....	146
3.13 Efectos adversos reportados.....	146

---

<b>VII. Discusión .....</b>	<b>147</b>
<b>1. Fortalezas y debilidades de nuestro estudio .....</b>	<b>149</b>
<b>2. Ventajas y dificultades encontradas en la realización de nuestro estudio .....</b>	<b>151</b>
<b>3. Discusión de nuestros resultados .....</b>	<b>152</b>
3.1 Prevalencia de Retinopatía diabética, Edema macular diabético y Retinopatía diabética que amenaza la visión .....	152
3.2 Frecuencia, de los factores de riesgo conocidos y su asociación al Edema Macular Diabético.....	154
3.3 Características de control metabólico y oculares de los pacientes que ya presentan Retinopatía diabética que amenaza la visión.....	157
3.4 Decalaje en el inicio del tratamiento.....	158
3.5 Eficacia de nuestra intervención terapéutica en Práctica Clínica Habitual .....	159
3.6 Nivel de enfermedad basal de nuestra muestra. ....	161
3.7 Resultados funcionales y tomográficos de nuestra intervención terapéutica .....	161
3.8 Comparación de nuestro resultados con los de ensayos clínicos controlados .....	170
<b>4. Futuras líneas de investigación .....</b>	<b>176</b>
4.1 Analizar la cohorte creada, en el tiempo, y con respecto al grado de retinopatía .....	176
4.2 Realizar un estudio de estandarización de valores de OCT obtenidos con distintos tomógrafos....	176
4.3 Definir “Edema macular Tomográficamente significativo: EMTS”.....	176
<b>VIII. Conclusiones .....</b>	<b>179</b>
<b>IX. Resumen / Abstract .....</b>	<b>183</b>
<b>X. Bibliografía.....</b>	<b>195</b>

---

**INDICE DE ABREVIATURAS**


---

AAG	Antiangiogénicos
AFB	Aflibercept
AIV	Aflibercept intravítreo
ATIV	Acetonido de Triamcinolona Intravítreo
AV	Agudeza visual
BIV	Bevacizumab intravítreo
BVZ	Bevacizumab
CAT	Catarata
DL	Dislipemia
DM	Diabetes mellitus
DNS	Desprendimiento neurosensorial
DRCR.net	Red de Investigación Clínica en Retinopatía Diabética
DRS	Diabetic Retinopathy Study
EMCS	Edema macular clínicamente significativo
EMD	Edema Macular Diabético
EPR	Epitelio pigmentario de la retina
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GM	Grosor macular medio
GSC	Grosor del subcampo foveal central
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HTA	Hipertensión arterial
HUPA	Hospital Universitario Príncipe de Asturias
IAM	Infarto agudo de miocardio
ID	Insulinodependiente
IMC	Índice de masa corporal.
m	Mes
M±DE	Media ± Desviación estándar
MAVC	Mejor agudeza visual corregida
MER	Membrana epiretiniana
NID	No insulinodependiente
OCP	Opacidad de cápsula posterior
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
PIO	Presión intraocular
PRFC	Panretinofotocoagulación
PRN	Pro re nata
RBZ	Ranibizumab
RD	Retinopatía diabética
RDAV	Retinopatía diabética que amenaza la visión
RDAVM	Retinopatía diabética que amenaza la vision (modificada)
RIV	Ranibizumab intravítreo
s	Semana
SF	Seudofáquico
TVM	Tracción vítreo macular
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular
VM	Volumen macular

---





## INDICE DE TABLAS

---

Tabla 1: Características de los pacientes de cribado .....	89
Tabla 2: Tiempo de evolución de la DM.....	91
Tabla 3: Distribución de frecuencias del tipo de RD en los pacientes de screening .....	93
Tabla 4: Distribución de frecuencias de EMD en los pacientes de screening.....	93
Tabla 5: Resumen de la relación de los factores de riesgo con los diagnósticos .....	96
Tabla 6: Riesgos Relativos y Odds ratio de los Factores de riesgo y la RD .....	97
Tabla 7: Riesgos Relativos y Odds ratio de los Factores de riesgo y el EMD .....	98
Tabla 8: Riesgos Relativos y Odds ratio de los Factores de riesgo y la RDAV.....	99
Tabla 9: Riesgos Relativos y Odds ratio de los Factores de riesgo y la RDAVM .....	100
Tabla 10: Variables de la ecuación inicial RD .....	101
Tabla 11: Variables de la ecuación final RD.....	101
Tabla 12: Variables en la ecuación inicial EMD.....	102
Tabla 13: Variables en la ecuación final EMD.....	102
Tabla 14: Variables de la ecuación inicial RDAVM.....	103
Tabla 15: Variables de la ecuación final RDAVM.....	103
Tabla 16: Resultados pacientes screening .....	104
Tabla 17: Datos demográficos y clínicos de los pacientes CEMD.....	105
Tabla 18: Resultados analítica - control metabólico de los pacientes CEMD.....	106

---

Tabla 19: Características oculares de los pacientes consulta CEMD.....	106
Tabla 20: Tratamientos previos consulta CEMD (n=402) .....	107
Tabla 21: Datos demográficos y clínicos de los ojos tratados.....	110
Tabla 22 Resultados analítica - control metabólico de los pacientes Tratados .....	113
Tabla 23: Características oculares basales de los 84 ojos tratados.....	114
Tabla 24: Tratamientos previos recibidos(n=84) .....	118
Tabla 25: Porcentaje de pacientes que mejoran o empeoran.....	121
Tabla 26: Porcentaje de pacientes que crzan un umbral significativo clínicamente .....	121
Tabla 27: Resultados funcionales Ensayos clínicos controlados Ranibizumab .....	172
Tabla 28: Resultados funcionales Ensayos clínicos controlados Ranibizumab (cont.).....	173
Tabla 29: Resultados tomográficos Ensayos clínicos controlados Ranibizumab.....	174
Tabla 30: Resultados tomográficos Ensayos clínicos controlados Ranibizumab (cont.) ..	175

## INDICE DE ILUSTRACIONES

---

Ilustración 1: Prevalencia de RD y RDAV en estudios poblacionales. (Adaptado de Cheung) .....	6
Ilustración 2: Media del GSC en ojos normales en distintos dispositivos de OCT.....	40
Ilustración 3: OCT de dominio espectral. Consulta de screening .....	74
Ilustración 4: Ejemplo de informe de OCT Tritón .....	76
Ilustración 5: Valores medios y desviación estándar de grosor retiniano Topcon 3D en los subcampos del ETDRS .....	77
Ilustración 6: Diagrama de dispersión del GSC de la base normativa Topcon 3D en relación con la edad.....	78
Ilustración 7: Swept Source OCT. Consulta Edema Macular Diabético.....	79
Ilustración 8: Captura de pantalla del modo TREND del OCT Tritón.....	82
Ilustración 9: Distribución de edades en los pacientes del screening.....	90
Ilustración 10: distribución tipo DM pacientes screening .....	90
Ilustración 11: MAVC LogMAR de pacientes de screening.....	92
Ilustración 12: Frecuencia de HTA en tratamiento, en pacientes de screening.....	94
Ilustración 13: Frecuencia de Dislipemia en tratamiento en pacientes de screening .....	95
Ilustración 14: frecuencia de pacientes de screening que habían sufrido IAM previo.....	95
Ilustración 15: Resultados de salida consulta CEMD .....	107
Ilustración 16: Tiempo de seguimiento (días)de nuestra muestra .....	109

Ilustración 17: Edad (años) de los pacientes tratados.....	111
Ilustración 18: Tipo de DM pacientes tratados.....	111
Ilustración 19: Tiempo de evolución de la DM(años).....	112
Ilustración 20: IMC pacientes tratados.....	112
Ilustración 21: MAVC basal ojos tratados.....	115
Ilustración 22: Grado de retinopatía basal ojos tratados.....	115
Ilustración 23: Grosor del subcampo foveal central(GSC) basal ojos tratados.....	116
Ilustración 24: Volumen macular (VM) basal ojos tratados.....	117
Ilustración 25: Grosor medio macular (GM) basal ojos tratados.....	117
Ilustración 26: Diferencia MAVC 12m - Basal.....	119
Ilustración 27: Medias de MAVC. IC 95%.....	120
Ilustración 28: Cambio de MAVC al año vs. Edad.....	122
Ilustración 29: Cambio de MAVC al año vs. Tiempo de evolución de la DM.....	123
Ilustración 30: Cambio de MAVC al año vs. Grado de retinopatía.....	124
Ilustración 31: Cambio de MAVC al año vs. Grado de retinopatía.....	125
Ilustración 32: Cambio de MAVC al año vs. IMC (Kg/m <sup>2</sup> ).....	125
Ilustración 33: Cambio de MAVC al año vs. HbA1c Basal.....	126
Ilustración 34: Cambio de MAVC añ año vs. Número de inyecciones en 12 meses.....	127
Ilustración 35: Cambio de MAVC al año vs. GSC Basal.....	127

---

Ilustración 36: Cambio de MAVC al año vs. MAVC Basal .....	128
Ilustración 37: Cambio de MAVC al año vs. MAVC Basal estratificada.....	129
Ilustración 38: Cambio de MAVC al año vs. MAVC Basal estratificada.....	130
Ilustración 39: Diferencia GSC al año- Basal .....	131
Ilustración 40: Distribución de diferencias absolutas de GSC al año.....	132
Ilustración 41: Distribución de diferencias relativas (tanto por uno) de GSC al año.....	132
Ilustración 42: Medias de GSC. IC 95% .....	133
Ilustración 43: Medias de VM. IC 95 % .....	135
Ilustración 44: Cambio de GSC al año vs. GSC Basal.....	137
Ilustración 45: Cambio de GSC al año vs. MAVC Basal.....	138
Ilustración 46: Cambio de GSC al año vs. MAVC Basal.....	139
Ilustración 47: Cambio GSC al año vs. MAVC Basal .....	139
Ilustración 48: Cambio del VM al año vs. GSC Basal .....	140
Ilustración 49: Cambio de VM al año vs. MAVC Basal .....	141
Ilustración 50: Cambio de VM al año vs. MAVC Basal estratificada .....	142
Ilustración 51: Cambio de MAVC al año vs Cambio de GSC al año .....	143
Ilustración 52: Cambio de MAVC al año vs. Cambio de VM al año.....	144
Ilustración 53: Número de inyecciones primeros 6 meses de tratamiento .....	144
Ilustración 54: Número de inyecciones 12 meses de tratamiento .....	145

Ilustración 55: Número de visitas primeros 6 meses .....	145
Ilustración 56: Número de visitas 12 meses .....	146
Ilustración 57: MAVC estratificada vs ganancia en letras ETDRS.Efecto techo del tratamiento .....	165

# I. INTRODUCCIÓN

---





Se conoce como Diabetes Mellitus (DM) a un grupo de enfermedades metabólicas definidas por un trastorno bioquímico, la hiperglucemia, resultante de la incapacidad del organismo de producir o utilizar adecuadamente la insulina y que ocasionan un conjunto de manifestaciones clínicas, consecuencia de la exposición de los diferentes tejidos del organismo a concentraciones inadecuadas de glucosa.<sup>[1]</sup>

La DM puede producir complicaciones metabólicas agudas (cetoacidosis diabética o coma hiperglucémico) y complicaciones crónicas. Las complicaciones crónicas pueden deberse a la afectación de vasos de mayor calibre o macrovasculares, como son la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular, o la vasculopatía periférica. También pueden estar relacionadas con la afectación de la microcirculación en algunos órganos, como son la nefropatía y la retinopatía diabéticas o pueden deberse directamente a la afectación neuronal: neuropatía diabética.

En general, podemos distinguir cuatro tipos principales de DM, dependiendo de su etiopatogenia.

La DM tipo 1 (DM1) se caracteriza por un déficit absoluto de producción de insulina, debido a destrucción, ya sea de origen autoinmunitario o idiopático de las células  $\beta$  pancreáticas. Requiere el uso imprescindible de insulina en su tratamiento, suele comenzar antes de los 30 años y afectar a personas delgadas. Supone un 5-10% de los casos de DM.

La DM tipo 2 (DM2) es aquella en la que existe una defectuosa secreción o resistencia a la utilización en los tejidos de la insulina producida. Es el tipo más frecuente de DM, suponiendo el 90 -95 % de los casos. Suele aparecer después de los 30 años de edad. Puede requerir o no el uso de insulina para su control y es frecuente que se asocie a obesidad.

En tercer lugar, se encuentra la DM gestacional, definida como la que comienza o se descubre por primera vez durante el embarazo.

En cuarto lugar, se agrupan una serie de formas específicas de DM, mucho menos frecuentes, como pueden ser las DM monogénicas o las debidas a pancreatopatías, inducidas por tóxicos, etc.

La DM ocasiona una alta morbimortalidad en la población, disminuye la esperanza de vida de los pacientes y puede producir un deterioro importante en su calidad de vida.

La DM es una de las enfermedades generales más comunes. Se estima una prevalencia aproximada en el año 2015, según la Federación Internacional de Diabetes (IDF), del 8,8% de la población mundial, es decir, unos 415 millones de personas. Alrededor del 75% viven en países de renta media y baja. Si la tendencia al alza continúa, en 2040 unos 642 millones de personas, o uno entre cada diez adultos (10,4%), padecerá DM. El mayor aumento tendrá lugar en las regiones donde las economías están pasando de niveles de renta baja a renta media.<sup>[2]</sup>

La prevalencia estimada de DM en la Comunidad de Madrid, ajustada por edad y sexo, es del 6,6% (IC95%, 5,9-8,7). Se estima que en nuestra Comunidad Autónoma un 17,2% (IC95%: 10,9-23,5) de los diabéticos no han sido diagnosticados de su enfermedad.<sup>[3]</sup>

## **1. Retinopatía Diabética (RD)**

La DM puede producir diferentes patologías oculares a distintos niveles: anejos oculares, córnea, cristalino, nervio óptico, etc., pero la RD es con mucho, la afectación más común e importante. De todos los pacientes diabéticos, una tercera parte aproximadamente presentan signos de RD y una tercera parte de éstos presentan retinopatía diabética proliferante o edema macular, lo que se conoce como RD que amenaza la visión (RDAV).

### **1.1 Epidemiología**

En el año 2010 se estimó que la retinopatía diabética afectaba a 93 millones de personas, 28 millones de ellos con RDAV. Por tanto, la retinopatía diabética puede llegar a ser la primera causa de deterioro visual en el mundo<sup>[4]</sup>.

La prevalencia de RD es mayor en la DM 1 comparado con al DM2, siendo la RDAV 2.5 veces más común en la DM1.

Con el objeto de conocer la incidencia, prevalencia, y factores de riesgo asociados al desarrollo de RD en los pacientes diabéticos, se diseñó en Estados Unidos un estudio

prospectivo observacional de cohortes, el Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)<sup>[5]</sup>. La prevalencia de RD encontrada (1979-80) en este estudio variaba entre el 17% al 98% en personas con menos de 5 años frente a más de 15 años de duración de la enfermedad entre los diabéticos menores de 30 años<sup>[6]</sup>; y variaba entre el 29% y el 78% en personas con menos de 5 años frente a más de 15 años de duración de la enfermedad, para aquellos de inicio posterior a los 30 años<sup>[7]</sup>.

Teniendo en cuenta los resultados del WESDR y otros similares que se realizaron posteriormente, se estableció que los factores de riesgo más significativos para desarrollar RD en los pacientes diabéticos son la duración de la enfermedad y el nivel de control glucémico<sup>[4,7-9]</sup>.

Con los resultados del seguimiento a 25 años de los pacientes del estudio WESDR se objetivó, por ejemplo, que casi todos los diabéticos tipo 1 (97%) desarrollan RD con el paso del tiempo<sup>[10,11]</sup>.

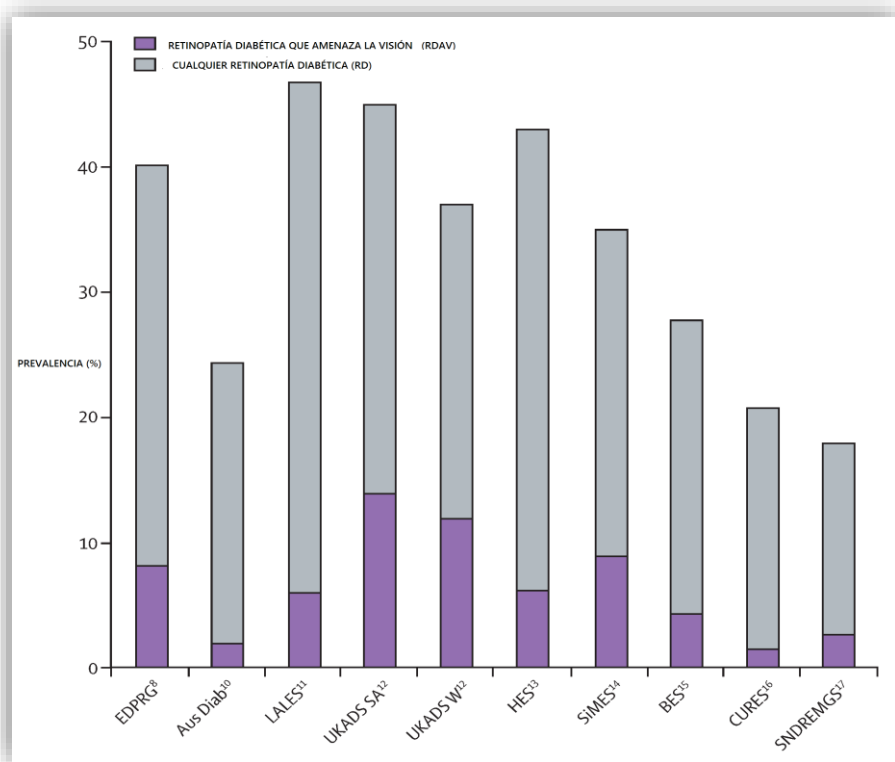
Aproximadamente el 20% de los diabéticos tipo 1 y el 14-25% de los diabéticos tipo 2 desarrollan edema macular durante un seguimiento a 10 años<sup>[12]</sup>.

En el año 2012 se publicó un metaanálisis de enfermedades de los ojos (META-EYE) que recogió datos de 22.986 pacientes provenientes de 35 estudios poblacionales realizados en los Estados Unidos, Australia, Europa y Asia<sup>[4]</sup>. En el se recogen datos de 22.896 individuos procedentes de 35 estudios realizados en Estados Unidos, Australia, Europa y Asia. La prevalencia de RD en los pacientes diabéticos en este metaanálisis fue de 35,63% (IC 95%, 35,17 – 35,56). La prevalencia de EMD fue de 7,48% (IC 95%, 7,39 – 7,57) % y la prevalencia de RDAV fue del 11,72% (IC95%, 11,61 – 11,83)

Las diferencias en los resultados de prevalencia de RD entre los diferentes estudios pueden ser explicadas por diversos factores, entre los que se encuentra la fecha de realización del estudio, dado que, a raíz de conocerse los resultados de los estudios prospectivos DiabetesControl and Complications Trial (DCCT)<sup>[13]</sup> en lo referente a DM1 y United Kingdom Prospective Diabetic Study (UKPDS)<sup>[14]</sup>, en lo referente a DM2, aumentó el énfasis en el control metabólico de los pacientes, en los países desarrollados, con una

---

consecuente disminución de las complicaciones crónicas, entre otras, la RD, en las últimas dos décadas<sup>[10]</sup>.



**Ilustración 1: Prevalencia de RD y RDAV en estudios poblacionales. (Adaptado de Cheung)**

De esta forma, la prevalencia e incidencia de RD en la DM1 parece estar disminuyendo en los países industrializados. De la misma forma, la prevalencia de RD, en especial de las formas proliferativas dentro de los pacientes con DM2 se está controlando en los países en desarrollo, aunque continua en aumento en los países en vías de desarrollo. La incidencia anual de RD también está disminuyendo en la cohorte del WESDR, donde se muestra una tasa de mejoría del 18% (IC95% , 14-21), lo que se piensa que puede ser el resultado de la mejoría en el control glucémico y el mejor acceso a la atención sanitaria<sup>[10]</sup>.

En muchos países la RD es la causa más frecuente de pérdida de visión en adultos en edad laboral <sup>[7,15]</sup>. Asimismo, se ha investigado la relación entre la pérdida de visión por RD y la calidad de vida, hallándose un marcado efecto adverso<sup>[16]</sup>.

### 1.1.1 España y Comunidad de Madrid

Los estudios epidemiológicos más recientes realizados en España, arrojan unas cifras en lo referente a la prevalencia de RD en los pacientes diabéticos ligeramente dispares, dependiendo de la metodología empleada y de la región estudiada. Podemos destacar las siguientes cifra en porcentaje de prevalencia de RD y EMD respectivamente:

- Romero -Aroca<sup>[17]</sup>, en 2006, en población semiurbana de Tarragona(27,55% ; 7,90%)
- Lopez <sup>[18]</sup>, en 2002, en población rural de Castilla Leon,(20,9 %; 5,7%)
- Santos Bueso<sup>[19]</sup>, en 2002 en población urbana de Extremadura, (29,8%; 1,4%).
- En lo que respecta a la Comunidad de Madrid, Vleming<sup>[20]</sup> en 2009 refiere una prevalencia de RD del 21% y de EMD, dependiendo del tipo de DM,respectivamente: DM2 NID(2,46%) , DM1(7,58%), DM2ID(11,74%)

## 1.2 Factores de riesgo

### 1.2.1 Tiempo de duración de la enfermedad

El estudio WESDR mostró que la prevalencia de RD entre los diabéticos juveniles aumentaba progresivamente desde el 8% a los 3 años de evolución, al 25% a los 5 años, al 60% a los 10 años, y al 80% a los 15 años. Del mismo modo, la prevalencia de RDP aumentaba desde el 0% a los 3 años, al 25% a los 5 años<sup>[6]</sup>. En el estudio META- EYE, la prevalencia de RD aumentaba desde el 21,1% en pacientes con DM de 10 años de evolución al 54,2% en pacientes con duración de la DM entre 10 y 20 años y hasta el 76,3 % en pacientes con más 20 años de evolución<sup>[4]</sup>. También la duración de la diabetes es el factor de riesgo conocido más significativo para desarrollar RD en pacientes con DM2.

### 1.2.2 Control glucémico

Un destacado hallazgo del WESDR fue que la progresión de la RD se correlacionaba a través de todo el seguimiento con los niveles de hemoglobina glicosilada al inicio del estudio, es decir, que el mal control glucémico incrementa la incidencia y la progresión de las complicaciones microvasculares diabéticas, independientemente del tipo de diabetes.<sup>[9,21,21]</sup>

La importancia de la glucemia como predictor de la progresión de la RD precedió a resultados similares encontrados en el DCCT<sup>[13]</sup> y UKPDS<sup>[14]</sup>.

El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)<sup>[13]</sup> es un estudio de prevención primaria y secundaria que comparó el control glucémico estricto con el manejo rutinario de la DM1. Fue objeto de análisis la progresión de la RD. Se encontró un 76% de reducción en la progresión de RD en el grupo con control estricto seguido durante un período de nueve años.

Del mismo modo, el United Kingdom Prospective Diabetic Study (UKPDS)<sup>[14,22]</sup> mostró que la mejoría en el control de la glucosa en sangre mediante terapia intensiva reduce la tasa general de las complicaciones microvasculares en un 25% en pacientes con DM2.

.. La incidencia acumulada de RD 10 años después que la DM1 se diagnostica es aproximadamente del 90% en los pacientes con Hb A1c entre 10,2% y 11,5%. Los pacientes con niveles de hemoglobina glicosilada entre 6,5-6,9% tiene un riesgo 2,35 veces mayor de desarrollar RD a los tres años que aquellos con niveles de hemoglobina glicosilada de 5,0-5,4% <sup>[23]</sup>. El estudio META-EYE demostró que la prevalencia de RD se incrementa desde el 18 al 51,2% cuando la hemoglobina glicosilada aumenta desde  $\leq 7\%$  a  $> 9\%$ <sup>[4]</sup>. En el estudio WDRS se demostró que, en los diabéticos tipo 1, por cada 1% de aumento en el valor de hemoglobina glicosilada el riesgo de RD aumenta por 1,21<sup>[6]</sup>. Otro dato importante es que una disminución del 10% en la hemoglobina glicosilada ha demostrado reducir el riesgo de complicaciones microvasculares en un 43% <sup>[24]</sup>.

### **1.2.3 Hipertensión arterial**

El mal control de la hipertensión empeora la RD<sup>[25]</sup>, que parece progresar más rápidamente en la DM2 si concurre hipertensión arterial<sup>[26]</sup>.

La hipertensión arterial puede ser un factor de riesgo independiente para la retinopatía diabética en la DM2 <sup>[25]</sup> y los efectos beneficiosos del control estricto de la presión arterial en personas con DM2 están bien establecidos, no así para los diabéticos tipo 1, en los que los resultados de los estudios no son concluyentes<sup>[10]</sup>.

En el estudio UKPDS se encontró que por cada 10 mm Hg. de disminución de la presión arterial sistólica se produce un descenso del riesgo de retinopatía de un 35%, descenso de la necesidad de terapia con láser de un 35%, y de la pérdida visual de un 50% <sup>[22,25]</sup>.

El mecanismo por el cual la hipertensión arterial recrudece la RD no está claro. Pudiera estar implicado el sistema renina-angiotensina-aldosterona, puesto que la angiotensina II es un potente vasoconstricción de las arteriolas y estimula la secreción de VEGF<sup>[27,28]</sup>. Igualmente, la hipertensión puede aumentar el daño relacionado con el estrés oxidativo y la inflamación causados por la diabetes, puesto que tanto la diabetes como la hipertensión son factores de riesgo independientes para el daño endotelial<sup>[29]</sup>.

De igual forma, la presencia de RD es un marcador de riesgo sistémico cardiovascular, es decir, supone un signo de daño microcirculatorio generalizado<sup>[30,31]</sup>.

#### **1.2.4 Dislipemia**

La dislipemia es un factor de riesgo importante en la enfermedad cardiovascular<sup>[32]</sup> y existe alguna evidencia de que juega un papel en el desarrollo de RD en pacientes afectados de DM<sup>[33]</sup>.

En el estudio en ETDRS se analizaron los niveles séricos de lípidos de 2.709 pacientes y se halló una asociación entre los altos niveles de triglicéridos, LDL, y VLDL y un aumento del riesgo de presentar exudados duros y pérdida de visión<sup>[34]</sup>.

También en el estudio META-EYE se encontró una tendencia a encontrar mayor prevalencia de RD en los pacientes con niveles de colesterol más elevados (por encima de 4.0 milimoles/L) <sup>[4]</sup>.

Por el contrario, en el Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)<sup>[35]</sup> no se encontró una reducción significativa en la progresión de RD en los pacientes tratados con atorvastatina, sin embargo se probó una reducción de la necesidad de aplicar láser en el grupo tratado. Por lo tanto, el papel de las estatinas en la RD todavía es objeto de controversia y su influencia en el desarrollo de la RD, si existe, parece ser pequeña.

### **1.2.5 Obesidad y estilo de vida**

Varios estudios han encontrado que un índice de masa corporal(IMC) elevado es un factor de riesgo para la aparición y severidad de la RD<sup>[36-39]</sup>.

El mecanismo que vincula la obesidad y la RD no está claro. Pudiera encontrarse en los marcadores inflamatorios y proangiogénicos<sup>[40]</sup>, aunque la obesidad también se asocia con hiperlipidemia e hipertensión, que por sí mismos son factores de riesgo para la RD. El estilo de vida sedentario y los malos hábitos dietéticos igualmente se relacionan con el incremento de la incidencia de DM2 en la población<sup>[41]</sup>.

El pertenecer a grupos socioeconómicos más elevados en los países en desarrollo puede conducir a un estilo de vida más sedentario, a tener una ingesta calórica mayor y a padecer obesidad con más frecuencia que en los estatus socioeconómicos más bajos. Esto puede contrarrestar los efectos beneficiosos de un mejor acceso a la sanidad para las personas con más recursos económicos en los países en vías de desarrollo<sup>[42,43]</sup>.

### **1.2.6 Diferencias genéticas y étnicas**

La distribución de los factores genéticos puede influir en la prevalencia de RD hallada en una población determinada. En este sentido, parece que, por ejemplo, las personas de origen hispano, asiático y afroamericano en los Estados Unidos, presentan un riesgo mayor de padecer RD que la población blanca, una vez controlados otros factores de riesgo como el estilo de vida y la edad<sup>[44]</sup>.

### **1.2.7 Otros factores de riesgo**

El embarazo es un factor de riesgo bien conocido que se asocia con empeoramiento de la RD en personas con DM1<sup>[45,46]</sup>.

Aunque, como hemos visto, los niveles de hemoglobina glicosilada, la hipertensión arterial, y la dislipemia son factores de riesgo modificables en el desarrollo de la RD, sólo representan una pequeña proporción del riesgo de padecer RD (~10%), por lo que existen otros factores de riesgo, desconocidos por ahora<sup>[47-49]</sup>. En este sentido, se está investigando el papel que



podrían tener el síndrome de apnea obstructiva del sueño, el hígado graso no alcohólico y la disminución de la prolactina sérica.

### 1.3 Anatomofisiología de la retina

La retina es la estructura ocular encargada de la transducción de la luz en impulsos nerviosos. Estos impulsos nerviosos, conducidos por las vías ópticas, permiten la formación de imágenes del mundo exterior en el cerebro.

La retina tapiza la superficie interna del ojo. En sí misma es un fino tejido transparente, con su grosor máximo cerca del nervio óptico, donde mide 0,56 mm. y mínimo en el área foveal, donde disminuye hasta unos 0,2 mm.

La retina es una parte fácilmente observable del sistema nervioso central y el único lugar del organismo donde las arterias del sistema nervioso se hacen visibles. Consta de seis tipos neuronales: fotorreceptores, células horizontales, células bipolares, células amacrinas, células interplexiformes y células ganglionares. las neuronas se encuentran en estrecho contacto con las células de la glía denominadas células de Müller, y son soportadas por ellas<sup>[50]</sup>.

En la retina de los vertebrados, los fotorreceptores se localizan cerca del Epitelio pigmentario (EPR) y la capa de fibras del nervio óptico se encuentra cerca del vítreo; por ello este tipo de retina se denomina retina invertida.

Las células retinianas y sus procesos están estratificados en diez capas contiguas. Estas capas contactan entre sí mediante conexiones sinápticas, entre los axones y las dendritas de las capas plexiformes interna, externa y las células ganglionares. Pueden identificarse histológicamente como:

1. **El epitelio pigmentario de la retina(EPR):** es una capa de tejido monocelular de células cuboideas y hexagonales, con procesos vellosos que envuelven los segmentos externos de los fotorreceptores, a los que mantiene y soporta funcionalmente. Las células del EPR contactan unas con otras lateralmente mediante complejos de unión, que crean una barrera a la difusión entre la coroides y la retina conocida como barrera hemoretiniana externa. Otras funciones principales del EPR son el transporte de

iones, agua y metabolitos entre la retina y la coroides, la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores desprendidos y la modulación de la inmunidad intraocular. Sus células pueden también diferenciarse en macrófagos, para eliminar residuos procedentes de la retina; por tanto, pueden funcionar como células epiteliales, células gliales y macrófagos.

2. **La capa de fotorreceptores** constituida por los segmentos externos e internos de los fotorreceptores. Cada mañana, los segmentos externos de los bastones desprenden sus extremos, que a continuación se degradan por fagocitosis del EPR. Los conos también se renuevan de manera constante, más al anochecer que en la mañana, y se conoce menos sobre el mecanismo implicado.
3. **La membrana limitante externa** constituye el límite interno del espacio subretiniano y está formada por series de complejos de unión entre las células de Müller y los fotorreceptores, sin ser realmente una membrana
4. **La capa nuclear externa** formada por los cuerpos celulares de los fotorreceptores. En la retina central, los conos poseen axones oblicuos que desplazan los cuerpos celulares de sus pedúnculos sinápticos en la capa plexiforme externa. Estos axones oblicuos junto con las prolongaciones acompañantes de las células de Müller forman una región de aspecto fibroso y de tinción pálida conocida como capa de fibras de Henle.
5. **La capa plexiforme externa** formada por la sinapsis entre fotorreceptores, células bipolares y células horizontales.
6. **La capa nuclear interna** que contiene los cuerpos celulares de las células horizontales, bipolares, amacrinas, interplexiformes, así como los núcleos de las células de Müller. Las células de Müller son las principales células gliales de la retina. Se extienden a través de todo el espesor de la retina neural, y su cuerpo celular se localiza en la capa nuclear interna. En la capa de fibras nerviosas los procesos de las células de Müller cubren la mayoría de los axones de las células ganglionares. También los vasos sanguíneos del interior de la retina están cubiertos por las células de Müller y éstas establecen distalmente series de complejos de unión entre ellas y con los fotorreceptores. En determinadas partes de las células de Müller se localizan canales iónicos específicos y sistemas de transporte transcelular. También sintetizan y almacenan glucógeno y pueden proporcionar glucosa a las neuronas retinianas.

7. **La capa plexiforme interna** está formada por la sinapsis entre células bipolares, amacrinas y ganglionares.
8. **La capa de las células ganglionares.** Las células ganglionares son las neuronas que recogen toda la información visual procesada en la retina y la envían al sistema nervioso central. Los axones de las células ganglionares forman el nervio óptico y finalizan en el cuerpo geniculado lateral. Un 10% de las células ganglionares proyecta a estructuras subtalámicas y participa en procesos no visuales como los reflejos pupilares o el ritmo circadiano<sup>[51]</sup>.
9. **La capa de las fibras nerviosas,** contiene los axones de las células ganglionares en su camino hacia el nervio óptico.
10. **La membrana limitante interna.** Es la lámina basal en la que descansan los polos o expansiones proximales de las células de Müller, conocidos como pies terminales o podocitos.

La zona central de la retina, conocida como **mácula anatómica** (o retina central clínica) se define como la parte de la retina que contiene pigmento xantófilo y dos o más capas de células ganglionares. Es la parte de la retina más importante para las funciones visuales, por lo que presenta ciertas modificaciones estructurales. Mide aproximadamente 5,5 mm de diámetro y su centro se encuentra aproximadamente a 4 mm. temporal y 0,8 mm. inferior al centro de la cabeza del nervio óptico.

La **fóvea anatómica** (o mácula lútea clínica) es una depresión en la superficie interna de la retina en el centro de la mácula anatómica. Mide aproximadamente 1,5 mm. de diámetro. En la fóvea no encontramos la capa de fibras nerviosas ni la de células ganglionares, plexiforme interna ni nuclear interna. No contiene bastones, únicamente conos. Los conos de la fóvea han alargado sus segmentos externos, de manera que recuerdan a los bastones.

La **foveola anatómica** (o fóvea clínica) es el suelo central de la fóvea anatómica y mide aproximadamente 0,35 mm de diámetro. En la parte central de la fóvea no hay conos sensibles al azul, si bien alcanzan su máxima abundancia en sus pendientes. Una pequeña depresión en el centro de la foveola recibe el nombre de umbo.

El poder de resolución de la fovea depende de varios factores, como la densidad de fotoreceptores o del mosaico formado por los segmentos internos. La alineación de los fotoreceptores con la luz entrante es perfecta en este área. En presencia de líquido intra o subretiniano se puede perder esta perfecta alineación, con la consiguiente disminución de la agudeza visual<sup>[50]</sup>. La fovea está rodeada por las regiones parafoveal y perifoveal. Se define la parafovea como una zona anular de 0,5 mm donde las células ganglionares, la capa nuclear interna y la plexiforme externa son más gruesas. Esta zona está rodeada por la perifovea que mide aproximadamente 1,5 mm.

La circulación retiniana está formada por arteriolas, venas y capilares que, emanando del nervio óptico abastecen a la retina interna, desde la capa nuclear interna, a la capa de fibras del nervio óptico. Los vasos mayores pueden penetrar en la retina hasta la plexiforme interna y sólo se encuentran capilares hasta la nuclear interna. Los lechos capilares primarios se encuentran en la capa de fibras nerviosas, capa de células ganglionares y en la nuclear interna. Este lecho capilar en el área perifoveal se reduce a un único estrato, que rodea una zona avascular, la cual varía en tamaño, pero normalmente mide 0,5 mm de diámetro.

Los vasos retinianos, así como los que se encuentran dentro del sistema nervioso central están tapizados por un endotelio con uniones estrechas intercelulares visibles por microscopia electrónica. Esta peculiar estructura endotelial es lo que se conoce como barrera hemoretiniana interna, responsable del mantenimiento de los espacios extracelulares de la retina libres de fluido y de células sanguíneas<sup>[52]</sup>.

La arteria oftálmica está ricamente inervada por fibras adrenérgicas, pero no hay control del sistema nervioso sobre la circulación retiniana, por lo que un fallo en la autorregulación (el mantenimiento de un flujo sanguíneo constante a pesar de una presión de perfusión variable) es un componente importante en muchas enfermedades vasculares retinianas<sup>[53]</sup>.

La retina, por tanto, se puede considerar como una unidad neurovascular formada por interrelaciones físicas y bioquímicas entre neuronas, células gliales y vasos especializados.

## **1.4 Etiopatogenia de la RD**

En la DM la exposición crónica a niveles elevados de glucosa y otros factores predisponentes, como puede ser la hipertensión arterial, desencadenan una serie de cambios bioquímicos y fisiopatológico, como son el aumento del estrés oxidativo y un estado de inflamación permanente. Estos cambios conducen, por diversos mecanismos, a la microangiopatía y neurodegeneración. Actualmente se considera que los cambios neurodegenerativos cursan en paralelo, si no preceden, a las alteraciones microvasculares.

La isquemia y la hipoxia consecutiva, libera factores de crecimiento que dan lugar a un aumento de la permeabilidad vascular y neovascularización. Los cambios patológicos que consiguen amenazar la visión están fuertemente relacionados con el desarrollo de isquemia en el tejido retiniano y el aumento de la permeabilidad vascular que conducen a maculopatía y retinopatía diabética proliferante (RDP)

La RD, por tanto, tiene una etiopatogenia compleja con múltiples factores interrelacionados actuando sinérgicamente. A continuación, destacamos los principales mecanismos implicados.

### **1.4.1 Aumento del estrés oxidativo y generación de radicales libres.**

La hiperglucemia aumenta la producción de radicales libres, fundamentalmente en las mitocondrias, conduciendo a una activación de la protein kinasa C (PKC), formación y acumulación de productos finales de Glicación Avanzada (AGE), activación del Receptor para AGE (RAGE), activación de la vía de los polioles (la glucosa en exceso es convertida a sorbitol y fructosa), aumento de la actividad de la vía de la hexosamina, alteración de la síntesis de óxido nítrico y producción de VEGF<sup>[54]</sup>.

Es muy importante, por tanto, considerar el estrés oxidativo como el nexo común y mecanismo fundamental que desencadena las complicaciones microvasculares y neuronales relacionadas con la diabetes.

### **1.4.2 Neurodegeneración**

La idea tradicional de que la RD es la manifestación exclusivamente del daño microvascular es, al menos, incompleta. El daño neuroretiniano, con apoptosis neuronal acelerada, similar a la que encontramos en la neuropatía diabética, puede constatarse desde el inicio de la RD<sup>[47,49]</sup>.

El glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio la retina, se encuentra normalmente elevado en el espacio extracelular en la diabetes. Esto conduce a lo conocido como excitotoxicidad, una respuesta no controlada de los canales del calcio en las neuronas postsinápticas que causa apoptosis, especialmente de las células ganglionares <sup>[55-57]</sup>, lo que resulta en un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas , incluso en ojos sin RD clínica o retinopatía diabética muy incipiente <sup>[58]</sup>.

Por otra parte, esto estaría apoyado por el hecho de que algunos cambios funcionales neuroretinianos como son la adaptación a la oscuridad o el electroretinograma multifocal, pueden verse afectados mucho antes de que aparezcan cambios microvasculares como son los microaneurismas y las hemorragias intraretinianas.

### **1.4.3 Desencadenantes bioquímicos de daño endotelial**

Varios mecanismos bioquímicos, desencadenados por la hiperglucemia mantenida, parecen implicados en el inicio del daño del endotelio vascular, entre ellos destacan:

#### **1.4.3.1 Activación de la vía de los polioles**

Algunas células del organismo son especialmente vulnerables a la entrada de glucosa desde el medio extracelular, sin capacidad de poner límite a esta entrada. Entre ellas se encuentran las células del endotelio vascular de los vasos retinianos<sup>[59]</sup>. La alta concentración intracelular de glucosa provoca un aumento de vías metabólicas alternativas, como la vía de los polioles, mediante la cual la aldosa reductasa y otras enzimas convierten la glucosa en sorbitol y fructosa intracelular, que produce daño osmótico en la células endoteliales y los pericitos<sup>[60]</sup>.

### 1.4.3.2 Glicación no enzimática de proteínas

La hiperglucemia conduce a una glicosilación no enzimática de los grupos amino de las proteínas, lípidos, y ácidos nucleicos a través de una reacción reversible. Un ejemplo de esto es la formación de hemoglobina A1c (Hb A1c), donde la glucosa se liga al N terminal de la cadena  $\beta$  de la hemoglobina. La hiperglucemia crónica, sin embargo, puede asociarse con una serie de reacciones irreversibles que conducen a la formación de productos avanzados finales de glicosilación (AGEs). Los AGEs provienen principalmente de la modificación de los grupos amino de las proteínas de la superficie celular. Estas modificaciones comprometen la fisiología celular, por ejemplo permitiendo la formación de enlaces covalentes (cross-linking) entre proteínas, lo que altera la estructura y la función de la matriz celular, de las membranas basales y de los componentes de las paredes de los vasos<sup>[61]</sup>. De esta forma, los AGE, al unirse a sus receptores (RAGE), contribuyen a la pérdida de pericitos, formación de microaneurismas, y daño del endotelio vascular<sup>[62,63]</sup>. Al mismo tiempo, los AGE pueden también afectar la expresión de endotelinas y del VEGF.

### 1.4.3.3 Activación de la protein kinasa C

La hiperglucemia aumenta la actividad de la PKC- $\beta$  en las células de la retina y el tejido vascular en ojos de animales y humanos diabéticos. La hiperglucemia intracelular aumenta la síntesis de novo de diacilglicerol (DAG)<sup>[64]</sup>, que es un cofactor crítico para la activación de la PKC- $\beta$  conduciendo a un incremento de la expresión de las proteínas de la matriz y mediadores vasoactivos<sup>[65]</sup>, con efectos adversos estructurales (apoptosis de pericitos, engrosamiento de la membrana basal) y cambios funcionales (aumento de la permeabilidad vascular retiniana).

Además de aumentar la vasopermeabilidad, la PKC ha demostrado disminuir el flujo sanguíneo (la activación de la PKC produce vasoconstricción al aumentar la expresión de endotelinas, en especial la endotelina-1)<sup>[64]</sup>

#### **1.4.3.4 Mediadores Inflamatorios**

En la diabetes se rompe el equilibrio entre las neurotrofinas y los mediadores inflamatorios lo que conduce a una inflamación crónica de bajo grado en las células del endotelio vascular y en las neuronas. Esto ocasiona un incremento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), lo que también promueve la leucostasis. Esta inflamación crónica de bajo grado resulta en el aumento de la producción de VEGF, en la no perfusión capilar (apoptosis de células endoteliales), en la neurodegeneración (apoptosis de células neurales), y en neovascularización.

Los niveles plasmáticos de TNF-alfa se correlacionan con la severidad de la RD y el bloqueo de TNF- $\alpha$  reduce la leucostasis, contrarresta la rotura de la barrera hematoretiniana y reduce la expresión de moléculas de adhesión intracelular (ICAM -1)<sup>[66]</sup>.

La leucostasis o adhesión de los leucocitos al endotelio vascular es un componente principal de la inflamación y se piensa que contribuye en gran medida a la vasculopatía diabética. Se asocia con un aumento en la expresión de las moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) y con el aumento en la expresión de las integrinas en los leucocitos. La leucostasis produce daño y muerte celular y rotura de la barrera hematoretiniana con salida de líquido vascular<sup>[67]</sup>.

Es fundamental que se haya demostrado que los niveles aumentados de mediadores proinflamatorios (interleukina 1- $\beta$ , TNF- $\alpha$  e ICAM-1) no vuelven a la normalidad incluso con un buen control glucémico. Esta irreversibilidad de los mediadores inflamatorios concuerda con la observación clínica de que la RD puede permanecer activa incluso cuando la glucemia se consigue llevar a valores normales, lo que se conoce como memoria metabólica<sup>[68]</sup>.

#### **1.4.3.5 Renina-Angiotensina**

La angiotensina es un oligopéptido de la sangre que produce vasoconstricción, aumento de la presión arterial y liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal. Es un derivado de una globulina sérica, el angiotensinógeno. Existe evidencia de que la angiotensina II contribuye a la inflamación de los vasos , conduce a la rotura de la BHR a través del aumento



de la presión arterial y, por mecanismos independientes, juega un papel central en la patogénesis del edema macular<sup>[69]</sup>.

El sistema intraocular de renina- angiotensina puede estar sobreactivado en la diabetes, en parte como consecuencia de la isquemia retiniana. Asimismo, la angiotensina II puede estimular la expresión de VEGF en las células endoteliales de los vasos retinianos<sup>[70,71]</sup>

#### **1.4.3.6 Activación de la vía de la hexosamina**

La actividad de esta ruta metabólica también se encuentra incrementada por la hiperglucemia intracelular. Cuando los niveles de glucosa están elevados, parte de la glucosa-6- fosfato de la vía glucolítica se transforma en glucosamina-6-fosfato y luego en un UDP (uridín difosfato)-N-acetil-glucosamina, dando lugar a cambios patológicos en la expresión génica<sup>[59]</sup>.

### **1.4.4 Cambios en factores vasoactivos**

#### **1.4.4.1 VEGF (Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular)**

El VEGF se aisló de forma independiente por 2 grupos<sup>[72,73]</sup>, primero como potente mitógeno de las células endoteliales, y después como factor de permeabilidad vascular. Aunque las investigaciones llevadas a cabo durante los años 80 mostraron la existencia de numerosos factores proangiogénicos y antiangiogénicos, sólo el VEGF demostró poseer todas las características de un inductor necesario y suficiente de la angiogénesis.

En condiciones fisiológicas el VEGF participa en los procesos de embriogénesis, cicatrización e inflamación. En condiciones patológicas juega un papel en el crecimiento tumoral, en las enfermedades cardíacas, y en diversas patologías oculares como la RD, la degeneración macular asociada a la edad y las enfermedades retinianas vasooclusivas.

En la última década, gran cantidad de trabajos han permitido establecer que el VEGF es un factor regulador principal en condiciones tanto fisiológicas como patológicas del crecimiento y de la permeabilidad vascular, y que tiene un papel clave en las enfermedades vasculares oculares, como son la degeneración macular asociada a la edad y la RD. Existe

una evidencia considerable de que el VEGF es un mediador muy significativo en la inducción de neovascularización e hiperpermeabilidad vascular.

El VEGF-A pertenece a una familia de genes que incluye el Factor de Crecimiento Placentario (PIGF), VEGF-B, VEGF-C, y VEGF-D. El VEGF-A se acepta como el más potente agente inductor de angiogénesis<sup>[74]</sup>. Existen seis isoformas: 121, 145, 165, 183, 189, y 206. El VEGF-A se puede ligar a dos receptores tirosin-kinasa, el VEGFR-1 y el VEGFR-2, los cuales dan lugar a cascadas de señalización intracelular<sup>[75]</sup>. El VEGF-A, especialmente la isoforma VEGF-165 ha emergido como un esencial factor en la fisiopatología del EMD<sup>[76]</sup>. La hipoxia debida a la vasoconstricción y pérdida de capilares relacionados con la diabetes conduce a la sobreexpresión del VEGF y al aumento de la permeabilidad vascular<sup>[77-80]</sup>.

Asimismo, se ha descubierto que los niveles de VEGF se encuentran aumentados en el vítreo de los pacientes con RD<sup>[81,82]</sup> y que la RDP parece estar directamente asociada con altos niveles de VEGF en el vítreo<sup>[81,82]</sup>.

El VEGF es producido por las células del EPR, las células ganglionares, las células de Müller, los pericitos, las células endoteliales, las células gliales y las neuronas, siendo las células de Müller la fuente más importante de VEGF en la retina debido a su alto nivel de glicolisis.<sup>[78,83]</sup> Como respuesta a la hipoxia, las células endoteliales, los pericitos, y las células del epitelio pigmentario expresan VEGF estimulando la angiogénesis (neovascularización) y aumentando la permeabilidad vascular (edema retiniano).

El VEGF además produce cambios conformacionales y altera el funcionamiento de las uniones estrechas del endotelio de los vasos retinianos. Esto lo ocasiona al producir fosforilación de las proteínas de las uniones estrechas ocludina y ZO-1<sup>[84]</sup>, lo que conduce a un aumento de la permeabilidad vascular e induce fenestración en las membranas de las células endoteliales<sup>[85]</sup>.

Otras citocinas como el Factor de Crecimiento Similar a la Insulina(IGF-1) y la PKC- $\beta$ , también promueven la expresión de VEGF y la disrupción de la barrera hematoretiniana. El VEGF también puede estar asociado con los cambios inflamatorios incipientes en la RD y

el EMD, puesto que aumenta la expresión de ICAM-1, conduciendo a leucostasis retiniana y daño de células endoteliales<sup>[86]</sup>.

El VEGF es la citokina vasoactiva más potente (es 50.000 veces más potente que la histamina en inducir vasopermeabilidad<sup>[87,88]</sup>), causando rotura de las barreras hemoretinianas tanto interna como externa, promoviendo el desarrollo del EMD y la neovascularización.

#### **1.4.4.2 Anhidrasa Carbónica**

La anhidrasa carbónica intraocular está aumentada en la RD en humanos y su inhibición disminuye la permeabilidad vascular en estudios animales. La anhidrasa carbónica extracelular, aumentando el pH, puede conducir a una activación proteolítica de la kinina, mediada por kalikreina<sup>[89]</sup>.

#### **1.4.4.3 Hormona del crecimiento (GH) y factor de crecimiento similar a la insulina(IGF)**

La GH y la IGF modulan el funcionamiento de los precursores de células endoteliales y dirigen la angiogénesis retiniana en respuesta a la hipoxia; la IGF-1 también puede alterar la barrera hemoretiniana y aumentar la permeabilidad vascular, teniendo la somatostatina un efecto antiangiogénico y neuroprotector para la retina<sup>[90]</sup>.

La hiperglucemia por sí misma, también puede aumentar la respuesta del endotelio retiniano al IGF-1<sup>[91]</sup>.

#### **1.4.4.4 Eritropoyetina**

La eritropoyetina es un potente factor angiogénico inducido por la isquemia que actúa independientemente del VEGF durante la angiogénesis retiniana en la retinopatía proliferante<sup>[92]</sup>. La eritropoyetina intraocular está aumentada en la RD en humanos, y su inhibición disminuye la permeabilidad vascular en estudios animales<sup>[92]</sup>. Sin embargo, la eritropoyetina también se expresa en respuesta a estímulos distintos de la isquemia retiniana<sup>[93]</sup>, y en el estadio incipiente de la RD puede servir para proteger la retina neuronal<sup>[94,95]</sup>.

#### **1.4.4.5 Otros factores de crecimiento, citoquinas y factores que modulan la permeabilidad vascular**

##### **Metaloproteasas de la matriz(MMPs)**

Las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) son un grupo de enzimas que juegan un papel prominente en la remodelación de la matriz extracelular. Han sido implicadas en la patogénesis del desprendimiento posterior de vítreo, la RDP, y la vitreoretinopatía proliferante. Las MMPs regulan la degradación de la matriz extracelular y subsecuentemente pueden afectar a la función del endotelio y causar cambios en la permeabilidad vascular<sup>[96,97]</sup>.

##### **Factor Derivado del Epitelio Pigmentario (PEDF)**

Se trata de una proteína normalmente liberada por las células del EPR que inhibe la neovascularización. La reducción de sus niveles en la diabetes puede eliminar esta inhibición<sup>[98,99]</sup>. Un desequilibrio entre la expresión de VEGF y de PDF puede desencadenar la neovascularización inducida por la isquemia<sup>[100,101]</sup>.

##### **Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF)**

El Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF), es un importante contribuyente al mantenimiento de la barrera hematoretiniana interna y cada vez hay más evidencia de que el PDGF puede ser crítico para la viabilidad de los pericitos<sup>[102]</sup>.

##### **Factor de Crecimiento Básico de Fibroblastos (b-FGF)**

El b-FGF juega un importante papel en la angiogénesis y se ha objetivado que esta aumentado en los pacientes diabéticos. El b-FGF estimula la producción de células endoteliales, así como la formación de capilares y está íntimamente implicado en la cicatrización. El b-FGF en la retina, es producido principalmente por las células de Müller<sup>[103,104]</sup>.

### **1.4.5 Cambios histológicos y anatómicos:**

#### **1.4.5.1 Alteración de la barrera hemoretiniana**

Entre las primeras manifestaciones de RD se encuentra la fuga vascular por lo que la rotura de la barrera hemoretiniana se considera un fenómeno precoz en la RD<sup>[105]</sup>.

Se conoce como barrera hemoretiniana (BHR) a la separación existente y necesaria entre la sangre y el tejido retiniano circundante. Podemos distinguir 2 barreras hemoretinianas: la BHR interna y la BHR externa. Ambas mantienen la estabilidad del medio para las neuronas y los fotorreceptores y permiten sus funciones fisiológicas.

La BHR interna está formada por las uniones estrechas (zónula occludens) entre las células endoteliales y una red altamente diferenciada de células gliales (astrocitos y células de Müller) en los capilares de la circulación retiniana<sup>[106]</sup>. La comunicación intercelular se realiza por uniones adherentes (zónula adherens) y uniones gap (máculas comunicantes), formando el endotelio de los capilares retinianos.

La BHR externa está formada por las uniones estrechas y desmosomas existentes entre las células del EPR. Estas uniones estrechas dividen las células en una región apical y otra basal<sup>[107,108]</sup>.

#### **1.4.5.2 Daño y apoptosis de las células vasculares endoteliales**

Las células endoteliales son esenciales para separar la sangre del tejido retiniano circundante, controlando el paso de proteínas y células desde el torrente sanguíneo hacia la retina. Esta función la realizan regulando el transporte transcelular mediante la apertura o cierre selectivo de las uniones intercelulares<sup>[109]</sup>. La pérdida de células endoteliales en las paredes de los vasos retinianos es una de las causas de la rotura de la barrera hemoretiniana y parece ser el sitio inicial del daño microvascular.

Un hecho decisivo es que las células endoteliales son muy vulnerables a la hiperglucemia, porque la regulación de los niveles de glucosa intracelular es extremadamente difícil en esta

estirpe celular. Las alteraciones anatomopatológicas iniciales que se producen en la RD se localizan, por tanto, en los pequeños vasos de la retina en la zona macular.

En la RD se produce apoptosis tanto de células endoteliales, como de pericitos, pero la apoptosis de las células endoteliales se detecta con más dificultad que la de los pericitos puesto que las células endoteliales se desprenden en el interior de la luz capilar y se eliminan con el flujo sanguíneo mientras que los pericitos están encerrados en la membrana basal y son menos accesibles a los mecanismos de limpieza.

La molécula proapoptótica Ligando de Fas (Fas L) induce la apoptosis en las células portadoras de su receptor Fas<sup>[110]</sup> y existen indicios de que el Fas se expresa en el endotelio vascular. La muerte de las células endoteliales en la diabetes es un factor de importancia creciente, a medida que se va acumulando el daño, en la evolución de la enfermedad.

#### **1.4.5.3 Pérdida de pericitos en los capilares**

La pérdida de pericitos es la alteración histológica más precoz que se ha detectado en estudios sobre cilindros vasculares en la RD<sup>[111,112]</sup>.

Los pericitos son células murales que proporcionan estabilidad a los vasos y juegan un papel importante en la regulación de la permeabilidad vascular y en la formación de la barrera hemoretiniana interna<sup>[113]</sup>. Los cambios precoces que se observan en los pericitos en la DM son que estos se hacen redondos, reducen el número de sus procesos y desarrollan una disminución en la adhesión a la matriz subyacente<sup>[114]</sup>. Se produce también apoptosis de los pericitos de los capilares retinianos en estadios incipientes de la RD<sup>[115]</sup>. La pérdida de pericitos conduce al debilitamiento de los capilares, formación de microaneurismas y rotura de la barrera hemoretiniana interna<sup>[107,116–118]</sup>. El mecanismo de destrucción de los pericitos puede estar relacionado con el hecho de que expresan receptores para AGEs, (siendo por tanto susceptibles a su toxicidad) y también con la adhesión de los leucocitos a la pared vascular<sup>[119]</sup>.

#### **1.4.5.4 Engrosamiento de la membrana basal capilar**

Desde las fases iniciales de la RD se observa un engrosamiento marcado de la membrana basal capilar con depósito de colágeno fibrilar<sup>[120]</sup>. Este engrosamiento parece ser debido a la degeneración progresiva resultante de la activación de la vía del sorbitol, a la alteración de la síntesis de glicoproteínas y a la glicosilación del colágeno. El engrosamiento de la membrana basal capilar produce una disminución del calibre vascular conduciendo a la hipoxia tisular y a la proliferación de células endoteliales.

#### **1.4.5.5 Leucostasis**

En la diabetes los leucocitos activados se adhieren al endotelio vascular de la retina y tienen un papel esencial al inducir directamente la muerte de las células endoteliales<sup>[121,122]</sup>. El aumento de la leucostasis es uno de los primeros cambios histológicos que se aprecian en la RD, promoviendo la obstrucción vascular y la fuga vascular. Al inducir directamente la muerte de las células endoteliales produce la formación de capilares acelulares y la interacción entre la alteración de los leucocitos y de las células endoteliales representa un fenómeno crucial en la patogenia de la RD<sup>[123]</sup>.

#### **1.4.5.6 Alteración de las proteínas de las uniones estrechas**

Existe un grupo de proteínas asociadas a las uniones estrechas que juega un sobresaliente papel en la estructura y función de la BHR. Entre estas se incluyen proteínas estructurales de la zónula ocludens(ZO-1, ZO-2, ZO-3), ocludina, y proteínas reguladoras de la permeabilidad vascular como por ejemplo tirosin- kinasas solubles<sup>[124,125]</sup>. Una de las principales funciones de la zónula ocludens, es prevenir que los líquidos y las proteínas difundan a través de la BHR y crear una barrera selectiva al agua y a los solutos. La ocludina, una proteína de membrana localizada exclusivamente en las uniones estrechas, juega un papel medular en la permeabilidad de la BHR<sup>[116,126]</sup>. Es un hecho decisivo que el VEGF produce fosforilación y cambios conformacionales de estas proteínas.

### **1.4.6 Cambios hemoreológicos**

En la diabetes se produce un aumento considerable de la viscosidad sanguínea debido a varios factores<sup>[127]</sup>. Por una parte, los hematíes pierden la capacidad de deformarse a su paso por los vasos sanguíneos, como consecuencia de la glicosilación no enzimática, al hacerse rígida su membrana plasmática. También se observa un aumento de la viscosidad sanguínea debido al aumento de fibrinógeno y globulinas en sangre y la disminución de albúmina<sup>[128]</sup>. Por otra parte, se produce un estado de hipercoagulabilidad con aumento de la adhesividad y agregación plaquetaria y eritrocitaria<sup>[129]</sup>

### **1.4.7 Consecuencias vasculares- fisiológicas**

#### **1.4.7.1 Hipoxia e isquemia tisular**

La ruptura de la integridad endotelial provoca la formación de capilares acelulares, y su oclusión, con la consiguiente isquemia retiniana, hipoxia y neovascularización de la retina y el iris, mediada por el VEGF<sup>[86,121]</sup>.

#### **1.4.7.2 Dilatación vascular**

El aumento del calibre arteriolar se ha asociado con el desarrollo de RD tanto en DM1 como en DM2<sup>[130]</sup>. La dilatación arteriolar puede ser un indicador precoz de la disfunción microvascular<sup>[131]</sup>, evidenciando una autorregulación arteriolar deteriorada. La dilatación arteriolar, de acuerdo a las leyes de Starling y Laplace, aumenta la presión en los capilares retinianos, conduciendo a la dilatación de la pared de los capilares (microaneurismas), salida de líquido (edema y exudados duros), y ruptura de los mismos (hemorragias intraretinianas)<sup>[132,133]</sup>. Por el contrario, el aumento del calibre venular parece ser una alteración tardía, que se asocia con la progresión de la RD y predice el riesgo de desarrollar RD proliferante<sup>[134-136]</sup>.



### **1.4.7.3 Pérdida de la capacidad de autorregulación del flujo vascular retiniano**

En la diabetes se encuentra alterado el sistema nervioso autónomo, lo que puede influir en los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo. Se ha observado una relación entre la neuropatía autonómica y el deterioro de la autorregulación vascular retiniana<sup>[137]</sup>.

### **1.4.7.4 Neovascularización**

Como resultado de la oclusión de los capilares, la isquemia e hipoxia retiniana estimulan la neovascularización patológica, mediada por factores angiogénicos como es el VEGF, lo que resulta en la RD proliferante<sup>[138,139]</sup>. Esto se produce por el desequilibrio entre los factores proangiogénicos (VEGF y eritropoyetina) frente a los factores antiangiogénicos (PEDF), lo que promueve la neovascularización<sup>[81,92,138]</sup>. Este desequilibrio disminuye, por ejemplo, después del tratamiento con panretinofotocoagulación mediante Láser.

Por el contrario, la inhibición del VEGF y la regresión de la neovascularización activa se asocian con un incremento de expresión de factores de crecimiento de tejido conectivo en el vítreo lo que contribuye a la fibrosis vitreoretiniana<sup>[140]</sup>.

La neovascularización normalmente surge en la papila del nervio óptico y en la unión de los vasos retinianos no perfundidos y perfundidos, Esta neovascularización es la característica predominante de la RD proliferante, con crecimiento de vasos patológicos en la superficie posterior del vítreo. La neovascularización puede conducir también a contracción del gel vítreo, hemorragia procedente de los neovasos hacia la cavidad vítrea y desprendimiento de retina traccional.

## **1.5 Características clínicas y tipos de RD**

Desde el punto de vista clínico, diferenciamos en la retinopatía diabética dos estadios evolutivos, dependiendo de que exista o no la presencia de neovasos. Las lesiones más características de cada estadio son las siguientes

### **1.5.1 RD No proliferante**

#### **1.5.1.1 Microaneurismas**

Son los signos más precoces de RD. Consisten en la dilatación de la pared de los capilares y de las arteriolas terminales o pequeñas vénulas en zonas donde se han perdido los pericitos.

#### **1.5.1.2 Hemorragias intraretinianas**

Distinguimos dos tipos de hemorragias dependiendo de su localización. Las hemorragias en llama, situadas en la capa de fibras nerviosas y las hemorragias redondeadas localizadas en la capa nuclear interna.

#### **1.5.1.3 Exudados lipídicos**

Se producen por el depósito de lipoproteínas procedentes de la sangre, después de haberse producido un acúmulo de fluido. Pueden adoptar una característica distribución circinada alrededor de microaneurismas que fuguen.

#### **1.5.1.4 Exudados algodonosos**

Son debidos a la interrupción del flujo axoplásmico en zonas donde se han producido infartos de la capa de fibras nerviosas.

#### **1.5.1.5 Anomalías vasculares intraretinianas (IRMA)**

Se consideran dilataciones de los capilares que crecen en la retina neurosensorial. Constituyen un predictor de una forma severa de RDNP, al estar asociados a áreas retinianas isquémicas.

## **1.5.2 RD Proliferante**

### **1.5.2.1 Neovasos**

Consisten en finas redes de vasos que nacen perpendicularmente a la superficie de la retina y se dirigen hacia la cavidad vítrea a través del andamiaje proporcionado por la hialoides posterior. pueden aparecer asimismo en la cabeza del nervio óptico y en otras estructuras oculares han distancia como son el iris y ángulo de la cámara anterior

### **1.5.2.2 Hemorragia preretiniana y vítrea**

Como consecuencia de la rotura de estos frágiles vasos anómalos, pueden aparecer hemorragias, tanto a nivel intra retiniano como subhialoideo y vítreo.

### **1.5.2.3 Fibrosis preretiniana y vítrea**

Asimismo, estos neovasos pueden dar paso a estructuras microvasculares organizadas por fibrocitos y células gliales

### **1.5.2.4 Desprendimiento de retina traccional**

La contracción de las estructuras microvasculares ancladas en la retina, en la cabeza del nervio óptico, y en la hialoides posterior en ocasiones trae como consecuencia la aparición de desprendimientos de retina traccionales.

## **1.5.3 Maculopatía diabética y Edema Macular Diabético**

La afectación de la mácula o maculopatía diabética puede producirse en todas las fases de la RD, causando disminución de la agudeza visual. Puede producirse por distintos mecanismos: edema macular, hemorragia macular, isquemia macular y tracción fibrovascular. El edema macular diabético (EMD) es la causa más frecuente de disminución de visión en pacientes con DM<sup>[141]</sup>.

## 1.6 Clasificación de la RD

La clasificación más aceptada actualmente de la retinopatía diabética es la Escala Internacional de Severidad de la Retinopatía Diabética<sup>[142]</sup> propuesta por el *Global Diabetic Retinopathy Task Force* que se basa en la previa clasificación de ETDRS, simplificándola y haciéndola útil para la práctica clínica. Distingue entre la ausencia aparente de retinopatía y cuatro grados de RD:

- Sin retinopatía aparente: No existe ningún signo de retinopatía diabética.
- Retinopatía diabética no proliferante leve (RDNP Leve): únicamente presencia de microaneurismas retinianos
- Retinopatía diabética no proliferante moderada (RDNP Moderada): Más que sólo microaneurismas, pero menos que severa.
- Retinopatía diabética no proliferante severa (RDNP Severa): se caracteriza por la presencia de cualquiera de los siguientes hallazgos:
  - Más de 20 hemorragias intraretinianas
  - Arrosariamiento venoso en dos o más cuadrantes
  - IRMAs en uno o más cuadrantes.
  - (En ausencia de retinopatía proliferante).

Este nivel se corresponde con lo que, en la clasificación previa se conocía como “retinopatía diabética preproliferante” y supone un riesgo elevado de desarrollar RD proliferante, de hasta un 50% en un año.

- Retinopatía diabética Proliferante (RDP): caracterizada por la presencia de neovascularización o hemorragia preretiniana o vítrea.

## **2. Edema macular diabético (EMD)**

Se define el edema macular diabético (EMD) como el acúmulo anormal de fluido en la mácula, a consecuencia de la afectación por RD. Consiste en una expansión fundamentalmente del espacio extracelular, localizado en las capas plexiforme externa y nuclear interna de la retina y algunas veces asociada a expansión del espacio intracelular, fundamentalmente de las células de Müller<sup>[143,144]</sup>. El edema macular se denomina cistoide cuando adopta una configuración perifoveal, radiada, con espacios pseudoquísticos. Los pseudoquistes son zonas de la retina en los cuales las células han sido desplazadas por fluido. Los pseudoquistes mayores están frecuentemente rodeados por otros periféricos menores<sup>[145]</sup>.

Aproximadamente el 20% de los diabéticos tipo 1 y el 14-25% de los diabéticos tipo 2 desarrollan edema macular durante un seguimiento a 10 años<sup>[12]</sup>.

### **2.1 Fisiopatología del EMD**

El área central de la retina es una localización predispuesta al desarrollo de edema debido a su peculiar anatomía<sup>[146]</sup>. Se caracteriza por una capa de fibras de Henle que se dirigen centrífugamente desde el centro de la fovea y por una altísima densidad celular y actividad metabólica. Existe además una zona avascular central que crea un límite impermeable entre la coroides y la circulación retiniana. Esto disminuye la reabsorción de líquido extracelular y forma un reservorio virtual para la acumulación de líquido extravascular debido al grosor y laxitud de las uniones de las fibras en la plexiforme externa<sup>[109,147]</sup>.

El EMD tiene una etiopatogenia multifactorial, pero la principal vía común que resulta en la formación de EMD es la rotura de la BHR<sup>[148]</sup>. Igualmente, la alteración de la interfase vitreoretiniana parece jugar asimismo un papel destacado en la aparición de EMD.

#### **2.1.1 Alteración de las barrera hematorretiniana**

La permeabilidad de ambas barreras hematorretinianas, tanto la interna como la externa, puede estar aumentada en los pacientes diabéticos, incluso en estadios incipientes de su enfermedad<sup>[149-151]</sup>, pero múltiples estudios sugieren sin embargo que la BHR interna es el

---

lugar primario de salida de líquido que produce edema macular en los pacientes diabéticos<sup>[148,152,153]</sup>.

El movimiento de agua a través de la barrera hematorretiniana tiene dos componentes: un transporte pasivo (bidireccional) y un transporte activo dirigido desde la retina hacia la sangre. El edema macular se produce cuando la entrada de líquido en la retina es mayor que la salida. Diferentes fuerzas trabajan para transportar el agua a través de la retina y fuera del espacio subretiniano, como son, por ejemplo, la presión intraocular, que empuja agua hacia la retina y la presión osmótica dentro del tejido coroideo que extrae agua hacia la coroides. Estas fuerzas pasivas son importantes y, bajo condiciones fisiológicas, suficientes para mantener el espacio subretiniano seco. La fuerza activa que retira agua de la retina es el transporte activo a cargo del EPR hacia la coroides. El balance neto debería siempre ser hacia la retirada de agua del espacio sub retiniano para asegurar un medio seco para el tejido retiniano.

La tasa de proteínas (por ejemplo, albúmina), que cruzan la BHR, y su concentración a través de la retina influencia el desarrollo de edema macular al condicionar la retención de líquido por ósmosis. Cualquier alteración que conduzca a una rotura de la BHR causa retención de proteínas dentro del tejido retiniano resultando en el desarrollo de edema por la consiguiente retención de agua.

En el EMD podemos observar además la presencia de edema intracelular. Éste se asocia a la alteración de los canales iónicos de las células (fundamentalmente canales de  $K^+$  en las células de Müller). La hinchazón de las células de Müller (células gliales) se produce antes que la formación del edema extracelular. Se sugiere que el transporte de agua a través de las células de Müller está ligado a corrientes de  $K^+$  en las membranas de las mismas. La isquemia produce que la permeabilidad de las células gliales al  $K^+$  esté disminuida significativamente, por lo que las células no pueden liberar  $K^+$ . Así se produciría un gradiente osmótico inverso en la interfase sangre-célula: el agua puede entrar pero no salir de la célula resultando en hinchamiento de la misma célula de Müller<sup>[154]</sup>

Las fuerzas físicas también juegan un papel en el EMD. Según la ley de Starling, el flujo neto de fluido a través de la pared del vaso aumenta por la presión hidrostática dentro de la

---

luz del vaso y disminuye por la presión oncótica dentro de la luz. En los pacientes diabéticos la presión hidrostática puede estar aumentada por la hipertensión sistémica y la presión oncótica puede estar reducida por la albuminuria (y la resultante hipoalbuminemia) debida a la frecuente nefropatía, aumentando la probabilidad de fuga vascular<sup>[155]</sup>. Según la ley de Laplace la tensión en la pared del vaso es directamente proporcional al diámetro de la luz del vaso e inversamente proporcional al grosor de la pared del mismo, lo que favorece la exudación en los vasos dilatados y finos de la microvasculatura de la retina diabética.

### **2.1.2 Cambios en el vítreo y la interfase vitreoretiniana**

El vítreo también parece estar implicado en la patogénesis del EMD<sup>[156–158]</sup>. Se ha detectado que los pacientes diabéticos mayores de 60 años con edema macular tienen una prevalencia mayor de vítreo posterior insertado que los diabéticos sin edema macular<sup>[159]</sup>. Parece que la retina diabética, ya de por sí comprometida debido a las anomalías microvasculares, puede ser más vulnerable al aumento de la exudación si existe cualquier tracción sobre la mácula.

La hiperglucemia puede afectar varias rutas metabólicas que conduzcan a la desestabilización del vítreo central con una permanencia de la inserción de la corteza vítrea en la retina, lo que puede inducir tracción en la mácula y contribuir al desarrollo del edema macular<sup>[160,161]</sup>. Se ha identificado la existencia de una bolsa precortical de vítreo posterior “*posterior precortical vitreous pocket*” (PPVP), una especie de laguna inmediatamente anterior al polo posterior situada entre las arcadas vasculares temporales. Su cara posterior, la membrana hialoidea posterior, está íntimamente unida a la mácula y está involucrado en la formación del anillo fibrovascular en forma de C encontrado en muchos pacientes diabéticos<sup>[162]</sup>. De esta forma, es frecuente hallar un desprendimiento vítreo posterior incompleto, con tracción, en la interfase vitreoretiniana<sup>[163]</sup>.

La exudación crónica y el acúmulo de proteínas pueden conducir a la fibrosis y contracción de la cortical posterior del vítreo. En consecuencia, si la corteza posterior del vítreo se contrae, se vuelve tensa y está adherida la mácula puede asociarse a la génesis y persistencia del edema macular y de la maculopatía traccional<sup>[156,157]</sup>.

La existencia de una hialoides posterior engrosada puede deberse a la infiltración de dicha membrana por células gliales e inflamatorias. Asimismo, encontramos citoqueratina proveniente del EPR<sup>[160]</sup>. El desarrollo o el mantenimiento del edema macular, por tanto, puede tener también un componente mecánico al producirse tracción tangencial en la mácula.

La ILM, que es la membrana basal de las células de Müller, está penetrada por filamentos de colágeno de la corteza posterior del vítreo<sup>[164]</sup>. La ILM se encuentra en contacto con los podocitos de las células de Müller donde se localizan los receptores de AGE (RAGE). Los AGE se encuentran abundantemente en la cortical posterior del vítreo y pueden causar cambios estructurales, como el “*cross-linking*” de las fibrillas colágenas, que provoquen tracción vitreomacular.

Las células de Müller se extienden desde la ILM a la ELM y, en consecuencia, pueden promover efectos mediados por células, no traccionales, hasta en el extremo opuesto de la retina. La activación del eje de los RAGE desde la ILM puede estar íntimamente relacionada con el aumento de la vasopermeabilidad en los vasos retinianos<sup>[165]</sup>.

## 2.2 Clasificación del EMD

La clasificación actualmente más empleada para diferenciar el grado de EMD es la Escala Internacional de Severidad del Edema Macular Diabético<sup>[142]</sup>, que distingue cuatro posibilidades:

- Edema macular ausente: sin engrosamiento retiniano ni exudados en el polo posterior.
- Edema macular presente leve: engrosamiento retiniano y/o exudados distantes de la fovea.
- Edema macular presente moderado: engrosamiento y/o exudados en el polo posterior, próximos al centro de la mácula, pero sin comprometer la fovea.
- Edema macular presente severo: engrosamiento retiniano y/o exudados que engloban al centro de la mácula



### **2.2.1 Edema macular clínicamente significativo**

Se define el edema macular como clínicamente significativo cuando presenta alguna de las tres características definidas en el ETDRS:

- Engrosamiento de la retina dentro de las 500  $\mu\text{m}$  del centro de la mácula.
- Exudados duros, con engrosamiento retiniano adyacente a menos de 500  $\mu\text{m}$  del centro vascular de la fovea.
- Engrosamiento retiniano de más superficie que un área papilar, situado a menos de un diámetro papilar del centro avascular de la fovea

### **2.2.2 Edema macular difuso frente a focal**

Dependiendo de su distribución, se distinguen dos tipos de EMD: el focal y el difuso<sup>[111]</sup>. El EMD focal consiste en áreas localizadas de engrosamiento retiniano causadas por focos de anomalías vasculares, primariamente microaneurismas, y menos frecuentemente anomalías microvasculares intraretinianas (IRMAs)<sup>[166,167]</sup>. Frecuentemente estas zonas de fuga de fluidos están rodeadas por una corona de exudación circinada de exudados duros que son depósitos de lipoproteínas en las capas retinianas externas<sup>[168]</sup>.

El EMD difuso consiste en una fuga generalizada desde los capilares, microaneurismas y arteriolas retinianas dilatados, generalmente en toda la zona macular y primariamente en la capa plexiforme externa<sup>[169]</sup>. Generalmente la forma difusa de EMD supone una situación clínica de más difícil tratamiento y suele ser refractario a la fotocoagulación con láser en muchos casos<sup>[170,171]</sup>. El riesgo relativo de presentar EMD difuso es 6,2 veces mayor en pacientes con RD no proliferativa severa y 7,7 veces mayor en pacientes con RD proliferante, comparado con pacientes con RD leve o moderada<sup>[172]</sup>.

## **2.3 Diagnóstico del EMD**

### **2.3.1 Manifestaciones clínicas**

La toma de la agudeza visual se considera clásicamente un parámetro fundamental (aunque no el único) para estimar la función visual de un individuo. Nos proporciona una estimación psicofísica del funcionamiento de toda su vía visual, desde la captación de la información

---

procedente del mundo exterior hasta la formación de la imagen cerebral y su verbalización por el sujeto.

La desorganización producida por la aparición de líquido en el espacio extracelular e intracelular, conduce a una disminución de la agudeza visual, aunque no existe una exacta correspondencia entre la presencia de edema macular<sup>[173]</sup>, al menos de grosor foveal aumentado, tal como lo consideramos hoy en día, en la la mayoría de los casos, sin discriminar qué capas de la retina se encuentran engrosadas, y la agudeza visual

La exploración del fondo de ojo con la pupila dilatada, mediante oftalmoscopia directa, indirecta o biomicroscopía con lente de contacto, en busca de los signos que hemos presentado que definen a la RD, permanece como “patrón oro” para la determinación de la presencia de EMD. No obstante, los avances tecnológicos, nos permiten conocer de forma mucho más precisa el grosor de la retina y sus diferentes capas, determinar la integridad de sus estructura y averiguar si se encuentran alteradas con respecto a los valores normales en cada paciente.

### **2.3.2 Exploraciones complementarias**

#### **2.3.2.1 Angiografía fluoresceínica**

La angiografía de los vasos retinianos mediante la introducción en el torrente venoso de fluoresceína sódica y la recogida de la imagen del fondo de ojo mediante el uso de los filtros adecuados, ha sido durante décadas la exploración complementaria más utilizada para determinar la presencia de EMD y el grado del mismo en los pacientes que presentan RD

#### **2.3.2.2 Retinografía**

La toma de imágenes fotográficas del fondo de ojo, dónde quedan reflejadas las lesiones que definen la RD permite su evaluación “a posteriori”, la comparación entre distintos momentos dela evolución de un paciente, la detección en lugares distantes de la localización de los paacientes (Telemedicina).

En general, se utilizan hoy en día, retinografías en soporte digital, que proporcionan una resolución adecuada para la evaluación del fondo de ojo. Además de las retinografías en color, las retinografías aneritras pueden ser de utilidad, al resaltar con más eficacia todas las lesiones o estructuras de color rojo del fondo de ojo, para encontrar algunas de las lesiones características de la de RD (microaneurismas, hemorragias, dilatación arteriolar o venular)

### **2.3.2.3 Tomografía de Coherencia Óptica**

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT por su acrónimo en inglés de Optical Coherence Tomography) ha desplazado en importancia a todas las demás técnicas de exploración del EMD en la práctica clínica. Nos permite cuantificar, localizar y caracterizar el EMD mediante un análisis no invasivo de la reflectancia de la luz en las distintas capas de la retina, ofreciéndonos una especie de biopsia óptica virtual del fondo de ojo y una evaluación volumétrica precisa de las distintas acciones terapéuticas

La OCT se basa en el principio de interferometría de baja coherencia de Michelson, utilizando fuentes de emisión de luz de banda ancha (diodos superluminiscentes).

Las sucesivas generaciones de dispositivos OCT han incrementado la resolución horizontal, han disminuido el tiempo de captación, aumentando la velocidad de captación, aumentando exponencialmente el número de barridos por segundo. En la clínica habitual se utilizan, a día de hoy, tres tipos de OCT: OCT de dominio temporal (TD-OCT), OCT de dominio espectral o Fourier domain(SD-OCT), y OCT Swept Source(SS-OCT).

La obtención de imágenes en la OCT se basa en utilizar la de forma análoga a como un ecógrafo emplea los ultrasonidos. Proyecta simultáneamente sobre la retina y sobre un espejo de referencia un haz de luz y analiza las diferencias de las reflectancias recibidas de la retina y del espejo de referencia para obtener mediciones transversales de los espesores retinianos. La suma de muchas mediciones en modo A, proporciona una imagen B (bidimensional). Los TD-OCT obtienen unos 400 escaneos por segundo (limitados por el movimiento del espejo de referencia), lo que resulta en una resolución transversal de unas 20  $\mu\text{m}$  y una resolución axial de unas 5-10  $\mu\text{m}$ .

En la SD-OCT, la interferencia diferencial entre los reflejos de la retina y de la referencia, es separada espectralmente, haciéndola pasar a través de un colimador, captadas por una cámara CCD y analizadas por un espectrómetro fijo, del que se obtienen distancias objetivas, mediante ecuaciones matemáticas conocidas como Transformadas de Fourier. Todo esto permite, que, a diferencia de la OCT de dominio temporal, el espejo de referencia permanezca fijo, con lo que aumenta exponencialmente la velocidad de captura (18.000 – 100.000 escaneos por segundo) lo que proporciona, dependiendo de los distintos dispositivos, una resolución transversal de hasta 10-12  $\mu\text{m}$  y una resolución axial de hasta 3-4  $\mu\text{m}$ . Según algunos estudios, no sólo aumenta la resolución, sino que disminuyen significativamente los artefactos producidos por el movimiento del ojo, aumenta el ratio señal/ruido y la reproducibilidad de las mediciones, tanto en ojos normales como afectados de RD<sup>[174-179]</sup>.

En el OCT Swept Source (fuente barrida) el emisor es un láser “sintonizable”. Analizamos de igual forma el el espectro recibido, pero con la capacidad de hacer un barrido de emisiones. Esto proporciona la posibilidad de analizar mejor las capas más profundas de la retina y coroides.

Algunos dispositivos de última generación de OCT permiten, asimismo, la realización de lo que se conoce como Angiografía- OCT en la que obtenemos imágenes de los vasos sanguíneos, sin la necesidad de introducir contraste en el organismo. Esto supone una ventaja sobre la clásica exploración de angiografía fluoresceínica, aunque no la sustituye, en los casos en que está indicado realizar una angiografía, dado que no la supera en lo referente a localizar neovasos, zonas de rotura de la barrera hematoretiniana, o áreas isquémicas.

La OCT nos ofrece datos cuantitativos y cualitativos del estado macular. Como signos cualitativos patológicos que podemos encontrar en la RD tenemos lesiones hiperreflectivas (hemorragias, exudados lipídicos, o la fibrosis premacular) e hiporreflectivos (fluido seroso, o espacios quísticos; no se trata de verdaderos quistes, al carecer de pared diferenciada). Se ha propuesto clasificar el EMD desde el punto de vista tomográfico en los siguientes niveles<sup>[180]</sup>.

- E1: Engrosamiento retiniano simple, esponjiforme, sin cambios cistoides,

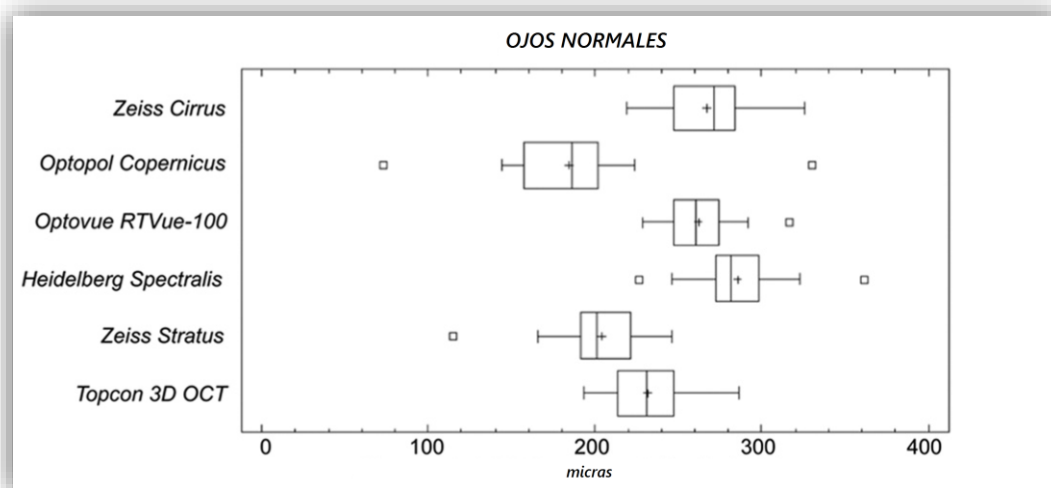
- E2: Engrosamiento retiniano con componente quístico:
  - E2a (Leve): Engrosamiento moderado asociado a 2-4 quistes centrales
  - E2b (Intermedio): Configuración petaloide o bien, un único quiste central grande
  - E2c (Severo): Engrosamiento retiniano con quistes coalescentes y aspecto de retinosquisis
- E3: Edema macular con desprendimiento neurosensorial

En lo referente al posible componente fibrótico y traccional, podemos clasificar la exploración mediante OCT del EMD en

- T0: Ausencia de hiperreflectividad epirretiniana
- T1: Hiperreflectividad lineal sin distorsión retiniana
- T2 Hiperreflectividad con varios puntos de unión a la retina y modificación del perfil foveolar
- T3: Tracción en alas de gaviota

En lo que respecta a los signos cuantitativos, analizamos fundamentalmente el grosor retiniano.

Supone un problema, la existencia, en los dispositivos que actualmente se encuentran comercializados, de distintos algoritmos de segmentación retiniana utilizados para ofrecer la cifra de grosor retiniano. En general hay acuerdo en tomar la limitante interna como límite interior, pero hay disparidad de criterios en la consideración del límite exterior: Por ejemplo, el OCT Stratus considera la unión entre segmentos internos y segmentos externos de los fotorreceptores, el OCT Cirrus considera el EPR, OCT Topcon 3D considera el extremo de los segmentos externos de los fotorreceptores y el OCT Spectralis considera el límite externo del EPR. Por lo dicho anteriormente, se puede deducir que las mediciones realizadas con SD-OCT son mayores que las realizadas con TD-OCT y no intercambiables como podemos apreciar en la Ilustración 2, adaptada de Giani<sup>[175]</sup>



**Ilustración 2: Media del GSC en ojos normales en distintos dispositivos de OCT.**

En cuanto al análisis por sectores del grosor macular, se suele utilizar la rejilla modelo del ETDRS, es decir, tres círculos concéntricos de 1, 3 y 6 mm de diámetro, dividiéndose los dos más externos en sectores nasal, temporal, superior e inferior

Esto supone jugar con diferentes criterios de normalidad y de patología dependiendo del dispositivo con el que hayamos examinado los pacientes. A día de hoy no parece que se vaya llegar a un consenso entre las distintas marcas que fabrican aparatos de OCT sobre qué algoritmos de segmentación es mejor.

Por otra parte, tampoco existe consenso sobre qué superficie macular utilizar que pueda definir el edema generalizado de la retina del polo posterior. Unos dispositivos utilizan el volumen macular, sobre el área de una circunferencia de 6 mm de diámetro ( $28,274 \text{ mm}^2$  de superficie) y otros utilizan el llamado volumen del cubo macular, sobre el área de un cuadrilátero de 6 mm de lado ( $36 \text{ mm}^2$  de superficie), lo que introduce mayor confusión, aunque existan fórmulas que permiten hallar el volumen macular partiendo de los grosores de los subcampos del ETDRS <sup>[179]</sup>.

La OCT nos permite medir la evolución y respuesta del edema macular a un tratamiento determinado.

Por otra parte, los requerimientos en aparataje para mantener un adecuado seguimiento de los pacientes con la introducción de nuevas tecnologías, suponen una necesaria adecuación de los medios disponibles y una optimización de los recursos para poder hacer frente a la demanda

#### **2.3.2.4 Otras exploraciones complementarias**

En ocasiones resulta interesante explorar otros parámetros de función visual, que pueden estar también alterados en la afectación por retinopatía diabética. Esto lo podemos realizar mediante la campimetría microperimetría, electroretinografía, autofluorescencia del polo posterior, que a día de hoy no forman parte de la exploración clínica del EMD

#### **2.3.3 Cribado diagnóstico de la RD y el EMD en la población.**

El inicio silente de la afectación ocular por RD, su alta prevalencia en la población diabética y la posibilidad de tratamiento, con resultados positivos, hacen de la RD una enfermedad prototípica en la que un cribado diagnóstico en la población diabética asintomática es altamente aconsejable. Por otra parte, la telemedicina se ha contrastado como método efectivo de screening de la población con un empleo coste-efectivo de medios<sup>[181]</sup>.

El 90% de la ceguera debida a RD puede prevenirse si se detecta y se trata precozmente, por lo que se aconsejan una exploración oftalmológica anual en todos los pacientes con DM<sup>[182]</sup>.

### **3. Tratamiento del EMD**

#### **3.1 Control médico sistémico**

La evidencia nos indica que el control óptimo de la glucemia, de la hipertensión, de los parámetros lipídicos, de la función renal, así como el tratamiento de la anemia y de la apnea del sueño, si existen, reduce las complicaciones a largo plazo de la RD<sup>[183]</sup>.

2 ensayos clínicos importantísimos, el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), proporcionaron una evidencia

importante de que el control estricto de la glucemia (hemoglobina glicosilada 7%) reduce el riesgo de desarrollo y progresión de RD tanto en de M1 como en de M2

### **3.1.1 Optimización del Control Glucémico**

A día de hoy, la medida más efectiva para evitar la aparición y la progresión de la RD y el EMD es el control glucémico. Existe una fuerte asociación entre los niveles de hemoglobina glicosilada (Hb A1c) y la RD<sup>[13,184]</sup>. El punto de corte del nivel de hemoglobina glicosilada recomendado por la Organización Mundial de la Salud, la Asociación Americana de Diabetes y el Comité de expertos internacionales se sitúa en el 6,5%<sup>[182,185]</sup>.

Cabe señalar que es aconsejable conseguir un control paulatino de la glucemia cuando se parte de cifras muy elevadas, para intentar minimizar las posibilidades de un empeoramiento en los primeros meses de optimización del tratamiento. Por otra parte, es aconsejable comenzar lo antes posible, tras el diagnóstico, el control estricto, dada la existencia de lo que como vimos en la etiopatogenia, se conoce como memoria metabólica.

Hoy en día, el fundamento del tratamiento diabético se basa en definir la “diana de control glucémico”, que puede variar para cada paciente. En los pacientes que presentan DM1, se debe intentar replicar la curva de secreción de insulina, realizando 3 o más inyecciones al día. En los pacientes que presentan DM2, la terapia farmacológica escalonada y la adición de insulina cuando sea necesario, consiguen ese objetivo en la mayoría, aunque no en todos los pacientes

### **3.1.2 Control de la Presión Arterial**

La hipertensión se ha considerado un factor de riesgo importante en la aparición y desarrollo de RD y EMD. En estudios como el UKPDS<sup>[25]</sup> se ha encontrado que el control estricto de la HTA puede producir a largo plazo mayores beneficios, incluso que el control estricto de la glucemia. El tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede ser inhibido mediante fármacos como el lisinopril, que en el estudio Euclid<sup>[186]</sup>, redujo el riesgo de progresión de la RD en un 50% y de RDP en un 80%.



### 3.1.3 Hipolipemiantes

Se ha descubierto que el tratamiento con un agonista PPAR alfa, el Fenofibrato, reduce en un 31% la necesidad de tratamiento láser en pacientes que presentan DM2<sup>[187]</sup>. Este beneficio se encuentra, aunque no mejoren las cifras del perfil lipídico de los pacientes, por lo que se postula un mecanismo de acción paralelo. Aunque en el ETDRS se encontró una clara asociación entre los niveles elevados de LDL, Triglicéridos y VLDL y el riesgo aumentado de presentar exudados lipídicos y disminución de visión, el uso de statinas no se ha demostrado claramente beneficioso en la RD.

## 3.2 Fotocoagulación Láser. DRS y ETDRS

El tratamiento clásico del EMD se ha basado durante los últimos 30 años en el empleo de la fotocoagulación con láser, fundamentalmente láser Argón, tomando como referencia los parámetros de indicación terapéutica y guías de tratamiento obtenidos como resultado de estudios multicéntricos prospectivos randomizados realizados en la década de los 70 del pasado siglo.

Desde los años 80 hasta los 2010, la comunidad oftalmológica se ha valido de los resultados obtenidos en dos importantes estudios como pauta en el tratamiento de los pacientes con RD. Dichos estudios fueron el Diabetic Retinopathy Study (DRS) y el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Se realizaron para conocer la conveniencia del uso del láser en el tratamiento de la RD y del EMD.

El primero, RDS, es un estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico de 1758 pacientes destinado a responder a 2 preguntas: ¿Es efectiva la panretinofotocoagulación o el tratamiento directo de la neovascularización retiniana para prevenir la pérdida visual severa en la RD? y ¿Cuál es la eficacia del láser de Argón comparada con el Arco de Xenón?

Los resultados obtenidos en este estudio podemos resumirlos en:

- La fotocoagulación redujo el riesgo de pérdida visual severa en al menos, un 50%
- El láser de Argón produjo menos efectos indeseables (ej.: pérdida de campo visual, quemaduras foveales, desprendimiento seroso macular, etc.) que el arco de xenón

- No se aconseja el tratamiento directo de los neovasos papilares o en cualquier otro lugar
- La panretinofotocoagulación parece agravar el EMD.

El segundo estudio, ETDRS, es un estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico, diseñado para responder a tres preguntas: ¿Mejora la fotocoagulación con láser el EMD?, ¿Altera la ingesta de ácido acetil salicílico el curso de la RD? y ¿Cuándo es aconsejable comenzar la Panretinofotocoagulación?

Los resultados obtenidos de este importante estudio podemos resumirlos en:

- La fotocoagulación redujo el riesgo de pérdida visual severa en ojos que presentaban edema macular clínicamente significativo en un 50%
- La fotocoagulación no mejoraba significativamente la agudeza visual
- El riesgo de edema macular persistente disminuía con la fotocoagulación
- El ácido acetil salicílico no modificaba el efecto de la fotocoagulación focal o en rejilla
- El tratamiento no producía diferencias significativas en lo referente al campo visual o test de colores.

Aplicando los parámetros de indicación y tratamiento del DRS y ETDRS<sup>[188]</sup> se consiguió disminuir el número de pacientes con pérdida severa de Agudeza visual a causa de la afectación por Retinopatía diabética, pero en general las mejorías de agudeza visual eran modestas. Menos del 3% de los pacientes con EMCS mejoraba 3 o más líneas y para aquellos pacientes con visión inicial peor de 0,5 un incremento de al menos 1 línea ocurría en el 40% de los casos tratados, comparados con el 20% de los casos no tratados.

#### **4. Tratamientos intravítreos en el EMD**

En los últimos años se han desarrollado diversas opciones terapéuticas, en un intento por conseguir mejores resultados anatómicos y funcionales en el EMD, en especial en las formas de EMD difuso y las que afectan al centro de la mácula.

#### **4.1 Fármacos anti –VEGF**

Como consecuencia de la búsqueda de un “factor vasoproliferativo” que explicara la formación de neovasos en distintas patologías oculares, tanto en retina como en papila y cámara anterior, se estrechó el cerco sobre varios agentes, entre los que destacó el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y se comenzaron a utilizar en la práctica clínica compuestos que bloquearan sus efectos. En principio desarrollados para a inhibir el crecimiento de neovasos en la degeneración macular asociada a la edad y posteriormente en otras patologías oculares. Estos han supuesto una revolución en lo referente a la aproximación terapéutica a múltiples patologías oculares, al encontrarse no solo un efecto antivascular, sino también un efecto antiinflamatorio importante al disminuir la permeabilidad vascular.

La administración de dichos compuestos bloqueadores de mediadores intercelulares, no obstante se ha encontrado con diversos inconvenientes, no pequeños, como son una vida media limitada, la necesidad de actuación durante periodos de tiempo largos, la necesidad de administrarlos en la vecindad de la retina (inyección intraocular), por lo que su administración y posología constituyen un reto para los sistemas de atención a los pacientes que presentan patologías susceptibles de ser tratadas con Anti VEGF.

Actualmente se utilizan en clínica cuatro compuestos que difieren en su estructura, especificidad y afinidad por los factores de crecimiento, pero todavía no está completamente entendida cómo estas diferencias se relacionan con su eficacia in vivo.

##### **4.1.1 Pegaptanib sódico (Macugen®, Eyetech Inc., Cedar Knolls, NJ, USA)**

Se trata del primer fármaco antiVEGF aprobado para uso intraocular, en la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE), por sus propiedades para inhibir el VEGF. Se trata de un aptámero (oligoribonucleótido pegylado), con una estructura tridimensional que permite su unión al isómero 165 del VEGF (la isoforma principalmente responsable de la neovascularización patológica y el aumento de vasopermeabilidad), secuestrándola e impidiendo que active su receptor.

Los resultados de un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, randomizado, doble ciego, aparecido en el año 2005 del *Macugen Diabetic Retinopathy Study Group*, demostraban que la administración de pegaptanib intravítreo a diferentes dosis (0,3, 1 y 3 mg), cada 6 semanas durante 12 semanas y posteriormente *pro re nata* (PRN), hasta completar las 36 semanas, producía mejorías significativas comparadas con placebo en la agudeza visual medida como ganancia  $\geq 10$  letras (34% vs 10%,  $P=0,003$ ) en los pacientes que recibían la dosis más eficaz, que era 0,3 mg<sup>[189]</sup>

En un estudio posterior en el que se administró 0,3 mg de pegaptanib cada 6 semanas se comprobó que se producían mejorías significativas comparadas con placebo tanto en la agudeza visual, medida como ganancia  $\geq 10$  letras ( $p=0,0047$ ), como en la calidad de vida de los pacientes, medida como una diferencia de más de 5 puntos en el *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire* (NEI-VFQ 25)<sup>[190,191]</sup>. En el 2º año, los pacientes recibieron pegar pegaptanib intravítreo en un régimen PRN, mostrando en la semana 102 un incremento en la mejor agudeza visual corregida(MAVC) de 1 y 1,3 letras en el grupo de pegaptanib y placebo, respectivamente.

Un estudio observacional a 12 meses demostró la eficacia del tratamiento del EMD usando 0,3 mg de Pegaptanib cada 6 semanas lográndose un incremento de visión en los 10 pacientes del grupo tratado de aproximadamente 9 letras ETDRS frente al empeoramiento en los ojos control, durante el periodo de observación<sup>[192]</sup>.

Los resultados de estos estudios permiten considerar al pegaptanib intravítreo como una alternativa eficaz en el tratamiento del EMD.

#### **4.1.2 Ranibizumab (Lucentis®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA)**

Es un pequeño (48 kDa) fragmento (Fab) de anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 humanizado dirigido contra todas las isoformas del VEGF-A, preparado de forma específica para uso intraocular. El hecho de carecer de la fracción Fc le confiere un menor tiempo de circulación sistémica y un aclaramiento más rápido.

Su introducción en la clínica supuso el primer AC recombinante anti VEGF formulado específicamente para uso intraocular.

Es la gente anti VEGF sobre el que hay una más robusta evidencia en lo que respecta a su eficacia y seguridad, comparado con láser o placebo, en monoterapia o como tratamiento complementario del láser o la cirugía vitreoretiniana, demostrada en múltiples ensayos clínicos, entre los que caben destacar los siguientes.

#### **4.1.2.1 READ II (*Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes-2 study*)**

Dos de los primeros estudios en publicar datos sobre la eficacia de los tratamientos con anti-VEGF fueron los estudios READ.

El estudio READ-1 fue un pequeño estudio piloto no enmascarado que investigaba el efecto de Ranibizumab intravítreo (RIV) a dosis de 0,5 mg en 10 pacientes con EMD. Entre los criterios de inclusión figuraba una mejor agudeza visual corregida(MAVC) en el rango de 0,5 - 0,063. Los pacientes recibieron inyecciones en el tiempo cero y a los 1,2, 4 y 6 meses. El principal resultado fue una disminución del grosor foveal de 246 micras, una reducción del volumen macular de 1,75 mm<sup>3</sup> y una mejora de la MAVC de 12,3 letras, demostrando la importancia del VEGF en la fisiopatología del EMD<sup>[193–195]</sup>.

El estudio READ-2 fue un estudio randomizado multicéntrico de fase 2 que comparaba el cambio en la MAVC entre 3 grupos de pacientes a lo largo de 2 años (aunque posteriormente se han publicado también los resultados de la extensión a 3 años). Los pacientes eran randomizado a recibir:0,5 mg de RIV al inicio y en los meses 1,3, y 5; láser macular (focal o en enrejado) al inicio y en el mes 3 si era necesario; o bien una combinación de 0,5 mg de RIV y láser al inicio y en el mes 3. El objetivo primario del READ-2 era el cambio medio de MAVC a los 6 meses. Los grupos de terapia combinada y sólo RIV ganaron una media de 3,80 y 7,24 letras en el mes 6, respectivamente, comparado con una pérdida de 0,43 letras en el grupo de láser. El exceso de grosor foveal se redujo en un 50%, 33% y 45% respectivamente en los grupos 1,2 y 3. A los 24 meses, los pacientes que permanecieron en el estudio, presentaron mejoría de 7,7 letras (RIV solo), 5,1 letras (grupo láser) y 6,8 letras

(terapia combinada). El número medio de inyecciones RIV en los 2 años en el grupo fue de 9,3 de un máximo posible de 13.

#### **4.1.2.2 RESTORE**

Se trata de un estudio fase III que concluye que el Ranibizumab intravítreo ya sea en monoterapia o combinado con la fotocoagulación láser proporciona mejores agudezas visuales que la fotocoagulación clásica en el tratamiento del EMD<sup>[196–199]</sup>. Los resultados a los 12 meses muestran que el 37% de los pacientes tratados con Ranibizumab sólo y el 43% de aquellos tratados con Ranibizumab más láser obtienen una mejoría  $\geq 10$  letras frente al 16% de los pacientes tratados sólo con láser. No se encontraron diferencias entre los tratados con Ranibizumab y con Ranibizumab más láser.

#### **4.1.2.3 RESOLVE**

Se trata de un ensayo fase II que investiga el Ranibizumab como monoterapia para el EMD comparando pacientes que reciben dosis de 0,3 mg o 0,5 mg contra placebo<sup>[200]</sup>. Después del primer mes la dosis de Ranibizumab podía doblarse, si se encontraba indicado. Además, se permitía el rescate con láser en los casos refractarios. En el mes 12 los datos agrupados de los dos brazos del estudio que recibían Ranibizumab mostraron una mejoría de la MAVC de 10,3 letras comparado con una pérdida de 1,4 letras en el grupo placebo

#### **4.1.2.4 RISE/RIDE**

Se trata de dos estudios paralelos de fase III que demuestran que el tratamiento mensual con Ranibizumab intravítreo a dosis de 0,3 mg y 0,5 mg produce ganancias significativas de agudeza visual ( $>15$  letras ETDRS) en un gran porcentaje de pacientes, comparado con placebo, a dos años<sup>[201]</sup>. En el estudio RISE el 18,1% de los pacientes tratados con placebo ganaron más de 15 letras frente al 44,8% de los tratados con 0,3 mg de Ranibizumab y 39,2% de los tratados con 0,5 mg de Ranibizumab ( $p \leq 0,001$ ). En el estudio RIDE el 12,3% de los pacientes tratados con placebo frente al 33,6% de los pacientes tratados con 0,3 mg y el 45,7% de los tratados con dosis de 0,5 mg ( $p \leq 0,0001$ ) Estas mejorías funcionales acompañaron de mejorías anatómicas significativas

#### **4.1.2.5 Protocolo I**

El protocolo I realizado por el la red colaborativa de investigación en retinopatía diabética(DRCRnet) demostró el Ranibizumab intravítreo combinado con láser precoz o diferido era más efectivo, al año que, el láser aislado, para el tratamiento del EMD con afectación central. Los resultados visuales sugieren que el realizar fotocoagulación inicial no mejoraba y posiblemente empeora la agudeza visual final<sup>[202]</sup>

#### **4.1.2.6 RELIGHT**

Se trata de un estudio que evalúa el uso de Ranibizumab a dosis de 0,5 mg bimensualmente después de tres dosis iniciales de carga y seguimiento PRN<sup>[203]</sup>. Parte de una agudeza visual de 62,9 letras ETDRS el cambio medio en la MAVC desde la basal hasta el sexto mes fue de +6,6 letras (95% IC,4,9-8,3), y después del comienzo del tratamiento bimensual el cambio medio al año fue de +4,8 (95% IC,2,9-6,7;  $p<0,001$ ). A los 18 meses fue de +6,5 letras (95% IC,4,2-8,8;  $p<0,001$ )

#### **4.1.2.7 LUCIDATE**

Se trata de un estudio que compara Ranibizumab frente a láser en pacientes con EMD que afecta al centro de la fovea<sup>[204]</sup>.

Concluye que los individuos tratados con Ranibizumab canal 6.0 letras ETDRS se frente a los tratados con láser que pierden 0.9 letras. Por otra parte, confirma que no hay evidencia de isquemia progresiva en los individuos tratados con Ranibizumab.

#### **4.1.2.8 RETAIN**

En un intento de obtener resultados similares, reduciendo el número de visitas necesarias de los pacientes, y trasladando la experiencia del uso de protocolos de tratar y extender en la degeneración macular asociada a la edad, se realizó este estudio que comparaba los regímenes de T&E solo con T&E más láser, con PRN, analizando el cambio a los 12 meses , obteniendo unos resultados de +8,3, +6,5 +y 8,1 letras ETDRS de mejoría respectivamente<sup>[205]</sup>

#### **4.1.2.9 PROTOCOLO T**

Se trata de un estudio comparativo de la eficacia de los tres antiangiogénicos Ranibizumab, Bevacizumab, y AIV usados en el tratamiento del EMD<sup>[206]</sup>. El estudio concluye que al cabo del año la mejoría en letras ETDRS es de 13,3 para AIV, 9,7 para Bevacizumab y 11,2 para las Ranibizumab. El análisis de subgrupos indica que hay diferencias equitativas en aquellos pacientes con agudeza visual inicial peor de 0,5, en el que AIV era más efectivo en la mejoría de la visión.

#### **4.1.3 Bevacizumab (Avastin®, Genentech Inc., San Francisco, CA, USA)**

Es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 completo (149 kDa) humanizado dirigido contra todas las isoformas del VEGF-A. Su uso está aprobado en neoplasias como cáncer de colon y de ovario. A raíz de su uso en patologías oculares que implican neovascularización e inflamación, como son la degeneración macular asociada a la edad, y las trombosis venosas retinianas, es el anti-VEGF más usado en el mundo debido a su relación coste-eficacia, a pesar de que no está aprobado para uso intraocular, siendo usado en lo que se conoce como “*off label*” (Fuera de indicación).

##### **4.1.3.1 Bolt**

Se trata de un estudio que comparaba las inyecciones repetidas de Bevacizumab frente al láser, aplicado según el protocolo ETDRS modificado, en pacientes con EMD persistente tras al menos un tratamiento de láser previo<sup>[207]</sup>. El 31% de los pacientes tratados con Bevacizumab frente el 7,9% del grupo del láser ganaron más de 10 letras ETDRS

#### **4.1.4 Aflibercept (Eylea®, Regeneron Inc., New York, USA)**

Es una proteína de fusión recombinante de 115 kDa, compuesta del segundo dominio de unión del receptor VEGFR1 y del tercer dominio de unión del receptor VEGFR2, fundidos con el dominio Fc de la inmunoglobulina G1 humana, IgG1). Presenta actividad y bloquea todas las isoformas de VEGF-A, VEGF-B y PlGF<sup>[208]</sup>.



#### **4.1.4.1 DA VINCI**

Se trata de un estudio que comprobaba la eficacia y seguridad de Aflibercept frente al láser en pacientes con EMD<sup>[209]</sup>. Y demostró que producía mejorías significativas a las 24 semanas, que se mantenían a las 52 semanas de entre 8,5 y 11,4 letras ETDRS y una disminución de entre 127 y 195 micras en el grosor del subcampo foveal central.

#### **4.1.4.2 VISTA/VIVID**

Son dos estudios paralelos, que comparan la eficacia y seguridad de la fotocoagulación con láser focal frente a Aflibercept a dosis de 2 mg., cada 4 u 8 semanas, después de 5 dosis iniciales de carga<sup>[210]</sup>. Se trata de uno de los pocos estudios que enfrenta directamente y de forma aislada la terapia anti-VEGF y el láser focal. Como resultado cabe destacar que no se encontraron diferencias entre la administración cada 4 u 8 semanas.

### **4.2 Corticosteroides**

Ya en 1945 Elwyn publicó un trabajo en que se refería a los cambios vasculares observados en los pacientes diabéticos como “retinitis diabética”. No cabe duda que la inflamación, y su tratamiento con fármacos corticosteroides puede jugar un papel importante en la RD<sup>[211]</sup>.

Además de sus propiedades antiinflamatorias, los corticosteroides, reducen la inducción del VEGF<sup>[212]</sup> e inhiben la expresión de su gen<sup>[213]</sup>.

En la actualidad el método de administración aprobado para uso intraocular de corticoides en el tratamiento del EMD es el implante de dexametasona Ozurdex.

#### **4.2.1 Implante de dexametasona: Ozurdex®, Allergan Inc., Irvine, CA, USA)**

Se trata de un dispositivo biodegradable de liberación sostenida de dexametasona, que se coloca dentro del vítreo mediante un aplicador desechable de 23G.

Consiste en 0,7 mg. de dexametasona micronizada en un copolímero de ácido polylactico-co-glicólico, que libera corticosteroide en el vítreo durante un periodo aproximado de cuatro

meses<sup>[214]</sup>. Ha demostrado su eficacia en diversos ensayos clínicos, entre los que destacan los siguientes

#### **4.2.1.1 BEVORDEX**

Es un ensayo fase II que presenta los resultados a 12 meses comparando bevacizumab con el implante de dexametasona. La mejoría de más de 10 letras fue similar en ambos grupos, pero los pacientes tratados con Bevacizumab recibieron una media de 8,6 inyecciones, comparado con 2,7 en el grupo tratado con Ozurdex.

#### **4.2.1.2 MEAD**

Comparaba la seguridad y eficacia del implante de dexametasona, con dos dosis distintas (0,35 mmg y 0,7 mg.) frente a placebo. El 22 % en el grupo de 0,7 mg., el 18,4% en el grupo de 0,35 mg, frente al 12 % en el grupo de placebo, mejoraron más de 15 letras ETDRS. Se produjeron cataratas que requirieron cirugía en el 59% de los ojos fájicos. Y un 0,3% de los pacientes requirieron trabeculectomía por aumento de la presión intraocular

### **5. Ensayos clínicos controlados frente a ensayos en mundo real y práctica clínica habitual.**

Como vemos, los nuevos fármacos han demostrado en ensayos clínicos de fase II y III (conocidos como RCT por sus siglas en inglés *Randomized Clinical Trials*) su eficacia en el tratamiento del EMD.

Después de que un fármaco o intervención terapéutica haya demostrado su eficacia en uno o múltiples ensayos clínicos, debe ser monitorizada la aplicación real de los resultados en la población para demostrar que es realizable en la práctica y produce resultados equiparables. Es decir, su efectividad más allá de su eficacia<sup>[215]</sup>.

Supongamos una nueva terapia eficacísima para erradicar el *Helicobacter Pylori*, demostrado en ensayos clínicos, pero que requiriera para su administración ingreso hospitalario y administración intravenosa un día de cada semana durante tres años. Probablemente no sería efectiva su aplicación en clínica.

De modo análogo, algunos RCT, de los que hemos comentado sus resultados, suponen la realización, por ejemplo, de un mínimo de 24 inyecciones<sup>[201]</sup> en cada ojo en el periodo de 2 años, lo que para un paciente con afectación bilateral significa, 48 inyecciones intravítreas, en personas, que muchas veces, o se encuentran en edad laboral, o pueden tener problemas para acudir a nuestras consultas. No cabe duda de que mejorará su visión, pero tampoco nos cabe duda de que no se completará adecuadamente la posología prescrita. En este sentido, se han intentado introducir otras pautas de administración, que requiriendo menor número de dosis de antiangiogénicos y menor número de visitas, obtengan resultados de similar eficacia.

Se debe agregar que, en la práctica clínica, tratamos pacientes con otras patologías que han sido excluidas expresamente de los ensayos clínicos controlados, que únicamente pretenden demostrar eficacia. El paciente diabético es, por definición, un sujeto pluripatológico, muchas veces polimedicado, considerado de alto riesgo cardiovascular y que a veces se encuentra en un equilibrio inestable con su enfermedad.

A diferencia con los RCT, los conocidos como *Real World Trials* (RWT) intentan aportar luz sobre el grado de efectividad de una intervención terapéutica en una población en concreto<sup>[216]</sup>.

Los RCT ponen el énfasis en validez interna a través de la estandarización, y selección de pacientes con criterios de inclusión y exclusión estrictos para demostrar la eficacia de un fármaco. Por su propio diseño, reducen la validez externa, esto es, la generalización de sus resultados y conclusiones a la población general.

Frente a ellos, o, mejor dicho, a su lado, los RWT, ensayos en mundo real o ensayos pragmáticos analizan la efectividad de un fármaco o de toda una intervención terapéutica en situación menos controlada y se caracterizan por:

- Se realizan en la fase 4 de la vida de un fármaco
- Suelen requerir de número mayor de pacientes
- Detectan mejor complicaciones infrecuentes
- Proporcionan información muy interesantes para los proveedores de salud y para los propios pacientes

- Los pacientes no son excluidos con tanto rigor, salvo por las contraindicaciones en prospecto
- El seguimiento no está tan reglamentado, es más flexible
- Puede no haber enmascaramiento, el paciente conoce su tratamiento
- En los ensayos controlados, el cumplimiento se refuerza y monitoriza mientras que el cumplimiento en sí puede ser una variable a estudiar en los ensayos de mundo real.

## **II. JUSTIFICACIÓN**

---



Durante más de 30 años el patrón de tratamiento del Edema Macular Diabético había permanecido relativamente estable. En la última década, por el contrario, el diagnóstico y tratamiento de esta patología ha sufrido cambios muy importantes. En cuanto al diagnóstico hemos pasado del uso de la lámpara de hendidura con la lente de contacto de Goldman, la angiografía fluoresceínica, y la oftalmoscopia binocular indirecta, a la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) que nos proporciona imágenes a nivel prácticamente histológico de una estructura como es la mácula, que antes era difícil de explorar.

En lo referente al tratamiento, gracias al desarrollo de la investigación básica y traslacional se han descubierto mecanismos patogénicos que han dado lugar a nuevos fármacos e intervenciones terapéuticas difícilmente predecibles hace unos años. La aparición de anticuerpos monoclonales, proteínas recombinantes y aptámeros, y su aplicación a la clínica de cada día, ha supuesto una revolución en muchos campos de la medicina, y efectivamente, en la oftalmología.

Los cambios atañen también al manejo de la información referente a nuestros pacientes, basada actualmente en sistemas de información digitalizados, que permite ser mucho más eficaces en lo que respecta al cribado de la Retinopatía Diabética y del Edema macular Diabético en la población y a la transmisión y distribución de información gracias a la telemedicina.

Nos encontramos asimismo con una cantidad ingente de información disponible sobre la eficacia de las nuevas moléculas, avalada por ensayos clínicos controlados y aleatorizados, cuyos resultados en ocasiones abruman al oftalmólogo clínico y no reflejan las posibilidades de las que dispone en su práctica clínica habitual, pues al mismo tiempo, este cambio de esquema en el tratamiento del Edema Macular Diabético está produciendo un incremento muy importante de carga asistencial y de costes asociados para los sistemas sanitarios.

Todos estos cambios exploratorios, terapéuticos y de tecnologías de la información, en el manejo del EMD, parecen suponer una mejoría en el pronóstico del paciente que presenta Retinopatía Diabética y Edema Macular Diabético, pero, como en muchas otras ramas de la medicina, se está tendiendo a considerar la evidencia basada en el paciente, es decir, cómo

influye una intervención terapéutica aplicada en el “mundo real” o práctica clínica habitual, con las limitaciones y condicionantes que esto supone, en comparación con los ensayos clínicos controlados, en el resultado de cada individuo.

Con el objetivo de determinar en qué medida todos estos cambios de paradigma en el tratamiento del EMD, aplicados en una población concreta, en situación de “mundo real”, contemplando en perspectiva, desde el cribado poblacional hasta el tratamiento hospitalario son efectivos y, qué resultados podemos esperar y ofrecer a nuestros pacientes diabéticos, hemos realizado la siguiente, hemos planteado la siguiente hipótesis.



## **III. HIPÓTESIS**

---



El diagnóstico precoz y tratamiento temprano con fármacos antiangiogénicos del edema macular diabético, es una intervención terapéutica efectiva en la práctica clínica habitual.



## **IV. OBJETIVOS**

---



El **primer objetivo principal** es estudiar la precocidad de nuestro diagnóstico de Edema Macular Diabético. Para llevarlo a cabo establecemos tres objetivos específicos:

1. Estudiar las características de los pacientes diabéticos examinados, durante el periodo de un año, en la consulta de screening del área 3 de salud de Madrid y determinar la prevalencia de Retinopatía Diabética, y Edema Macular Diabético detectados mediante retinografía digital y tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.
2. Identificar la frecuencia, de los factores de riesgo conocidos y descubrir aquellos con mayor peso en la detección temprana de los pacientes más proclives a presentar Edema Macular Diabético
3. Describir las características de control metabólico y oculares de los pacientes que ya presentan Retinopatía diabética que amenaza la visión, remitidos a la consulta hospitalaria para ser tratados

El **segundo objetivo principal** es establecer la eficacia, en una muestra de pacientes consecutivos con un periodo de inclusión de un año, de nuestra intervención terapéutica en “práctica clínica habitual”, estudiando los pacientes a los que indicamos tratamiento con antiangiogénicos por presentar Edema Macular Diabético. Para ello, definimos cuatro objetivos específicos:

4. Determinar el tiempo en iniciar el tratamiento en los pacientes a los que se lo indicamos.
5. Contrastar el nivel de enfermedad basal (mejor agudeza visual corregida, grosor del subcampo central y volumen macular) de nuestra muestra.
6. Verificar si nuestra intervención produce mejorías significativas, tanto funcionales (ganancia de letras ETDRS) como anatómicas (disminución del grosor central y del volumen macular)
7. Comparar nuestro resultados con los de los ensayos clínicos controlados y ensayos en mundo real, en cuanto a cambios anatómicos y funcionales, número de dosis y número de visitas en un año.





# **V. MATERIAL Y MÉTODOS**

---

---



## 1. Pacientes

Para la elaboración de esta tesis hemos realizado tres estudios simultáneos.

Un primer estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, del historial electrónico de todos los pacientes diabéticos que fueron enviados durante el periodo de un año natural (octubre 2015-octubre 2016) al programa de Cribado con Cámara No Midriática de Retinopatía Diabética (nos referiremos a él como **CANMRED**) del área de salud 3 de la Comunidad de Madrid, situada en el Centro de Especialidades Diagnóstico y Tratamiento Francisco Díaz. En este estudio quedaron incluidos 3383 pacientes.

En segundo lugar, un estudio prospectivo, descriptivo transversal de todos los pacientes consecutivos que fueran siendo remitidos a la Consulta de Edema Macular Diabético (nos referiremos a él como **CEMD**) del Servicio de Oftalmología del Hospital Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares con el diagnóstico de EMD. Los pacientes fueron remitidos desde las distintas consultas de oftalmología: consulta de cribado (en su mayoría), consulta general de oftalmología, consulta de otra subespecialidad oftalmológica o desde el servicio de urgencia oftalmológica. En este estudio se incluyeron 201 pacientes.

Realizamos, en tercer lugar un estudio prospectivo analítico, observacional de intervención de cohortes, no aleatorizado no enmascarado en el que se incluyeron los 84 ojos, con disminución de agudeza visual y edema macular significativo, de los 65 pacientes consecutivos a los que en dicho periodo se les indicó tratamiento con anti VEGF, mediante un protocolo de “Tratar y Extender”<sup>[217]</sup>, utilizando el fármaco Ranibizumab (Lucentis®, Genentech Inc. ,South San Francisco, CA, USA), aprobado legalmente en España, en la fecha de comienzo del periodo de inclusión, como primera indicación y las alternativas terapéuticas vigentes (nos referiremos a él como **T&EVEGF**). En este estudio se realizó un análisis de resultados por intención de tratar y se compararon los resultados con los de los estudios pivotaes y de práctica clínica habitual existentes en la literatura.

El periodo de inclusión de los 3 estudios se estableció en 1 año natural (de 1 de octubre de 2015 a 30 de septiembre de 2016). El periodo de seguimiento del estudio de intervención varió en un rango entre los 6 y 18 meses.

Todos los pacientes fueron informados de la inclusión de sus datos, completamente anónimos, en la evaluación de los resultados de los estudios realizados y participaron voluntariamente en ellos.

### **1.1 Criterios de inclusión y de exclusión en el estudio descriptivo retrospectivo CANMRED**

Los sujetos sobre los que se ha realizado el estudio son pacientes consecutivos examinados en la consulta de screening del área 3 de la red sanitaria pública de la Comunidad de Madrid. Este área corresponde a la ciudad de Alcalá de Henares y los pueblos colindantes y tiene una población asignada por el Servicio Madrileño de Salud de 241.703 personas<sup>[218]</sup> Se trata de una población fundamentalmente urbana, de nivel socioeconómico medio-bajo, encontrándose los pacientes diabéticos atendidos, en su gran mayoría, en la red sanitaria pública. La atención oftalmológica en la red pública es prestada en este área por un único Servicio de Oftalmología, radicado en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias (HUPA). Se trata de un hospital de tamaño medio, con 594 camas instaladas. El Servicio de Oftalmología es atendido por 19 Facultativos Especialistas de Área, divididos en secciones por subespecialidades y cuenta con 8 Médicos Residentes de oftalmología del programa MIR. Las consultas extrahospitalarias o ambulatorias se realizan, por los mismos facultativos, igualmente, en un único centro para todo el área, el Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento Francisco Diaz. Esto facilita en gran medida el control de nuestra muestra y la hacen óptima para realizar los tipos de estudio poblacional necesarios para realizar esta Tesis. Consideramos nuestra muestra altamente representativa de la población de la Comunidad de Madrid, y por ende de la población urbana española.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes de cualquier edad, afectados de DM1 o DM2,
- Referido por su médico de atención primaria o endocrinólogo
- Posibilidad de acudir a la consulta de cribado en el Centro de Especialidades

Como único criterio de exclusión, podemos señalar, la imposibilidad de acudir por sus propios medios o en ambulancia a la consulta del centro de especialidades.

## **1.2 Criterios de inclusión y de exclusión en el estudio descriptivo prospectivo CEMD**

Los pacientes incluidos en el estudio descriptivo prospectivo de la consulta, CEMD, procedieron en su mayoría de la consulta de cribado, y en menor medida, de otras consultas o del servicio de urgencia.

Los pacientes procedentes de la consulta de cribado CANMRED son aquellos pacientes diabéticos en los que se detectó EMD de cualquier grado y/o retinopatía diabética de grado igual o mayor a retinopatía diabética severa, según la escala internacional de RD. Esto fue detectado mediante la exploración fotográfica de tres imágenes y la OCT macular no midriática, según el protocolo de la consulta CANMRED

También se incluye aquellos enviados por tratarse de fondos no valorables mediante retinografía no midriática y que fueron citados por tanto en la consulta general de oftalmología y que presenten los grados de retinopatía descritos.

A la consulta CEMD también son referidos pacientes que presentan EMD o retinopatía diabética de los grados descritos, procedentes de consultas de otra subespecialidad, de consulta general de cataratas, o de la urgencia de oftalmología

No se estableció ningún criterio de exclusión predeterminado en la selección de la muestra, tratándose de todos los pacientes que consecutivamente fueron citados en esta consulta.

## **1.3 Criterios de inclusión y de exclusión en el estudio prospectivo de intervención T&EVEGF**

Los pacientes fueron aquellos de la consulta CEMD a los que se les indicó tratamiento con antiangiogénicos, aplicando el protocolo de “Tratar y Extender”, Se incluyeron tanto pacientes sin tratamiento previo(*naïve*) como previamente tratados por su EMD, bien fuera con antiangiogénicos, bien con láser, o bien con corticosteroides.

Como criterios de inclusión, establecimos:

- agudeza visual menor de 85 letras ETDRS
- Aumento de grosor retiniano debido a edema macular diabético por encima del límite superior del intervalo de confianza del 95% para el grosor del subcampo foveolar central (GSC) de la base normativa de pacientes sanos de OCT Topcon o bien, presencia de aumento de grosor en alguno de los restantes subcampos, que, a criterio del retinólogo que examinó al paciente, amenazaba la fovea.

Como criterios de exclusión, establecimos:

- Evento cardiovascular (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o isquemia periférica aguda de miembros inferiores) de menos de 6 meses de evolución.
- Engrosamiento retiniano, secundario prioritariamente a otros problemas de la interfase vitreoretiniana.
- Inyecciones intravítreas, tratamiento con láser retiniano o cirugía de catarata o capsulotomía con láser en los 3 meses previos.
- Otra anomalía ocular que, a juicio del médico, pudiera influir en la agudeza visual o la conformación retiniana.
- Catarata que, a juicio del oftalmólogo que realizó la exploración, disminuyera más de 1 línea la visión de los optotipos de la escala de visión ETDRS.

## **2. Métodos**

### **2.1 Estudio retrospectivo de cribado CANMRED**

Se analizaron los registros, o historias médicas electrónicas, almacenados en el repositorio del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, del programa HP-Doctor (Hewlett-Packard Española, S.A. Copyright 2001), correspondientes a exploraciones realizadas entre el 1 de octubre de 2015 y el 28 de septiembre de 2016. Se obtuvieron así un total de 3383 registros.

#### **Protocolo de exploración en la consulta de cribado con cámara no midriática**

Los pacientes en el programa de cribado son citados en sesiones de mañana o tarde, dependiendo de su disponibilidad, para intentar no descartar pacientes por sus compromisos laborales.

Las citas son solicitadas por los médicos de atención primaria o endocrinólogos del área que traten pacientes con diabetes mellitus tanto DM1 como DM2, como otras variantes peor definidas de DM.

La frecuencia de la exploración general para los pacientes diabéticos en el momento actual está establecida en anual.

Todas las exploraciones se realizan a demanda del médico general, siendo realizada la primera exploración, en general, en el momento del diagnóstico en los diabéticos tipo 2 y a los 5 años del diagnóstico en los diabéticos tipo 1.

En la exploración de cribado, se comprueba la filiación del paciente y se realiza, por un optometrista experto, una exploración de agudeza visual con optotipos Snellen y una anamnesis somera de factores de riesgo asociados:

- Tipo de diabetes,
- Tiempo de evolución de la enfermedad,
- Historia positiva o no de:
  - Hipertensión arterial en tratamiento
  - Dislipemia en tratamiento
  - Tabaquismo
  - Infarto agudo de miocardio previo

Los datos resultantes se incluyeron en el repositorio del programa informático HP-Doctor, disponible por los facultativos del servicio tanto en el centro de especialidades, cómo en el HUPA.

Las retinografías y OCT maculares se obtuvieron con un dispositivo que combina un retinógrafo no midriático y una OCT de dominio espectral (3D OCT-1 Maestro Topcon. Topcon Europe Medical B.V.11- 2908 LJ Capelle a/d IJssel Países Bajos) y fueron

almacenadas en una base de datos mediante el programa informático Imagenet i-base. Las retinografías y OCT del cribado se captaron, en principio, sin midriasis farmacológica. En pacientes con opacidad central de medios el optometrista puede consultar al oftalmólogo de la sala adyacente la posibilidad de proceder a dilatar con una gota de tropicamida al 1% (Alcon Cusí., S.A. Gran Vía de les Corts Catalanes, 764. Barcelona. España) a un paciente en concreto, en ausencia de posibles contraindicaciones (alergia a midriáticos, cámara anterior estrecha o ángulo ocluíble, etc.)



Ilustración 3: OCT de dominio espectral. Consulta de screening

Las retinografías y OCT así obtenidas son cargadas por vía telemática en el **repositorio de imagen digital del Hospital**, desde dónde fueron analizadas por 3 oftalmólogos expertos en retinopatía diabética, que determinan su clasificación y actitud a realizar con cada paciente dependiendo de la clasificación de sus exploraciones, y ateniéndose, para remitir a un paciente al hospital, al ojo con mayor grado de retinopatía o a la presencia de edema macular (“peor ojo”) de cada paciente. Para ello, utilizamos la Escala Internacional de Severidad de la Retinopatía Diabética y la Escala Internacional de Severidad del Edema Macular Diabético <sup>[142]</sup>.



Son remitidos a la consulta hospitalaria aquellos que presentan en al menos uno de sus ojos (ojo peor) RD clasificada como RDNP Severa, RDP y todos los pacientes con EMD.

Aquellos pacientes cuya retinografías resultan no valorables fueron citados en la consulta de oftalmología del mismo centro de especialidades, para ser explorados por el oftalmólogo. También cabe la posibilidad de que, ante el hallazgo de otra patología retiniana, sean derivados a la consulta de retina del hospital Universitario Príncipe de Asturias, a la consulta de otra subespecialidad, o directamente al servicio de urgencias oftalmológicas

## 2.2 Estudio prospectivo CEMD

Los pacientes que presentaron EMD, fueron referenciados a una consulta específica, con una agenda de trabajo diferenciada, dentro del área de consultas externas de oftalmología del HUPA.

La cohorte de pacientes así formada presenta RDAVM, esto es presencia de EMD de cualquier grado o bien retinopatía diabética severa o proliferante, en al menos uno de sus ojos. Si analizamos esta cohorte por ojo, no todos los ojos cumplen este criterio, pero todos los pacientes que cumplen el criterio en alguno de sus dos ojos se encuentran en la cohorte.

Se estableció un Protocolo Normalizado de Trabajo consistente en la realización de una anamnesis, exploración física, realización de tomografía de coherencia óptica y toma de decisión

En la **anamnesis** incluimos un interrogatorio sobre patología cardiovascular: HTA, IAM, ACVA, Isquemia periférica, y tabaquismo

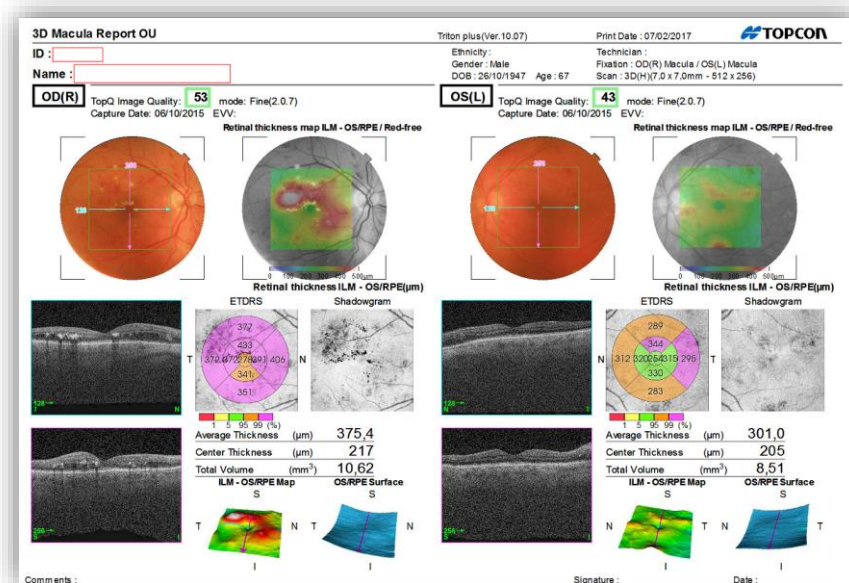
Recogimos los valores analíticos, como datos del control metabólico, en presencia del paciente y con su consentimiento oral, en el momento de la primera consulta, de cinco parámetros analíticos, desde el visor clínico del laboratorio de análisis clínicos del HUPA. Pusimos como fecha límite que la extracción del analítica hubiera sido realizada no más alejada de seis meses. En caso de no disponer de ella se cursó una nueva petición. Los parámetros registrados fueron: nivel de hemoglobina glicosilada, perfil lipídico (triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL,) y creatinina en sangre

La exploración física consistió en pesado, tallado del paciente y realización de la siguiente exploración oftalmológica:

- Mejor Agudeza visual corregida (MAVC) con graduación y estenopeico
- Presión intraocular
- Biomicroscopía, prestando especial atención a la presencia o no de rubeosis en el iris, el aspecto de la cámara anterior (no estrecha o ángulo no ocluíble que impidan la dilatación sin realización previa de iridotomía profiláctica) y el estado del cristalino o pseudofaquia
- Exploración de fondo de ojo con pupila dilatada, oftalmoscopio binocular indirecto y lente precorneal de +90 dioptrías

### Realización de OCT y retinografía color

Todas las OCT fueron realizadas por personal profesional: médicos, optometristas o enfermeras, adecuadamente formados en la realización de la prueba.



**Ilustración 4: Ejemplo de informe de OCT Tritón**

Las OCT se realizaron usando el protocolo "3D mácula 7x7" con el aparato DRI OCT Tritón Plus (Topcon Europe Medical B.V.11- 2908 LJ Capelle a/d IJssel Países Bajos). Este

es un dispositivo que combina un retinógrafo y un OCT Swept Source. Las tomografías así obtenidas fueron almacenadas digitalmente en una base de datos mediante el programa

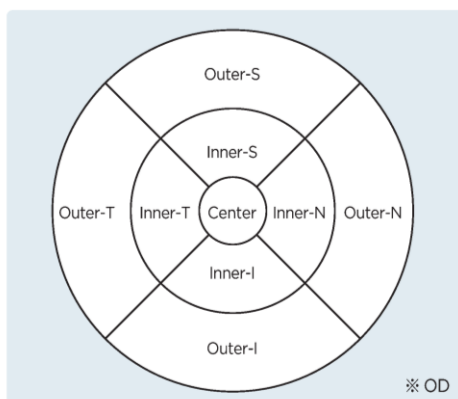
5 exploraciones realizadas un día que no funcionó el aparato OCT Tritón, se realizaron con el OCT Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Dublín, CA. USA)

El valor del volumen macular de dichas 5 exploraciones, se obtuvo mediante la ecuación de transformación, a partir del grosor de los 9 subcampos maculares ETDRS, según la siguiente fórmula (*Transformed Cirrus Volumen*)<sup>[179]</sup>:

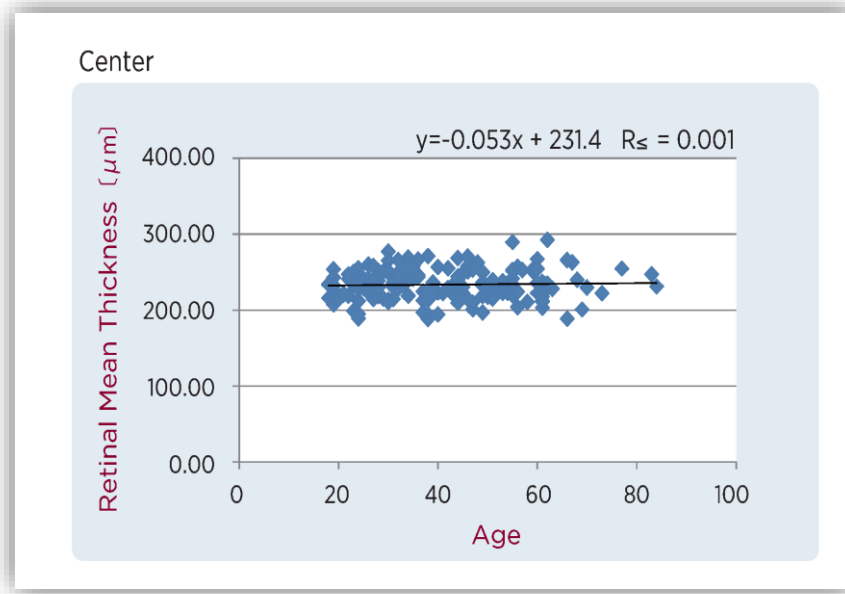
$$VM= GSC \times (4/9) + \text{área interna superior} \times (8/9) + \text{área interna temporal} \times (8/9) + \text{área interna inferior} \times (8/9) + \text{área interna nasal} \times (8/9) + \text{área externa superior} \times 3 + \text{área externa temporal} \times 3 + \text{área externa inferior} \times 3 + \text{área externa nasal} \times 3 \times 3 \times 3.14 / 16 / 1000 \}$$

Empleando una ecuación análoga, Hallamos los valores del intervalo de confianza del 95% basándonos en la base normativa de Topcon 3D<sup>[219]</sup>:

Scan Pattern		Center	Inner T	Inner S	Inner N	Inner I	Outer T	Outer S	Outer N	Outer I
3D	AVG	233.68	289.64	302.11	304.40	298.36	240.14	256.75	274.62	246.91
	SD	19.71	14.86	15.51	15.36	15.42	13.20	13.69	16.60	15.31
	CI 95% (two-sided)	77.25	58.24	60.80	60.22	60.43	51.74	53.68	65.06	60.00



**Ilustración 5: Valores medios y desviación estándar de grosor retiniano Topcon 3D en los subcampos del ETDRS**



**Ilustración 6: Diagrama de dispersión del GSC de la base normativa Topcon 3D en relación con la edad**

Se trata de una base normativa estratificada por edades, compuesta por 67 hombres y 122 mujeres. 116 de ellos eran de raza caucásica, 28 hispanos y 38 afroamericanos. No encontraron diferencias significativas del GSC relacionadas con la edad (ver Ilustración 6)

El GSC para un IC del 95% en la base normativa Topcon 3D sería:

$233,68 \pm 39,42 (194,26-273,1) \mu\text{m}$

El Grosor medio, como medidas edema macular generalizado, sería:

$263,81 \pm 29,94 (233,87-293,75)$

Para el volumen macular (VM) sería:

$28,27433 \times 0,26381 (28,27433 \times 0,23387 - 28,27433 \times 0,29375),$

es decir, para un IC del 95%:

VM:  $7,46 (6,61- 8,31) \text{ mm}^3$

Por tanto, para la base normativa de Topcon ·3D, quedarían por encima del 95% del IC valores de: GSC~( $\geq 273\mu$ ); de Grosor medio~ ( $\geq 294 \mu\text{m}$ ); y de VM ~ ( $\geq 8,31\text{mm}^3$ )



**Ilustración 7: Swept Source OCT. Consulta Edema Macular Diabético**

No realizamos **angiografía fluoresceínica** de entrada, pero si en casos seleccionados, por ejemplo, en los que indiquemos tratamiento con láser focal y no sea suficiente la información proporcionada por la retinografías y la OCT macular para determinar la presencia o no de isquemia macular como causa de disminución de la MAVC, o neovasos difíciles de detectar en pacientes con poca afectación macular y duda razonable de que puedan existir.

En los casos en que se indicó tratamiento con láser, seguimos el protocolo ETDRS y utilizamos el láser Oculight Diode Laser (IRIS Medical Instruments, Inc. 340 Pioneer Way, CA. USA).

Se entregó el consentimiento **informado** correspondiente sobre el uso de antiangiogénicos, láser y/o AFG para que fuera leído y pudieran plantearse las dudas razonables en la visita inicial, en el momento de la indicación del tratamiento

### **2.3 Estudio prospectivo de intervención T&EVEGF**

Los datos para la elaboración del estudio de cohortes prospectivo, son los que hemos ido incorporando, en las sucesivas revisiones de cada paciente, a un archivo del repositorio de hp-doctor del HUPA. A los pacientes a los que se indicó tratamiento con antiVEGF se les administró según la pauta descrita, el fármaco disponible de primera elección fue ranibizumab (Lucentis), a una dosis de 0,5 mg en 0,1 ml

#### **Protocolo de administración de inyecciones intravítreas**

Todas las inyecciones de antiangiogénicos se realizaron en “sala limpia” sin flujo laminar según el siguiente protocolo:

Se citó a los pacientes, en cada sesión, cada mañana, en 4 grupos de 10 en una sesión y se realizó el siguiente protocolo de intervención:

Aplicamos anestésico tópico (lidocaína al 5% y Povidona yodada en la superficie de la piel (una vez, al 10%) y en el fondo de saco conjuntival (3 veces, al 5%).

Tras aislar el área con un campo quirúrgico desechable, colocamos un blefarostato estéril.

Inyectamos mediante una aguja de 30G en la cavidad vítrea, entrando a 3,5 mm. (ojos afáquicos) o 4 mm. de limbo (ojos fáquicos).

Usamos de nuevo povidona yodada y una combinación de tobramicina al 0,3 % y dexametasona al 0,1%(Tobradex. Alcon) en el fondo de saco conjuntival.

Mantenemos la combinación de corticoide y antibiótico y corticoide por 3 días, a razón de una gota cada 8 horas.

Realizamos visita en el primer día postoperatorio en caso de pacientes en su primera inyección.

Advertimos al paciente de los síntomas de posibles complicaciones que le debieran motivar a acudir al servicio de urgencias

### **2.3.1 Pauta de tratamiento**

Con los datos de la exploración y anamnesis de la consulta CEMD, se procedió a indicar o no el tratamiento para el paciente, de acuerdo a un esquema proactivo de “Tratar y Extender”, consistente en una fase de carga con tres dosis de Ranibizumab y posterior revisión, ligeramente modificada del trabajo presentado por Prunte<sup>[217]</sup>.

#### **EMCS con tracción vitreomacular**

Cuando encontramos tracción vitreomacular o fibrosis premacular significativa significativa en la OCT, que causara disminución de agudeza visual por debajo de 70 letras ETDRS, susceptible de ser intervenida quirúrgicamente (consentimiento del paciente), se propuso intervención quirúrgica. Si no se dieron los requerimientos anteriores, aplicamos el esquema de tratamiento descrito a continuación advirtiendo al paciente del peor pronóstico individual.

#### **EMCS focal o multifocal**

Con lesiones tratables mediante láser en su totalidad (sin afectación central), por tratarse de lesiones bien definidas a más de 500 micras del centro avascular de la fovea, en pacientes colaboradores, con buena fijación, sin opacidad de medios que impidiera la adecuada visualización. Se aplicó tratamiento con láser focal. En caso de pacientes con afectación bilateral, la aplicación de láser en ambos ojos sólo se realizó en pacientes con lesiones alejadas del centro de la fovea, que presentaran un margen de seguridad adecuado

#### **EMCS difuso**

Procedemos a realizar la fase de carga con tres dosis de Ranibizumab y programamos la primera visita control al tercer mes (12 semanas). En cada visita de control se clasifica la evolución, dando prioridad al cambio funcional sobre el tomográfico y calibramos el intervalo a la próxima dosis evaluando el cambio de AV, el aspecto de la OCT

Mejoría: Aumento de 5 letras ETDRS y / o disminución de 10% de grosor foveal

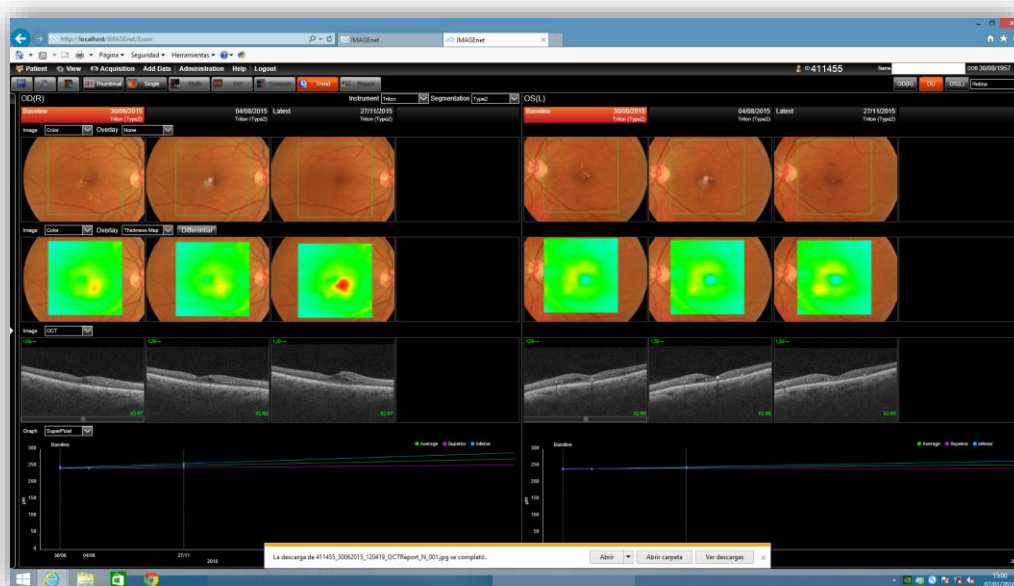
En este supuesto se procederá a inyectar nuevamente y aplicar un protocolo de “Tratar y Extender”, ampliando los intervalos entre dosis en incrementos de 4 semanas mientras se mantenga la mejoría o estabilización del paciente hasta un máximo de 6 meses.

Suspendimos el tratamiento si se cumplían criterios de éxito: AV mayor de 80 letras ETDRS y ausencia de edema macular en la fovea o que la amenace.

Empeoramiento: Pérdida de más de 5 letras ETDRS y/o aumento de grosor foveal de más del 10%. En este supuesto, acortamos el periodo, pero sin necesariamente realizar siempre reinducción con 3 dosis. Se valora cambiar de agente terapéutico.

Estabilidad: No cumplir criterios de mejoría o empeoramiento.

En este punto, nos fue de bastante utilidad en la toma de decisión, las representaciones multimodales de exploraciones seriadas (modo Trend del OCT Tritón) con OCT, retinografía color y mapa de elevación de la OCT, que nos permitieron valorar desde un punto de vista global la evolución de la mácula del paciente, más allá del dato aislado de GSC.



**Ilustración 8: Captura de pantalla del modo TREND del OCT Tritón**



Consideramos la utilización de dispositivos de liberación retardada de corticoides, especialmente en casos que presenten los siguientes criterios: pacientes pseudofáquico, en ausencia de historia de glaucoma o hipertensión intraocular y si ha existido un evento cardiovascular grave en los 6 meses previos.

### **Edema macular Mixto**

Lesiones tratables con láser parcialmente: realizaremos la fase de carga, seguida del tratamiento láser si se mantuviera como necesario

## **CASOS Y CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES**

### **RDNP Severa**

En este caso indicamos PRP temprana en al menos uno de los ojos dada la incidencia de posibles complicaciones neovasculares. Aconsejamos iniciar tratamiento del EMD, si fuera posible previamente a la PRP, según el protocolo descrito.

Si fuera necesario simultanear el tratamiento al coexistir edema macular y retinopatía proliferante, existe la posibilidad de realizar tratamiento previo con un implante de liberación sostenida de dexametasona y comenzar posteriormente el tratamiento de PRP.

### **Pacientes con catarata asociada**

Se trató de completar el tratamiento del EM previamente a la cirugía de la catarata. Se evitó programar facoemulsificación antes de la estabilización del EM

### **Pacientes con mal control metabólico**

Distinguimos 3 tipos de pacientes con mal control metabólico:

- Paciente con seguimiento adecuado por parte de su endocrino y que no consigue mejores parámetros de control: Se trató según pauta descrita.
- Paciente sin seguimiento adecuado o baja adherencia al tratamiento: cursamos parte de interconsulta a endocrino e iniciamos simultáneamente la pauta descrita.

- Pacientes de reciente diagnóstico o reciente inicio de tratamiento: En ausencia de datos de RD avanzada, podría estar indicado un periodo de observación de unos 4 - 6 meses, comprobando la evolución de parámetros generales de control metabólico

### **Afectación bilateral**

En general, no indicamos inyecciones en ambos ojos en la misma sesión, introduciendo un decalaje de 7- 15 días entre el tratamiento de ambos ojos, en los casos que requirieron tratamiento bilateral.

## 2.4 Métodos estadísticos

La descripción de variables cuantitativas se realizó con índices de tendencia central y de dispersión, ya sean basadas en valores (media y desviación estándar) o en ordenaciones (mediana y amplitud intercuartilica) según cumplieran o no la normalidad, respectivamente. Su representación gráfica se realizó con histogramas y diagramas de cajas. La descripción de variables categóricas se realizó con frecuencias absolutas y relativas en porcentajes. Su representación gráfica se realizó con diagramas de barras o de sectores.

La relación entre variables categóricas se analizó mediante la comparación de proporciones con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, siempre que existieran menos del 20% de casillas de la tabla de contingencia con frecuencias esperadas menor de 5. En el caso de que hubiera más del 20% de casillas con frecuencias esperadas menor de 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher bilateral.

La magnitud de efecto de la relación entre dos variables binarias se ha analizado con la Razón de proporciones o Riesgo Relativo y con la Razón de Odds con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

La relación entre una variable exposición categórica y una respuesta cuantitativa se analizó con la prueba t de Student-Fisher para muestras independientes si se cumplía la condición de normalidad. Según cumplan o no la igualdad de varianzas se empleó la prueba t de Student-Fisher para grupos independientes para varianzas homogéneas o para varianzas no homogéneas, respectivamente. En caso de no cumplir la condición de normalidad, la comparación de dos medias se realizó con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

La comparación de más de dos medias se realizó mediante el análisis de la varianza (ANOVA) en el caso de cumplirse las condiciones de normalidad y homogeneidad de varianzas. En caso de no cumplirse estas condiciones se realizó con la prueba no paramétrica H de Kruskal-Wallis y, si la predictora politémica era ordinal, con la prueba de tendencia de Jonckheere-Terpstra.

La relación entre dos variables cuantitativas se evaluó con el coeficiente de correlación r de Pearson si se cumplía la normalidad, o con el coeficiente de correlación no paramétrico rho

---

de Spearman si no se cumplía la normalidad y con la regresión lineal simple. Su representación gráfica se hace con el diagramas de dispersión o puntos. Las condiciones de aplicación de la regresión lineal simple (linealidad, independencia, normalidad e igualdad de varianzas) se evalúan mediante el análisis de los residuales.

La normalidad se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de significación de Lilliefors para muestras grandes, o mediante la prueba de Shapiro-Wilk para muestras pequeñas. La igualdad de varianzas se analizó con la prueba de homogeneidad de varianzas de Levene.

La relación entre dos variables cuantitativas apareadas se realiza mediante la prueba t de Student-Fisher para muestras relacionadas en caso de cumplirse la condición de normalidad. En caso contrario se usó la prueba no paramétrica T de Wilcoxon. La representación gráfica de varias variables cuantitativas apareadas se realizó con el diagrama de líneas simple de medias. La relación entre dos variables categóricas apareadas se realizó mediante la prueba de McNemar.

La relación entre una respuesta binaria y una predictoras se realiza con Regresión Logística Binaria Simple.

Se han realizado varios análisis multivariantes de regresión logística binaria múltiple predictivo de varias variables dependientes binarias, partiendo de modelos máximos iniciales con varias predictoras, seleccionando el modelo final utilizando el procedimiento hacia atrás (backward) con el criterio de significación estadística para retirar predictoras ( $p < 0,05$ ). La prueba de la Razón de verosimilitud se utilizó para analizar la significación estadística global de los modelos. La prueba de Wald se utilizó para la significación estadística individual de las predictoras. La capacidad predictiva de los modelos se mide por el coeficiente R cuadrado de Nagelkerke.

Se consideraron significativos valores de  $P < 0,05$ . El tratamiento estadístico se ha realizado el paquete estadístico SPSS, versión 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

# VI. RESULTADOS

---



## 1. Estudio descriptivo retrospectivo de cribado CANMRED (N= 3.383)

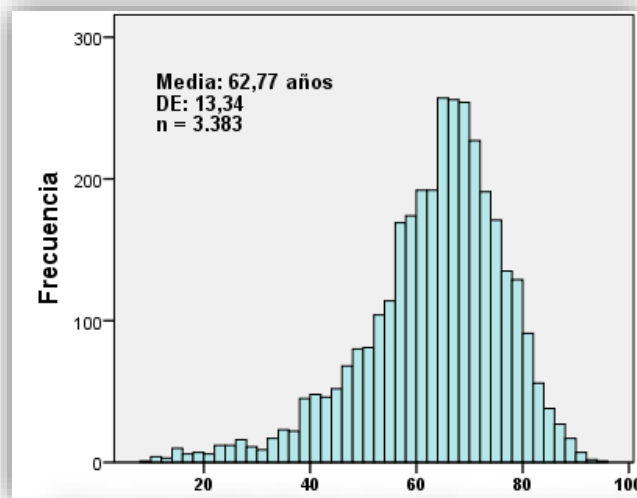
Aplicando el repositorio de HP-Doctor el rango temporal del 1 de octubre del 2015 al 30 de septiembre del 2016, retirados los pacientes citados erróneamente por otra patología obtuvimos los registros de 3.383 pacientes. Las características generales se referirán a este número de pacientes. Las características específicas de cada ojo, la referiremos a los 6.766 ojos de pacientes diabéticos explorados durante ese año. aparecen resumidas en la Tabla 1

**Tabla 1: Características de los pacientes de cribado**

Edad (años)	62,77 ± 13,34
Varón / Mujer	57,3 % / 42,7%
Tipo DM:	
• Tipo I	7,8 %
• Tipo II	91,7 %
Tipo II No ID	67,8 %
Tipo II ID	23,9 %
HTA	63,1 %
DL	67,2 %
IAM	13,2 %
Fumadores	18,1 %
RDAV	4,20 %
RDAVM	4,88 %
Retinopatía Diabética:	
• No RD aparente	75,1 %
• RD:	24,94 %
No Proliferativa:	24,1 %
• Leve	15,1 %
• Moderada	7,7 %
• Severa	1,3 %
Proliferativa	0,8 %
EMD:	
• Ausente	96,4 %
• Presente:	3,62 %
• Leve	1,5 %
• Moderado	0,8 %
• Severo	1,3 %
Los datos están expresados en medias ± DE y porcentajes	

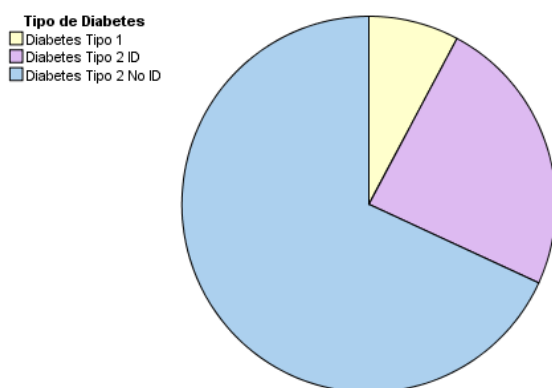
En nuestra muestra había más hombres que mujeres. De los 3.383 pacientes, 1.940 (57,3 %) eran hombres y 1.443(42,7 %) eran mujeres.

La edad media de los pacientes fue de  $62,77 \pm 13,34$  años, ajustándose la distribución a un patrón de normalidad. La mediana se situó en 65 (56-72) años.



**Ilustración 9: Distribución de edades en los pacientes del screening**

263(7,8%) pacientes padecían DM1 y 3.104(91,7%) padecían DM2. 810(23,9) pacientes padecían DM2 que requería el tratamiento con insulina, mientras que 2.294 (67,8 %) pacientes padecían DM2 que no requería tratamiento insulínico.



**Ilustración10: distribución tipo DM pacientes screening**



Agrupamos el tiempo de evolución en intervalos de cinco años, con una categoría inicial correspondiente a aquellos pacientes enviados inmediatamente tras el diagnóstico. Las frecuencias de los distintos tipos de DM aparecen en la Tabla 2

**Tabla 2: Tiempo de evolución de la DM**

		Años de Evolución		
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
	Reciente diagnóstico	245	7,2	7,3
	1-5	614	18,1	18,4
	5-10	858	25,4	25,7
	10-15	785	23,2	23,5
	15-30	677	20,0	20,3
	>30	159	4,7	4,8
	Total	3.338	98,7	100,0
	Desconocido	45	1,3	
<b>Total</b>		3.383	100,0	

### 1.1.1 AV LogMAR

Las agudezas visuales, que en la consulta de screening son habitualmente tomadas con optotipos de la escala de Snellen, fueron transformadas a escala LogMAR para trabajar matemáticamente con ellas. La media de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) de los 6.766 ojos fue de  $0,141 \pm 0,26$  (IC 95%: 0,135-0,147) unidades LogMAR. La mediana de la MAVC fue de 0,046 (0,000 – 0,155) unidades LogMAR.

Como vemos en la Ilustración 11, la distribución es marcadamente asimétrica, como era de esperar, por lo que viene mejor expresada por su mediana y rango intercuartílico, que se corresponden, en notación decimal, con: 0.90 (0.7-1)

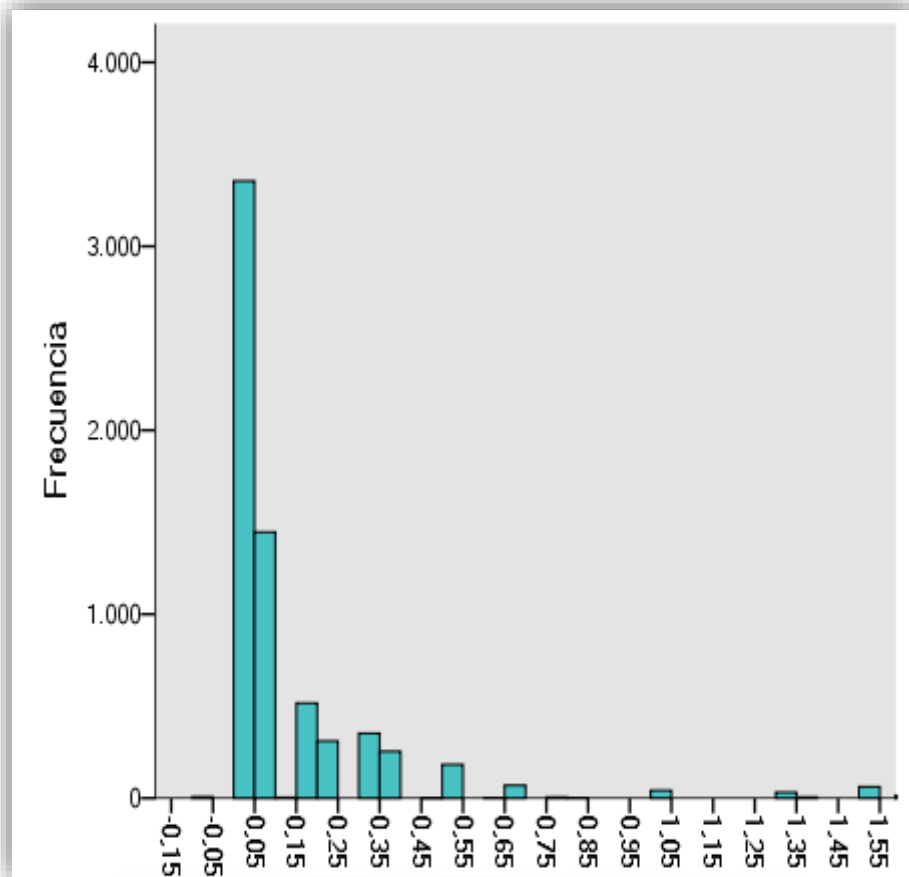


Ilustración 11: MAVC LogMAR de pacientes de screening

### 1.1.2 Porcentaje de pacientes que requirieron dilatación

De los 3.833 pacientes explorados durante el año, 126, esto es, el 3,7% requirieron dilatación pupilar para la realización de las pruebas de screening.

### 1.1.3 Porcentaje de pacientes en los que dispusimos de OCT

De los 3.833 pacientes, dispusimos de OCT macular valorable en 2.705, esto es, un 70,57 % de los pacientes.

## 1.2 Prevalencia de RD

Si analizamos la ocurrencia de RD y el grado de la misma en los 6766 ojos explorados, nos encontramos con una prevalencia total del 19,6 %

Si analizamos la prevalencia por paciente, es decir, la ocurrencia de que un paciente diabético padezca retinopatía diabética de cualquier grado, en al menos uno de sus dos ojos, en los 3.383 pacientes, la cifra es del 24,94%. Como es lógico, la cifra es algo mayor, al no ser la afectación siempre bilateral.

**La prevalencia de RD en nuestra muestra es, por tanto, del 24,94%** y se distribuye de la forma en que aparece en la Tabla 3

**Tabla 3: Distribución de frecuencias del tipo de RD en los pacientes de screening**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Retinopatía Diabética no aparente	2447	72,3	75,1
Retinopatía Diabética No Proliferativa Leve	492	14,6	15,1
Retinopatía Diabética No Proliferativa Moderada	251	7,4	7,7
Retinopatía Diabética No Proliferativa Severa	44	1,3	<b>24,94</b> 1,3
Retinopatía Diabética Proliferativa	26	0,8	0,8
<b>Valorable</b>	3.260	96,4	100,0
<b>No valorable</b>	123	3,6	
<b>Total</b>	<b>3.383</b>	<b>100,0</b>	

### 1.3 Prevalencia de EMD

Encontramos una prevalencia de EMD en las exploraciones de los 6.766 ojos del 2,2%. (Un 14% de las exploraciones no obtuvieron un resultado valorable) Si analizamos la prevalencia por paciente, un 12,8 % de los pacientes no resultaron valorables, y la prevalencia de EMD es decir, la prevalencia de presentar **EMD en al menos uno de los ojos, en los 3.383 pacientes, es del 3,62 %** .El grado de edema macular se distribuye de la siguiente manera (Tabla 4)

**Tabla 4: Distribución de frecuencias de EMD en los pacientes de screening**

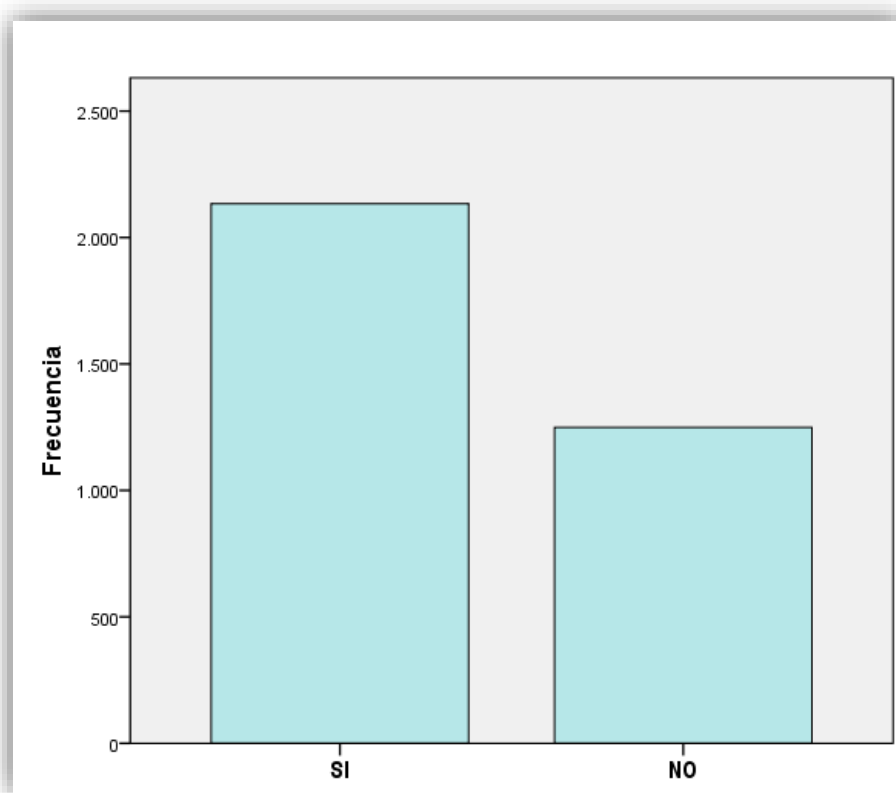
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
E.M. ausente	2.842	84,0	96,4
E.M. presente leve	45	1,3	1,5
E.M. presente moderado	24	0,7	<b>3,62</b> 0,8
E.M. presente severo	38	1,1	1,3
<b>Valorable</b>	2.949	87,2	100,0
<b>No valorable</b>	434	12,8	
<b>Total</b>	<b>3.383</b>	<b>100,0</b>	

### 1.4 Prevalencia de RDAV y RDAV Modificado(RDAVM)

El número de pacientes que presentaron lo que se conoce como RDAV, es decir, RDP o cualquier grado del EMD es de 124 lo que representa el 4,20% de la muestra. En nuestro caso consideramos incluidos en este grupo a los pacientes que no presentando edema macular alcanzan un grado de retinopatía diabética igual o mayor a la RDNP severa. Al añadir a estos pacientes, el número aumenta a 144, y el porcentaje al 4,88% de los pacientes de la muestra.

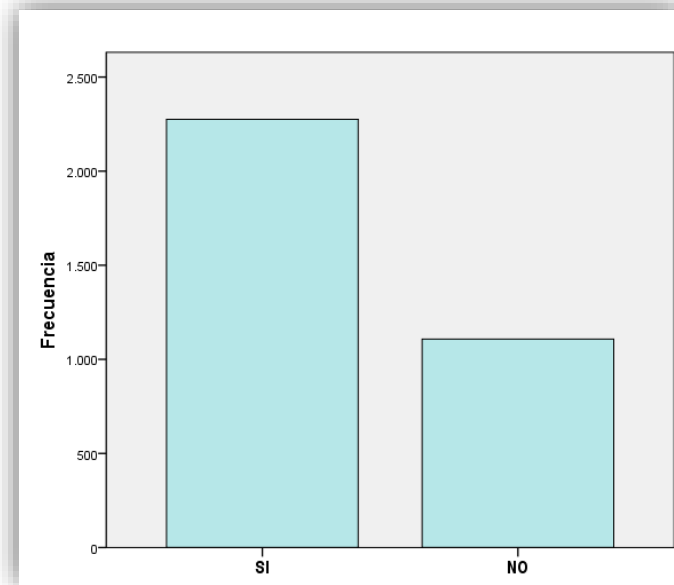
### 1.5 Frecuencia de Factores de Riesgo Conocidos

La prevalencia de los principales factores de riesgo conocidos para padecer RD, EMD, o RDAV, en los pacientes de nuestra muestra cabe destacar que la mayoría se encontraban en tratamiento por padecer HTA y dislipemia.



**Ilustración 12: Frecuencia de HTA en tratamiento, en pacientes de screening**

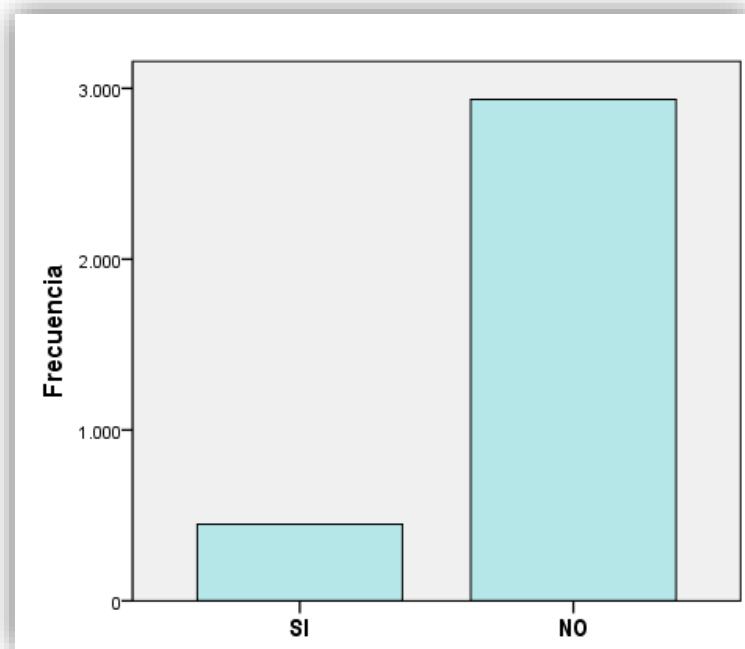
Padecían hipertensión arterial que estuviera siendo tratada en el momento del screening 2.134 (63,1%) pacientes y padecían dislipemia que requiriera tratamiento con fármacos 2.275 (67,2%) pacientes.



**Ilustración 13: Frecuencia de Dislipemia en tratamiento en pacientes de screening**

Se consideraban fumadores 613 (18,1%) de los 3.383 pacientes.

También es llamativo que de los 3383 pacientes 448 de ellos, es decir un 13,2%, tenían antecedentes de haber sufrido infarto agudo de miocardio con anterioridad.



**Ilustración 14: frecuencia de pacientes de screening que habían sufrido IAM previo**

### 1.6 Relación de los factores demográficos y de riesgo con el evento de presentar RD, EMD o RDAV

Para intentar conocer si debemos prestar mayor atención a los pacientes que presenten alguno de los factores de riesgo en orden a conseguir una mayor precocidad del diagnóstico de la retinopatía, analizamos la asociación de estos factores de riesgo con la aparición de RD, EMD, RDAV y RDAVM, cada una de ellas considerada como variable binaria. Tres supuestos factores de riesgo no resultaron significativos en la aparición de ninguna de ellas esto es el sexo, el estar en tratamiento por la dislipemia y el hábito de fumar. Por el contrario, otros tres factores de riesgo se encontraban altamente relacionados con las tres condiciones y estos eran el tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia de hipertensión arterial en tratamiento, y el antecedente de infarto de miocardio previo. Además de estos tres, la aparición de RD se asocia con el tipo de DM; la aparición de RDAVM se asocia con la edad y la aparición de EMD se asocia tanto con el tipo de DM como con la edad (Tabla 5); como detallaremos a continuación. No encontramos diferencias en este análisis al usar el concepto de RAAV o RDAVM

**Tabla 5: Resumen de la relación de los factores de riesgo con los diagnósticos**

	RD	EMD	RDAV	RDAVM
Tipo de DM	SI	SI	NO	NO
Tiempo de evolución (>10 años)	SI	SI	SI	SI
Tratamiento por Hipertensión arterial	SI	(SI)	SI	SI
Infarto agudo de miocardio previo	SI	SI	SI	SI
Edad	NO	SI	SI	SI

### 1.6.1 Presencia de RD

Encontramos como factores de riesgo asociados a la presencia de RD el padecer DM tipo1, el tiempo de evolución de la enfermedad por encima de los 10 años, el estar en tratamiento por hipertensión arterial y el haber padecido IAM con anterioridad. En laTabla 6 parecen los riesgos relativos de estas asociaciones y sombreados los que resultaron ser estadísticamente significativos. En nuestra muestra, la edad no se relacionó de forma significativa con la presencia de RD Exp (B) 1,003 (IC 95%, 0,997-1,010, p=0,254)

**Tabla 6: Riesgos Relativos y Odds ratio de los Factores de riesgo y la RD**

	<b>RD</b>	<b>p <math>\chi^2</math></b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>RD RR (IC 95%)</b>
<b>Sexo</b> <b>Hombre/Mujer</b>	24,3% / 23,7%	0,697	Hombre: 1,032 (0,880 -1,211)	1,024 (0,907 - 1,157)
<b>TIPO DM</b> (1 /2)	<b>36,9% / 22,9%</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>Tipo 1: 1,973 (1,526 - 2,552)</b>	<b>1,614 (1,367 - 1,906)</b>
<b>Tiempo Evolución</b> <b>años</b> <b>&gt;10 / &lt;10</b>	<b>35,3% / 13,4%</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>&gt;10: 3,525 (2,968 - 4,188)</b>	<b>2,634 (2,297 - 3,021)</b>
<b>Tto. HTA</b> (Si /No)	<b>25,4% / 21,7%</b>	<b>0,015</b>	<b>Si: 1,229 (1,041 - 1,451)</b>	<b>1,171 (1,030 - 1,330)</b>
<b>Tto. Dislipemia</b> (Si /No)	24,5% / 23,1%	0,378	Si: 1,079 (0,911 - 1,278)	1,060 (0,931 - 1,206)
<b>Fumador</b> (Si /No)	22,8% / 24,3%	0,445	Si: 0,922 (0,749 - 1,135)	0,940 (0,801 - 1,103)
<b>Infarto Previo</b> (Si /No)	<b>31,0% / 23,0%</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>Si: 1,509 (1,214 - 1876)</b>	<b>1,351 (1,159 - 1,575)</b>

### 1.6.2 Presencia de EMD

Encontramos como factores de riesgo asociados a la presencia de EMD el padecer DM tipo2, el tiempo de evolución de la enfermedad por encima de los 10 años, el estar en tratamiento por hipertensión arterial y el haber padecido IAM con anterioridad. En la Tabla 7 aparecen los riesgos relativos de estas asociaciones y sombreados los que resultaron ser estadísticamente significativos. Reseñamos la asociación de estar en tratamiento por HTA en relación con padecer EMD, aunque la significación del chi cuadrado de Pearson se queda en un valor de  $p=0,053$

En nuestra muestra, la edad si se relaciona de forma significativa con la presencia de EMD Exp (B) 0,977 (IC 95%, 0,961-0.993,  $p=0,006$ )

**Tabla 7: Riesgos Relativos y Odds ratio de los Factores de riesgo y el EMD**

	EMD	$p \chi^2$	OR (IC 95%)	EMD RR (IC 95%)
<b>Sexo</b> Hombre/Mujer	3,5% / 2,7%	0,187	Hombre: 1,308 (0,877-1,950)	1,297 (0,880 - 1,911)
<b>TIPO DM</b> (2 /1)	3,4% / 1,1%	<b>0,038</b>	<b>Tipo 2: 3,185 (1,005 - 10,101)</b>	<b>3,115 (0,995 - 9,708)</b>
<b>Tiempo Evolución</b> años >10 / <10	4,5% / 1,9%	<b><math>p&lt;0,001</math></b>	<b>&gt;10 años: 2,483 (1,630 - 3,784)</b>	<b>2,416 (1,604 - 3,641)</b>
<b>Tto. HTA</b> (Si /No)	3,6% / 2,4%	<b>0,053</b>	<b>HTA Si: 1,521 (0,992 - 2,333)</b>	<b>1,502 (0,991 - 2,277)</b>
<b>Tto. Dislipemia</b> (Si /No)	3,0% / 3,4%	0,536	DL Si: 0,881 (0,589 - 1,317)	0,884 (0,599 - 1,305)
<b>Fumador</b> (Si /No)	2,3% / 3,4%	0,169	Fuma Si: 0,673 (0,381 - 1,188)	0,680 (0,391 - 1,185)
<b>Infarto Previo</b> (Si /No)	4,9% / 2,9%	<b>0,023</b>	<b>IAM Si: 1,732 (1,072 - 2,798)</b>	<b>1,696 (1,072 - 2,681)</b>



### 1.6.3 Presencia de RDAV

Encontramos como factores de riesgo asociados a la presencia de RDAV el tiempo de evolución de la enfermedad por encima de los 10 años, el estar en tratamiento por hipertensión arterial y el haber padecido IAM con anterioridad. En la Tabla 8 aparecen los riesgos relativos de estas asociaciones y sombreados los que resultaron ser estadísticamente significativos.

En nuestra muestra, la edad si se relaciona de forma significativa con la presencia de RDAV Exp (B) 0,983 (IC 95%, 0,968-0.997, p=0,020)

**Tabla 8: Riesgos Relativos y Odds ratio de los Factores de riesgo y la RDAV**

	<b>RDAV</b>	<b>p <math>\chi^2</math></b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>RDAV RR (IC 95%)</b>
<b>Sexo</b> <b>Hombre/Mujer</b>	4,0% / 3,2%	0,202	Hombre: 1,272 (0,878-1,843)	1,261 (0,882 - 1,804)
<b>TIPO DM</b> (1 / 2)	2,5% / 3,8%	0,283	Tipo 1: 0,657 (0,303 - 1,423)	0,666 (0,314 - 1,413)
<b>Tiempo Evolución</b> <b>años</b> <b>&gt;10 / &lt;10</b>	<b>5,3% / 2,0%</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>&gt;10 años: 2,773 (1,853 - 4,150)</b>	<b>2,679 (1,812 - 3,962)</b>
<b>Tto. HTA</b> (Si /No)	<b>4,2% / 2,8%</b>	<b>0,041</b>	<b>HTA Si: 1,510 (1,014 - 2,246)</b>	<b>1,488 (1,013 - 2,187)</b>
<b>Tto. Dislipemia</b> (Si /No)	3,6% / 3,8%	0,787	DL Si: 0,949 (0,650 - 1,386)	0,951 (0,660 - 1,370)
<b>Fumador</b> (Si /No)	2,8% / 3,9%	0,194	Fuma Si: 0,710 (0,422 - 1,193)	0,718 (0,434 - 1,189)
<b>Infarto Previo</b> (Si /No)	<b>5,6% / 3,4%</b>	<b>0,021</b>	<b>IAM Si: 1,693 (1,079 - 2,656)</b>	<b>1,654 (1,079 - 2,536)</b>

### 1.6.4 Presencia de RDAVM

Encontramos como factores de riesgo asociados a la presencia de RDAVM el tiempo de evolución de la enfermedad por encima de los 10 años, el estar en tratamiento por hipertensión arterial y el haber padecido IAM con anterioridad. En la Tabla 9 aparecen los riesgos relativos de estas asociaciones y sombreados los que resultaron ser estadísticamente significativos. En nuestra muestra, la edad si se relaciona de forma significativa con la presencia de RDAVM Exp (B) 0,984 (IC 95%, 0,971-0,997,  $p=0,02$ )

**Tabla 9: Riesgos Relativos y Odds ratio de los Factores de riesgo y la RDAVM**

	RDAVM	$p \chi^2$	OR (IC 95%)	RDAVM RR (IC 95%)
<b>Sexo</b> Hombre/Mujer	4,6% / 3,7%	0,201	Hombre: 1,251 (0,887-1,766)	1,240 (0,891 - 1,725)
<b>TIPO DM</b> (1 / 2)	3,2 % / 4,3%	0,373	Tipo 1: 0,733 (0,369 - 1,456)	0,742 (0,382 - 1,440)
<b>Tiempo Evolución</b> años >10 / <10	<b>6,3% / 2,2%</b>	<b><math>p&lt;0,001</math></b>	<b>&gt;10 años: 2,967 (2,031 - 4,334)</b>	<b>2,843 (1,971 - 4,101)</b>
<b>Tto. HTA</b> (Si /No)	<b>4,8% / 3,4%</b>	<b>0,049</b>	<b>HTA Si: 1,443 (1,000 - 2,081)</b>	<b>1,421 (0,999 - 2,022)</b>
<b>Tto. Dislipemia</b> (Si /No)	4,1% / 4,5%	0,607	DL Si: 0,912 (0,642 - 1,295)	0,916 (0,655 - 1,281)
<b>Fumador</b> (Si /No)	3,3% / 4,5%	0,178	Fuma Si: 0,720 (0,445 - 1,164)	0,729 (0,458 - 1,159)
<b>Infarto Previo</b> (Si /No)	<b>6,5% / 3,9%</b>	<b>0,013</b>	<b>IAM Si: 1,697 (1,115 - 2,583)</b>	<b>1,652 (1,113 - 2,452)</b>

### 1.6.5 Regresiones Multivariantes

#### 1.6.5.1 Regresión multivariante logística binaria predictiva de RD.

El modelo inicial, incluye 8 variables, y resulta significativo globalmente ( $p < 0,001$ ) presentando un  $R^2$  de Nagelkerke = 0,107. En este caso, de toda la variabilidad que tiene la RD, el 10,7% se explica por las 8 variables del modelo (Tabla 10).

**Tabla 10: Variables de la ecuación inicial RD**

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup> Edad	0,002	0,004	0,206	1	<b>0,650</b>	<b>1,002</b>	<b>0,994</b>	<b>1,010</b>
Sexo	0,115	0,087	1,740	1	<b>0,187</b>	<b>1,122</b>	<b>0,946</b>	<b>1,330</b>
Tipo Diabetes	-,615	0,182	11,474	1	<b>0,001</b>	<b>0,540</b>	<b>0,378</b>	<b>0,772</b>
EvolucionDM	1,190	,092	165,535	1	<b>0,000</b>	<b>3,286</b>	<b>2,741</b>	<b>3,939</b>
HTA	0,143	0,101	2,026	1	<b>0,155</b>	<b>1,154</b>	<b>0,947</b>	<b>1,405</b>
Dislipemia	0,013	0,098	0,017	1	<b>0,896</b>	<b>1,013</b>	<b>0,836</b>	<b>1,227</b>
Fumador	0,031	0,115	0,074	1	<b>0,785</b>	<b>1,032</b>	<b>0,824</b>	<b>1,292</b>
Infarto Previo	0,283	0,121	5,479	1	<b>0,019</b>	<b>1,327</b>	<b>1,047</b>	<b>1,682</b>
Constante	-1,604	0,222	52,261	1	0,000	0,201		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad, Sexo01, TipoDiabetesBi, EvolucionDM, HTA01, Dislipemia01, Fumador01, InfartoPrevio01.

El modelo predictivo final sigue siendo significativo ( $p < 0,001$ ), con un  $R^2$  de Nagelkerke prácticamente igual al inicial (0,105 el 10,5%), con solo 3 predictoras significativas: tipo de DM, tiempo de evolución e infarto previo (Tabla 11).

**Tabla 11: Variables de la ecuación final RD**

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup> Tipo Diabetes	-,493	0,139	12,558	1	<b>0,000</b>	<b>0,611</b>	<b>0,465</b>	<b>0,802</b>
EvolucionDM	1,205	0,089	183,726	1	<b>0,000</b>	<b>3,338</b>	<b>2,804</b>	<b>3,973</b>
Infarto Previo	,340	0,117	8,473	1	<b>0,004</b>	<b>1,406</b>	<b>1,118</b>	<b>1,768</b>
Constante	-1,437	0,148	93,942	1	0,000	0,238		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: TipoDiabetesBi, EvolucionDM, InfartoPrevio01.

### 1.6.5.2 Regresión multivariante logística binaria predictiva de EMD.

El modelo inicial, incluye 8 variables, y resulta significativo globalmente ( $p < 0,001$ ) presentando un  $R^2$  de Nagelkerke= 0,048. En este caso, de toda la variabilidad que tiene la presencia de EMD, Sólo el 4,8% se explica por las 8 variables del modelo (Tabla 12).

**Tabla 12: Variables en la ecuación inicial EMD**

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup> <b>Edad</b>	0,006	0,010	0,325	1	<b>0,568</b>	<b>1,006</b>	<b>0,986</b>	<b>1,027</b>
<b>Sex</b>	0,395	0,213	3,446	1	<b>0,063</b>	<b>1,484</b>	<b>0,978</b>	<b>2,252</b>
<b>Tipo Diabetes</b>	1,162	0,659	3,111	1	<b>0,078</b>	<b>3,197</b>	<b>0,879</b>	<b>11,630</b>
<b>EvolucionDM</b>	0,938	0,226	17,247	1	<b>0,000</b>	<b>2,554</b>	<b>1,641</b>	<b>3,977</b>
<b>HTA</b>	0,228	0,241	0,893	1	<b>0,345</b>	<b>1,256</b>	<b>0,783</b>	<b>2,014</b>
<b>Dislipemia</b>	-0,480	0,218	4,874	1	<b>0,027</b>	<b>0,618</b>	<b>0,404</b>	<b>0,948</b>
<b>Fumador</b>	-0,230	0,303	0,574	1	<b>0,449</b>	<b>0,795</b>	<b>0,439</b>	<b>1,440</b>
<b>InfartoPrevio</b>	0,363	0,259	1,970	1	<b>0,160</b>	<b>1,437</b>	<b>0,866</b>	<b>2,386</b>
Constante	-5,569	0,740	56,598	1	0,000	0,004		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad, Sexo01, TipoDiabetesBi, EvolucionDM, HTA01, Dislipemia01, Fumador01, InfartoPrevio01.

El modelo predictivo final sigue siendo significativo ( $p < 0,001$ ), con un  $R^2$  de Nagelkerke=0,033 con 2 predictoras significativas: Tipo de DM y tiempo de evolución (Tabla 13)

**Tabla 13: Variables en la ecuación final EMD**

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup> <b>TipoDiabetes</b>	1,339	0,591	5,133	1	<b>0,023</b>	<b>3,816</b>	<b>1,198</b>	<b>12,158</b>
<b>EvolucionDM</b>	0,974	0,216	20,426	1	<b>0,000</b>	<b>2,649</b>	<b>1,736</b>	<b>4,043</b>
Constante	-5,271	0,611	74,448	1	0,000	0,005		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: TipoDiabetesBi, EvolucionDM.

### 1.6.5.3 Regresión multivariante logística binaria predictiva de RDAVM

Realizamos un modelo inicial, que incluyó 8 variables, y resultó significativo globalmente ( $p < 0,001$ ) presentando un  $R^2$  de Nagelkerke = 0,051. Aún así, en este caso, de toda la variabilidad que tiene la RDAVM, sólo el 5,1% se explica por las 8 variables del modelo (Tabla 14).

**Tabla 14: Variables de la ecuación inicial RDAVM**

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup> <b>Edad</b>	0,003	0,009	0,095	1	<b>0,757</b>	<b>1,003</b>	<b>0,985</b>	<b>1,021</b>
<b>Sexo</b>	0,347	0,184	3,562	1	<b>0,059</b>	<b>1,415</b>	<b>0,987</b>	<b>2,031</b>
<b>Tipo Diabetes</b>	0,503	0,448	1,257	1	<b>0,262</b>	<b>1,653</b>	<b>0,686</b>	<b>3,982</b>
<b>EvolucionDM</b>	1,101	0,203	29,496	1	<b>0,000</b>	<b>3,008</b>	<b>2,021</b>	<b>4,475</b>
<b>HTA</b>	0,224	0,212	1,125	1	<b>0,289</b>	<b>1,252</b>	<b>0,827</b>	<b>1,895</b>
<b>Dislipemia</b>	-0,346	0,194	3,173	1	<b>0,075</b>	<b>0,708</b>	<b>0,484</b>	<b>1,035</b>
<b>Fumador</b>	-0,169	0,257	0,435	1	<b>0,510</b>	<b>0,844</b>	<b>0,511</b>	<b>1,396</b>
<b>Infarto Previo</b>	0,363	0,227	2,549	1	<b>0,110</b>	<b>1,438</b>	<b>0,921</b>	<b>2,244</b>
Constante	-4,605	0,535	74,038	1	0,000	0,010		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad, Sexo01, TipoDiabetesBi, EvolucionDM, HTA01, Dislipemia01, Fumador01, InfartoPrevio01.

El modelo predictivo final sigue siendo significativo ( $p < 0,001$ ), con un  $R^2$  de Nagelkerke=0,040 con 2 predictoras significativas: Tiempo de evolución e infarto previo

**Tabla 15: Variables de la ecuación final RDAVM**

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup> <b>EvolucionDM</b>	1,060	0,194	29,894	1	<b>0,000</b>	<b>2,887</b>	<b>1,974</b>	<b>4,223</b>
<b>Infarto Previo</b>	0,457	0,217	4,428	1	<b>0,035</b>	<b>1,579</b>	<b>1,032</b>	<b>2,415</b>
Constante	-3,848	0,168	527,530	1	0,000	0,021		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: EvolucionDM, InfartoPrevio01.

### 1.7 Resultado de la consulta de Screening

Del total de 3383 pacientes explorados, 129 fueron remitidos a la consulta específica de Edema Macular Diabético del Hospital (CEMD), lo que representa el 3,81%. Las otras posibles resultados de la consulta de screening se recogen en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

Los días que demoró la elaboración del informe se encontraban en una mediana en 3 (1-8) días.

**Tabla 16: Resultados pacientes screening**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Revisión según protocolo	2644	78,2	78,6
Nuevas fotos en 6 meses	215	6,4	6,4
Otra patología ocular. Citar en oftalmólogo de zona	197	5,8	5,9
Retinografía no valorable. Citar en oftalmólogo de zona	136	4,0	4,0
Se gestiona cita en consulta de Retinopatía Diabética	129	3,8	3,8
Fotos no disponibles. Citar de nuevo.	19	0,6	0,6
Se gestiona cita en consulta de Retina	10	0,3	0,3
Retinografía no valorable. Se gestiona cita en consulta	8	0,2	0,2
Se remite a urgencias	7	0,2	0,2
Total	3.365	99,5	100,0
N.D.	18	0,5	
Total	3.383	100,0	

## 2. Estudio descriptivo prospectivo de los pacientes de la consulta CEMD (N=201)

Con el objetivo de describir el grado de enfermedad y de control metabólico y de los pacientes que, por presentar RDAVM, son remitidos a la consulta hospitalaria, se exponen a continuación sus resultados.

Durante el periodo de reclutamiento, es decir del 1 de octubre de 2015 al 30 de septiembre de 2016, fueron enviados a la consulta hospitalaria CEMD, 201 pacientes. Sus características demográficas aparecen recogidas en la Tabla 17.

**Tabla 17: Datos demográficos y clínicos de los pacientes CEMD**

Edad (años)	65,57 ± 11,61
Varón / Mujer	136(67,7%) / 65(32,3%)
Tipo DM:	
• Tipo I	14 (7%)
• Tipo II	187(93%)
Tipo II No ID	70 (34,8%)
Tipo II ID	117 (58,2%)
Tiempo de evolución DM (años)	16,6 ± 9,46
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29,98 ± 5,35
Procedencia:	
• Screening	129 (64,2 %)
• Consultas	72(35,8 %)
HTA	133 (66,2%)
DL	116 (57,7%)
IAM	23 (11,4%)
ICTUS	14 (7%)
Insuficiencia renal	26 (12,9%)
Fumador	22 (10,9%)

Los parámetros analíticos, que nos pueden dar una idea del estado de control metabólico en que se encuentran los 201 pacientes al ser remitidos, aparecen recogidos en la Tabla 18, así como las cifras de normalidad proporcionadas por nuestro laboratorio para los parámetros explorados. Las características de los 402 ojos de este grupo de pacientes aparecen recogidas en la Tabla 19

**Tabla 18: Resultados analítica - control metabólico de los pacientes CEMD**

Pacientes (n)	201	Valores normales de nuestro laboratorio
HbA1c (%)	7,97 ± 1,65	4,6 – 6,0 % Se considera control aceptable:< 7%
TG (mg/dl)	144,63 ± 88,78	<200 mg/dl
Colesterol (mg/dl)	162,5 ± 39,82	70-220 mg/dl
HDL (mg/dl)	45,3 ± 12,94	>40 mg/dl
Creatinina (mg/dl)	1,05 ± 0,60	0,70 – 1,30 mg/dl

**Tabla 19: Características oculares de los pacientes consulta CEMD**

MAVC (letras)	70,35 ± 15,39
Estado del cristalino:	
• CAT1	62 (15,4%)
• CAT2	97 (24,1%)
• OCP1	33 (8,2%)
• OCP2	5 (1,2%)
• SF	49 (12,2%)
• YAG	50 (12,4%)
PIO	16,81 ± 3,15
GSC	271,58 ± 79,84
VM	8,18 ± 1,2
GM	281,26 ± 63,18
Perfil conservado	273 (67,9%)
EMCS	177 (44%)
OCT:	
• DNS	6 (1,5%)
• MER	24 (6%)
• MER + TVM	2 (0,5%)
• TVM	3 (0,7%)

Como vemos, se trata de una cohorte de ojos “en riesgo” de presentar RDAVM, por pertenecer a sujetos que, en al menos uno de sus ojos ya la presentan, pero como grupo, su nivel medio de afectación es bajo, lo que se refleja en sus parámetros medios de MAVC, GSC y VM

El porcentaje de ojos no tratados previamente (Naïve) fue del 81,3% El resto había recibido tratamiento, según la distribución que aparece en la Tabla 20.

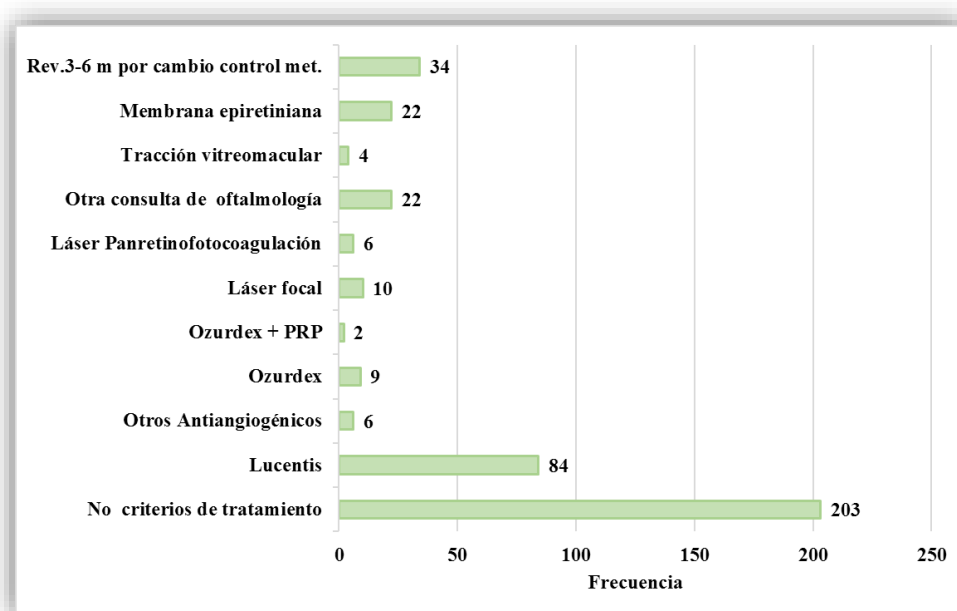


**Tabla 20: Tratamientos previos consulta CEMD (n=402)**

• Sin tratamiento previo	327 (81,3%)
• Con tratamiento previo:	75 (18,7%)
• AAG	33 (8,2%)
• AAG + Ozurdex	2 (0,5%)
• Láser focal	16 (4%)
• Láser focal + AAG	5 (1,2%)
• PRFC + Láser focal + Vitrectomia	1 (0,2%)
• PRFC + Vitrectomia	1 (0,2%)
• PRFC + Láser focal	1 (0,2%)

### 2.1 Distribución de las Indicaciones de tratamiento/plan en los 402 ojos

Presentamos a continuación las indicaciones de salida de la consulta hospitalaria. Las cifras se refieren a los dos ojos de cada paciente, que por presentar RDAVM en al menos uno, fue remitido a dicha consulta.



**Ilustración 15: Resultados de salida consulta CEMD**

Cabe destacar, que, entre los 402 ojos examinados, se indicó, a criterio del retinólogo, tratamiento con Ranibizumab en 84 de ellos (20,9%). En 6 ojos que venían realizando tratamiento con otro antiangiogénicos se mantuvo la indicación. En 203 ojos (50,50%) no se encontró que cumplieran

criterios de tratamiento. 34 ojos (8,5%) pertenecían a pacientes que habían realizado recientemente un cambio en su control metabólico y se aconsejó que fueran revisados en un período de entre tres y seis meses.

### **2.1.1 Concordancia con Edema Macular Tomográficamente Significativo**

Calculamos la concordancia entre el criterio del médico y un índice calculado de Edema Macular Tomográficamente Significativo, esto es, GSC por encima del intervalo de confianza del 95% para la base normativa de nuestro OCT, o GSC mayor que GM o GM por encima del límite del 95% de la normalidad para nuestra base normativa de grosor macular medio, mediante el test Kappa de Cohen. Obtuvimos un valor  $Kappa = 0,376$  ( $p < 0,001$ )

### 3. Estudio prospectivo de intervención T&EVEGF (N=84)

Se indicó tratamiento con antiangiogénicos en 84 ojos de 65 pacientes, es decir 19 fueron tratados de forma bilateral. En 5 ojos de 4 pacientes no se llegó a iniciar el tratamiento por rechazo del paciente. Dos pacientes murieron durante el periodo de seguimiento; uno debido a una complicación surgida a raíz de una neumonía y otro debido a un infarto agudo de miocardio.

De los 84 ojos tratados, 45 (53,6%) pertenecían a pacientes que procedían de las consultas de screening, mientras que 39(46,4%) pertenecían a pacientes procedentes de otras consultas de subespecialidad de oftalmología.

#### 3.1 Tiempo de seguimiento

En el momento de realizar el análisis, dispusimos de los datos del periodo de seguimiento de 6 meses de 79 pacientes y de 12 meses de 51 de ellos.

El rango total de tiempo de seguimiento de los 84 ojos es de (63-524) días. El tiempo de seguimiento presenta una mediana de 326,5 (228-395) días. (Ilustración 16)

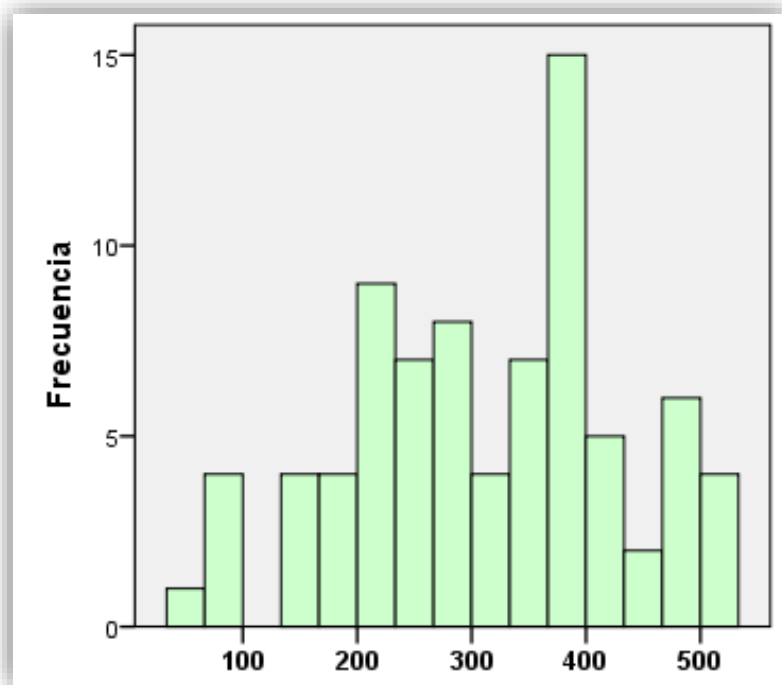


Ilustración 16: Tiempo de seguimiento (días)de nuestra muestra

### 3.2 Características demográficas

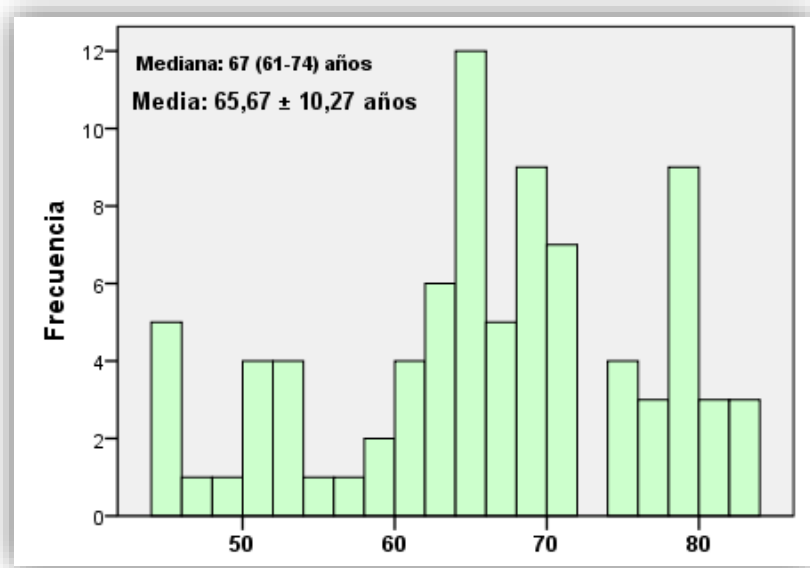
Los datos demográficos de los pacientes tratados aparecen en la Tabla 21. De los 84 ojos tratados 41 eran ojos derechos y 43 eran ojos izquierdos. 60 ojos, es decir el 71,4% pertenecían a hombres y 24, el 28,6% pertenecían a mujeres.

**Tabla 21: Datos demográficos y clínicos de los ojos tratados**

Ojo: D / I	41 / 43
Edad (años)	65,67 ± 10,27
Varón / Mujer	60 (71%) / 24 (29%)
Tipo DM:	
• Tipo I	6 (7,1%)
• Tipo II	78 (92,9%)
Tipo II ID	43 (51,2%)
Tipo II No ID	35 (41,7%)
Tiempo de Evolución DM (años)	14,94 ± 8,80
IMC	30,44 ± 6
Procedencia:	
• Screening	45 (53,6%)
• Consultas	39 (46,4%)
HTA	54 (64,3%)
DL	40 (47,6%)
IAM	8 (9,5%)
ICTUS	4 (4,8%)
Insuficiencia renal	8 (9,5%)
Fumador	10 (11,9%)

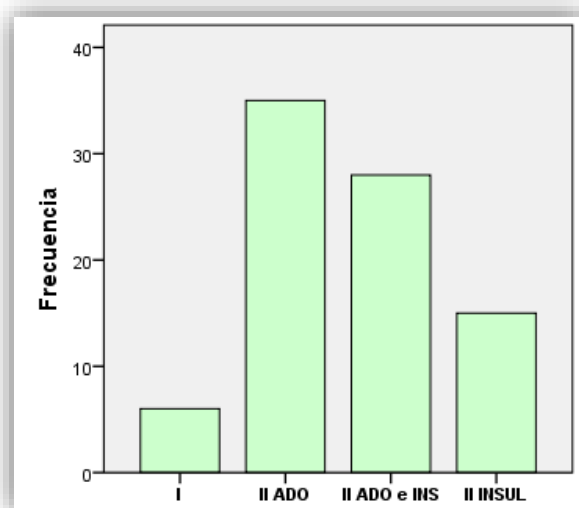
Los datos están expresados en medias ± DE y porcentajes.

La edad media fue de 65,7±10,27 años, con un rango de edades entre los 45 y 83 años. La distribución de edades, no se ajustaba a una distribución normal (test de K-S, p<0,05) La edad de los pacientes presentaban una mediana de 67 (61-74) años,



**Ilustración 17: Edad (años) de los pacientes tratados**

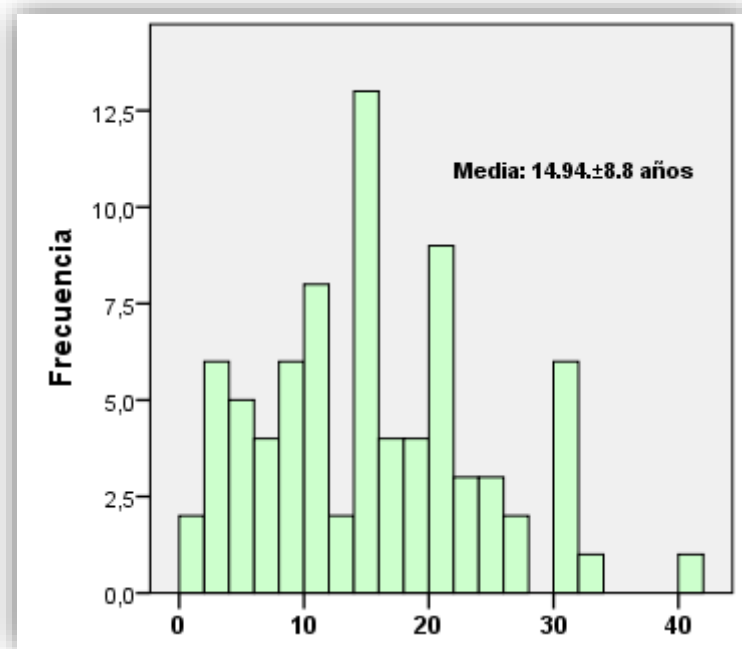
El tipo de diabetes en nuestra muestra se distribuye de la siguiente forma: un 7 % eran diabéticos tipo 1 y el 83% restante eran diabéticos tipo II. Un 41,7% eran diabéticos tipo 2 sin requerimiento de insulina, Un 51,2% eran diabéticos tipo II que requerían el uso de insulina. Un 33,3% se medicaban con insulina y antidiabéticos orales(ADO).



**Ilustración 18: Tipo de DM pacientes tratados**

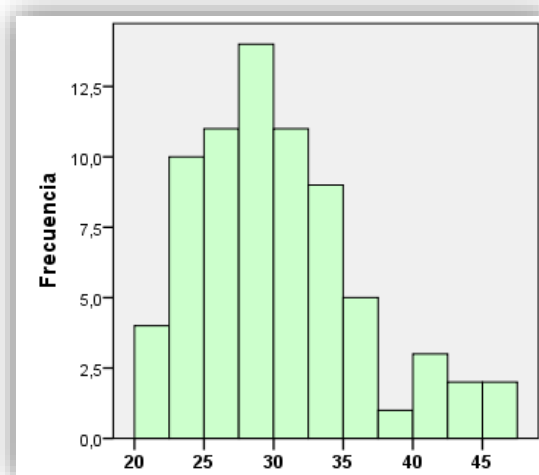
Con respecto a los años de evolución de la DM que presentaban en el momento del tratamiento, disponemos de datos de 79 de los 84 pacientes (Ilustración 19) La media del tiempo de evolución era

de  $14,9 \pm 8,8$  años. En este caso la distribución si seguía un patrón de normalidad (Test K-S,  $p=0,93$ ). La mediana de tiempo de evolución fue de 15(8-20) años.



**Ilustración 19: Tiempo de evolución de la DM(años)**

Al registrar el peso y la talla pudimos calcular el índice de masa corporal (IMC) de cada paciente (Ilustración 20). La media de pesos se situó en  $82,08 \pm 16$  kg. La media de tallas se situó en  $164,5 \pm 9,64$  cm. La media de índices de masa corporal, se situó en  $30,44 \pm 6$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Los resultados de estas estas tres variables se distribuyeron de una forma normal (test de K-S,  $p=0,11$ ).



**Ilustración 20: IMC pacientes tratados**

### 3.3 Factores de riesgo y patología asociada presente

El porcentaje de pacientes en tratamiento para la HTA era bastante elevado (64,3%). Igualmente, el porcentaje de pacientes en tratamiento por padecer dislipemia fue del 47,6%, es decir, casi la mitad de nuestros pacientes se encontraban en tratamiento por padecer dislipemia.

De la misma forma, registramos la ocurrencia de eventos cardiovasculares graves previo en los pacientes de nuestra muestra, y el tiempo transcurrido desde dicho episodio. Ocho de ellos, es decir, un 9,5% habían sufrido con anterioridad infarto agudo de miocardio. La mediana del tiempo transcurrido desde la ocurrencia de este evento fue de 4,5 años, con rango intercuartílico entre 1,5 y 11,75 años.

Por otra parte, cuatro ojos de la muestra pertenecen a pacientes que habían sufrido un ictus con anterioridad, esto es, el 4,8%. El tiempo transcurrido desde el episodio de ictus presenta una gran dispersión, con una mediana de 19 años y un rango intercuartílico entre 2,75 y 30 años.

Ocho ojos de nuestra muestra pertenecían a pacientes que sufrían insuficiencia renal, el 9,5%.

### 3.4 Perfil metabólico-analítico y características oculares basales

Recogimos los datos analíticos, con una antigüedad menor de seis meses desde la fecha de extracción, de cinco parámetros metabólicos de cada uno de los 84 ojos de nuestra muestra, Los resultados se muestran en la Tabla 22

**Tabla 22 Resultados analítica - control metabólico de los pacientes Tratados**

Pacientes (n)	84	Valores normales de nuestro laboratorio
HbA1c	<b>8,03 ± 1,62</b>	4,6 – 6,0 % Se considera control aceptable: < 7%
TG	<b>130,31 ± 68,13</b>	<200 mg/dl
Colesterol	<b>168,49 ± 39,78</b>	70-220 mg/dl
HDL	<b>47,50 ± 14,34</b>	>40 mg/dl
Creatinina	<b>1,06 ± 0,68</b>	0,70 – 1,30 mg/dl

### 3.5 Características oculares basales de los 84 ojos

El resumen de las características oculares basales de los pacientes tratados, se recoge en la Tabla 23

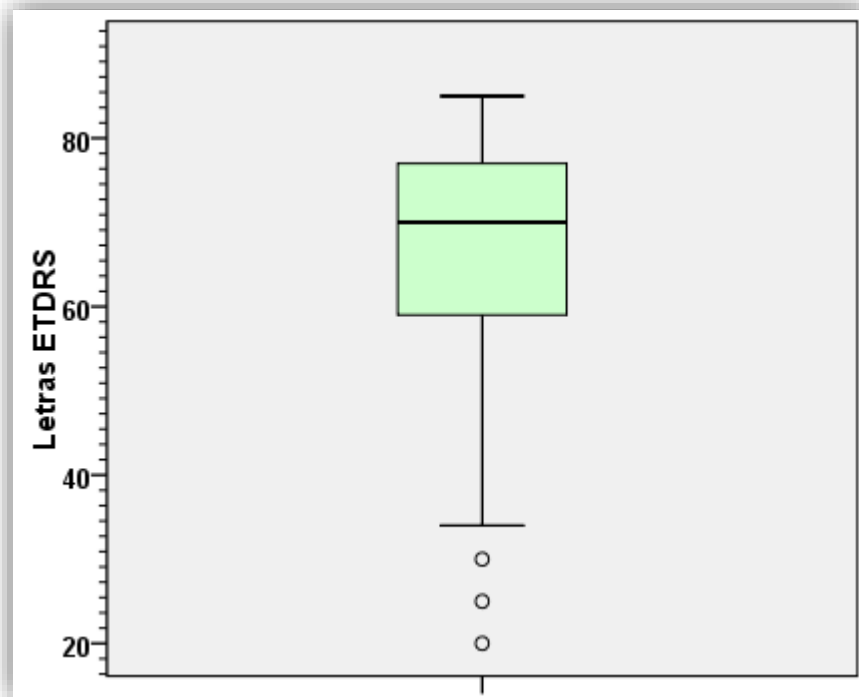
**Tabla 23: Características oculares basales de los 84 ojos tratados**

MAVC (letras)	66,17 ± 15,30
Grado de RD:	
• RDNPLeve	9 (10,7%)
• RDNP Moderada	39 (46,4%)
• RDNP Severa	30 (35,7%)
• RD Proliferante	6 (7,1%)
Estado del cristalino:	
• CAT1	37 (44%)
• CAT2	16 (19%)
• OCP1	2 (2,4%)
• OCP2	1 (1,2%)
• SF	16 (19%)
PIO	16,45 ± 2,83
GSC	333,67 ± 98,6
VM	8,98 ± 1,63
GM	316,64 ± 57,16
EMC	61 (72.6%)
Perfil Foveal Conservado	41 (48.8%)
EMCS	65 (77.4%)
OCT:	
• DNS	4 (48%)
• MER	3 (3,6%)

Los datos están expresados en medias ± DE y porcentajes.

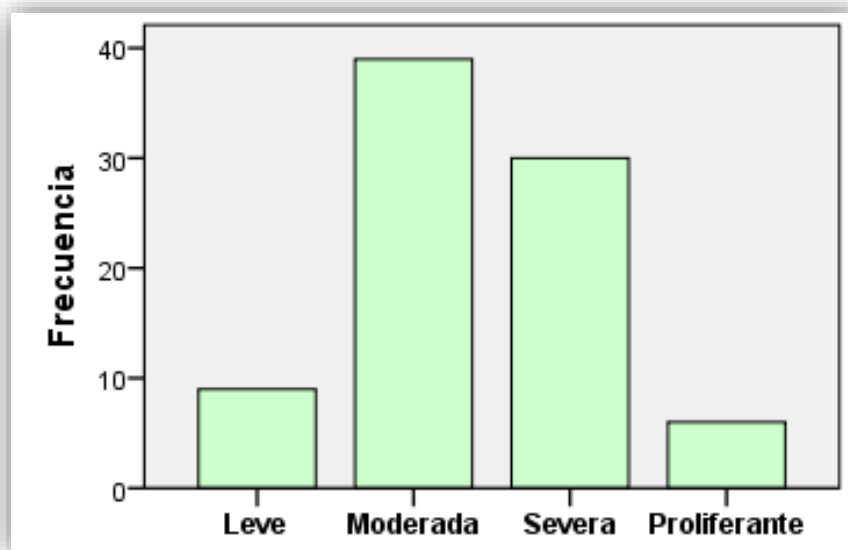
La media de la MAVC basal de los 84 ojos se sitúa en 66,17 (IC 95%, 62,9 – 69,5,  $p < 0,001$ ) letras ETDRS. La distribución no se ajusta a un patrón de normalidad. Presenta una mediana de 70 (59-77) letras (Ilustración 21).





**Ilustración 21: MAVC basal ojos tratados**

La distribución del Grado de RD según la Escala Internacional de gravedad de la RD, en la muestra de 84 ojos, es la siguiente: 10,7% presentaban RDNP Leve; 46,4% presentaban RDNP Moderada; un 35,7% presentaban RDNP Severa; por último, un 7,1% presentaban RDP.



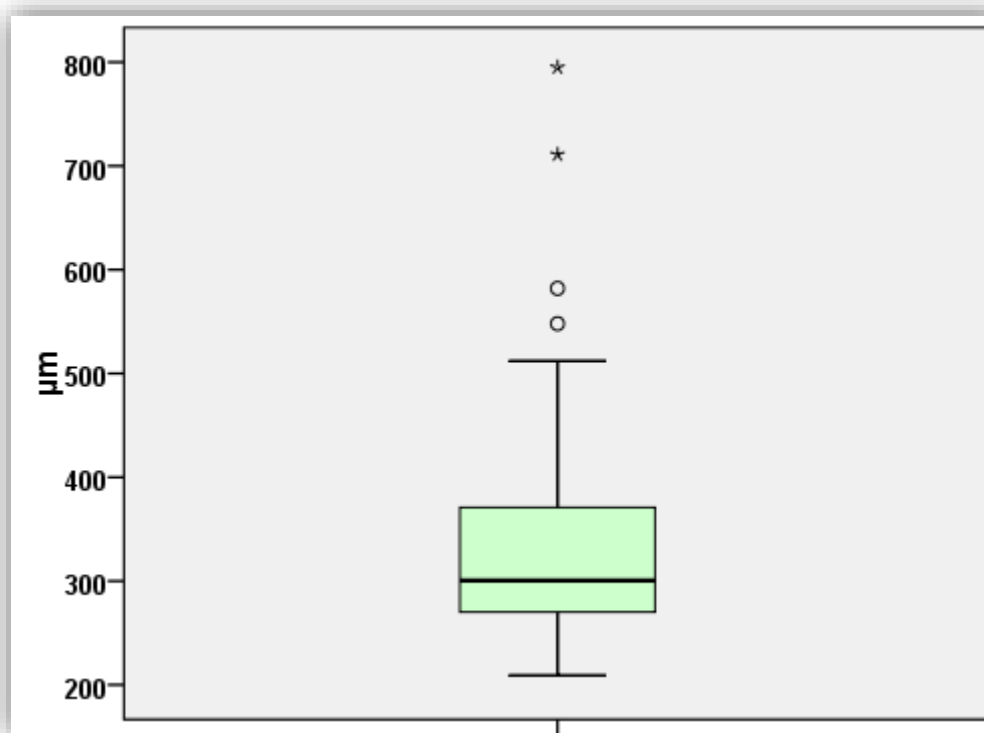
**Ilustración 22: Grado de retinopatía basal ojos tratados**

Del total de 84 ojos, 37 (44%) presentaban algún grado de catarata que a juicio del médico no disminuía en más de 1 línea de visión la agudeza visual del paciente y que etiquetamos como grado

1. 16 ojos (19%) presentaban algún grado de catarata que disminuía en más de 1 línea la agudeza visual, pero que no se consideraba quirúrgica, que etiquetamos como grado 2. 16 de los pacientes eran pseudofáquicos en el momento de la inclusión en el estudio. 2 ojos presentaban opacidad de cápsula posterior leve(OCP1) y 1 ojo presentaba opacidad de cápsula posterior moderada(OCP2). 6 ojos fueron intervenidos mediante facoemulsificación e inserción de LIO, sin presentar complicaciones, durante el periodo de seguimiento.

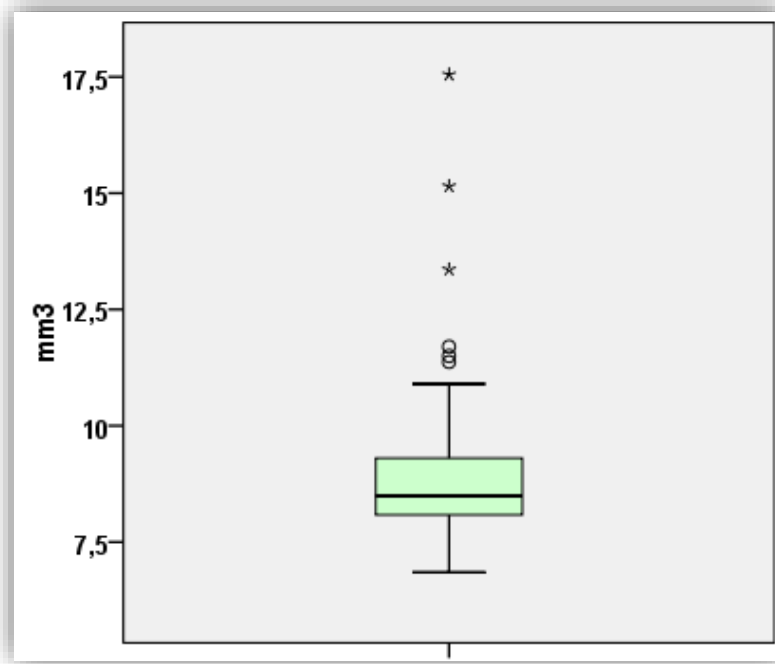
La media de la presión intraocular en la exploración basal de los 84 ojos del estudio fue de  $16,45 \pm 2,83$  mm. Hg. Los valores de PIO no se ajustaban a una distribución normal. Presentaba una mediana en 16(15-18) mm. Hg.

La media del GSC basal de los 84 ojos se sitúa en 333,7 (IC 95%, 312,3 – 355,06,  $p < 0,001$ )  $\mu\text{m}$ . Esto supone un 145% sobre la media de la normalidad de la base Normativa de Topcon. La distribución no se ajusta a un patrón de normalidad. Presenta una mediana de 300,5(270-371)  $\mu\text{m}$ .



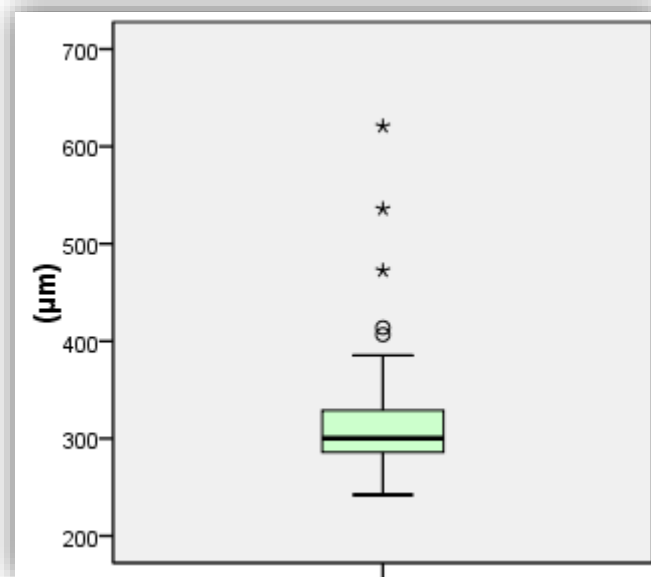
**Ilustración 23: Grosor del subcampo foveal central(GSC) basal ojos tratados**

La media del VM basal de los 84 ojos se sitúa en 8,98(IC 95%, 8,6 – 9,3,  $p < 0,001$ )  $\text{mm}^3$ . Esto supone un 120% sobre la media de la Normalidad de la Base Normativa de Topcon. La distribución no se ajusta a un patrón de normalidad. Presenta una mediana de 8,49 (8,09-9,30)  $\text{mm}^3$ .



**Ilustración 24: Volumen macular (VM) basal ojos tratados**

La media del Grosor Medio (GM) macular basal de los 84 ojos tratados fue de  $316,6 \pm 57,2 \mu\text{m}$ . Los valores no presentan una distribución normal. Su mediana fue de  $300,3(286-329) \mu\text{m}$ .



**Ilustración 25: Grosor medio macular (GM) basal ojos tratados**

Consideramos que presentaban edema macular central aquellos ojos cuyo GSC se encontraba por encima del límite superior del rango de normalidad del 95% de la base normativa de nuestro OCT. Aplicando este criterio, el 72,6% de los ojos presentaban edema macular central

Definimos la presencia de perfil foveolar conservado, cuando se cumplía la condición de que el GSC fuera menor que el GM. Tal condición la cumplían el 48,8 % de los ojos. presentaban EMCS, definido por los criterios clínicos, el 77,4% % de los casos

Encontramos la presencia de desprendimiento de la retina neurosensorial subfoveal en 4 ojos, lo que representa el 4,8% de los casos y de fibrosis premacular asociada en 3 ojos, es decir, el 3,6% de los casos, aunque dada la buena MAVC y el perfil foveolar, no se encontrara aconsejado indicar tratamiento quirúrgico.

### 3.6 Tratamientos previos

De los 84 ojos de la muestra, el 57,1% se consideran naïve, es decir, no había recibido ningún tratamiento previo para su EMD. Los ojos que habían recibido algún tratamiento previo, se incluyeron en el estudio si no habían sido tratados en los 3 meses previos En laTabla 24 se relacionan los tratamientos previos recibidos

**Tabla 24: Tratamientos previos recibidos(n=84)**

Tratamientos previos	
• Sin tratamiento	48 (57,1%)
• Con tratamiento:	36 (42,97%)
• AAG	23 (27,47%)
• Láser focal	7 (8,3%)
• Láser focal + AAG	4 (4,8%)
• PRFC	1 (1,2%)
• AAG + OZURDEX	1 (1,2%)

### 3.7 Tiempo de espera de inicio de tratamiento

Los pacientes esperaron una media de  $26,95 \pm 44,1$  días hasta la fecha de la primera dosis de tratamiento. La mediana de días de espera fue de 15 (7-35) días

El tiempo transcurrido desde el inicio del screening hasta la administración de la primera dosis, en los pacientes tratados, que provenían de la consulta de screening, presentaba una mediana de 55,5 (40-84) días

### 3.8 Resultados

#### 3.8.1 Resultados funcionales. Evolución de la agudeza visual

##### 3.8.1.1 Comparación MAVC a los 12 meses con la basal

Tomamos como MAVC basal la de la primera exploración y como MAVC 12 meses, la de la visita más cercana al periodo del año, admitiendo un decalaje máximo de  $\pm 2$  meses.

La comparación de los datos pareados de la MAVC de los 51 pacientes con 12 meses de seguimiento, nos indica que se produjo una mejoría significativa de la agudeza visual. Las ganancias no siguen una distribución normal (Test de K-S:  $p < 0,001$ ). Aplicando la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon, obtenemos un estadístico significativo, con una  $p < 0,001$ .

Queríamos saber la magnitud de este efecto, por lo que analizamos la diferencia de las medias mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas. En estos 51 ojos, la diferencia de las medias, basal (67,51), y de los 12 meses (73,22) esto es, la media de letras ETDRS ganadas en 1 año, es de: +5,71 (IC 95%: 2,88 - 8,54,  $p < 0,001$ ) letras ETDRS

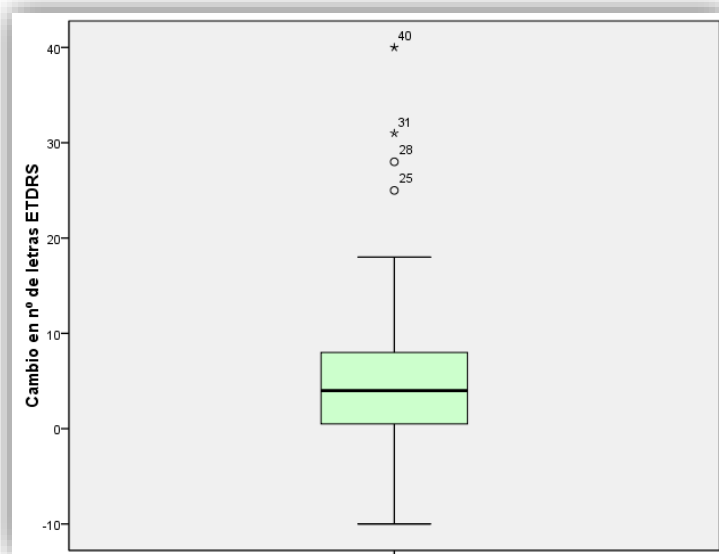


Ilustración 26: Diferencia MAVC 12m - Basal

##### 3.8.1.2 Comparación MAVC a los 6 meses con la basal

Nos interesaba también conocer si a los 6 meses ya la diferencia de MAVC era significativa, en este caso, en los 79 pacientes de los que tenemos seguimiento de 6 meses

La comparación de los datos pareados de la MAVC de los 79 pacientes con 6 meses de seguimiento, nos indica que también se produjo una mejoría significativa de la agudeza visual ya a los 6 meses de seguimiento. Las ganancias tampoco siguen una distribución normal (Test de K-S:  $p=0,045$ ). Aplicando la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon, obtenemos un estadístico significativo, con una  $p<0,001$ .

Queríamos saber la magnitud de este efecto, por lo que analizamos la diferencia de las medias mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas. La diferencia de las medias, de estos 79 ojos, basal (65,89) y de los 6 meses (71,56) esto es, la media de letras ETDRS ganadas en 6 meses, es de: +5,67 (IC 95%: 3,63–7,71,  $p<0,001$ ) letras ETDRS.

Como vemos, casi toda la ganancia se produce ya en el periodo de los 6 primeros meses.

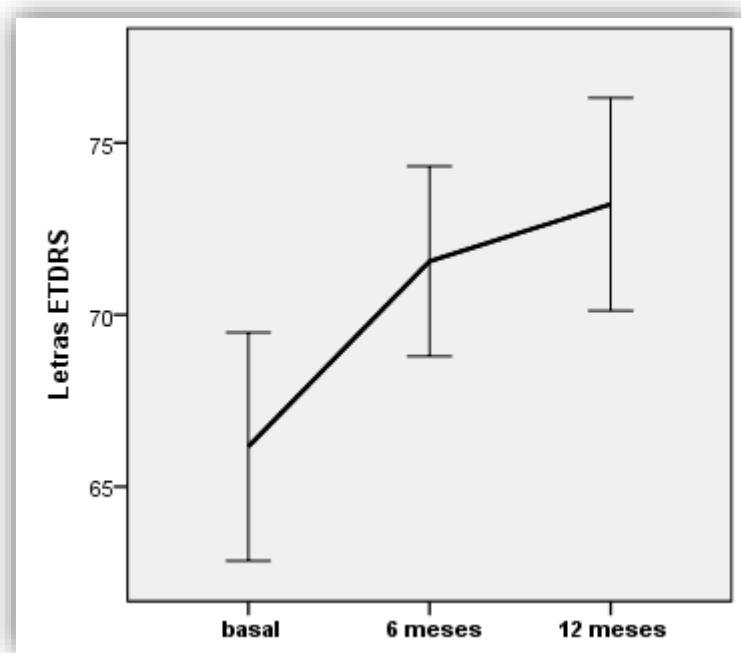


Ilustración 27: Medias de MAVC. IC 95%

### 3.8.1.3 Comparación de MAVC a los 12 meses, agrupados en categorías

Vamos a analizar de otra forma las agudezas visuales del grupo de los 51 pacientes que tenemos seguimiento a 1 año. Presentamos el porcentaje de pacientes que mejoran o empeoran un número determinado de letras ETDRS

El porcentaje de pacientes, que a los 12 meses mejoran o empeoran, estratificado por número de letras, se expresa en la Tabla 25.

Podemos destacar que un 11,8 % empeoran más de 5 letras, esto es, más de 1 línea de optotipos ETDRS al cabo del año, a pesar del tratamiento. Por otra parte, aproximadamente un 45% mejoran 1 línea y aproximadamente, un 20 % mejoran más de 3 líneas de visión al cabo del año.

**Tabla 25: Porcentaje de pacientes que mejoran o empeoran**

	Empeoran	Mejoran
Más de 5 letras	11,8%	45,1%
Más de 10 letras	2%	21,6%
Más de 15 letras	0%	19,6%

Los porcentajes de pacientes que se encuentran por encima de los umbrales de 35, 60 y 70 letras a los 12 meses se expresan en la Tabla 26. Realizamos un test de McNemar con los porcentajes basales y al año, de cada umbral, cuyos resultados se expresan al margen de la misma Tabla 26.

**Tabla 26: Porcentaje de pacientes que cruzan un umbral significativo clínicamente**

	Basal	12 meses	p del test de McNemar
$\square \geq 35$ letras	96,1%	100%	.p=0,500
$\square \geq 60$ letras	72,5%	86,3%	.p=0,039
$\square \geq 70$ letras	56,9%	68,6%	.p=0,070
$\geq 80$ letras	23,5%	35,3%	.p=0,146

Como vemos, existe diferencia significativa en el porcentaje de ojos que atraviesan el umbral de 60 letras a los 12 meses.

### 3.8.1.4 Análisis de posibles predictores de cambio de la MAVC al año

Investigamos, a continuación, la posible relación de determinadas variables con la mejoría de la MAVC a los 12 meses, como predictoras de mejoría.

#### MAVC al año - Sexo

Comprobamos que la diferencia de MAVC no se distribuía de una forma normal, tanto en hombres (test de K-S,  $p=0,033$ ) como en mujeres (aplicamos el test de Shapiro - Wilk por el tamaño de la muestra,  $p=0,025$ ). Tampoco se cumplía la condición de igualdad de varianzas (test de Levene,  $p=0,018$ ), por lo que aplicamos el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney, no encontrando diferencias estadísticamente significativas para la diferencia Hombres /mujeres ( $p=0,095$ )

#### MAVC al año - Edad

Queríamos saber si la edad del paciente tiene relación con la mejoría de MAVC a los 12 meses (Ilustración 28) Como habíamos visto, la distribución de mejorías de MAVC no se ajustaba a la normalidad (Test K-S,  $p<0,0001$ ), aunque la distribución de la edad sí (test K-S,  $p=0,2$ ).

Aplicando la prueba no paramétrica de correlación Rho de Spearman, no encontramos una correlación significativa (Coeficiente de correlación:  $0,066$ ;  $p=0,647$ ) Tampoco encontramos un coeficiente de regresión B significativo  $0,144$  (IC 95%,  $-0,116-0,403$ ,  $p=0,271$ )

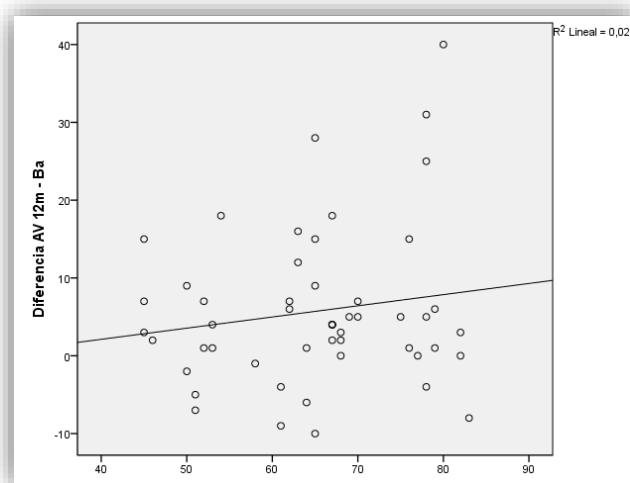


Ilustración 28: Cambio de MAVC al año vs. Edad



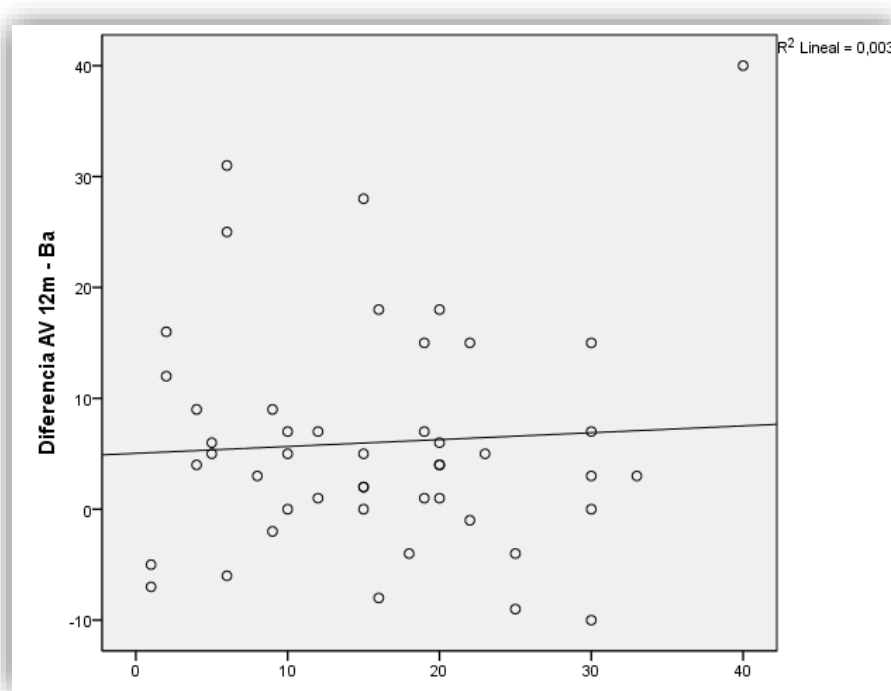
**MAVC al año - Tiempo de evolución de la DM**

Indagamos si el tiempo de evolución de la DM se relacionaba con la mejoría de MAVC al año en nuestra muestra (Ilustración 29).

Como habíamos visto, la distribución de mejorías de MAVC no se ajustaba a la normalidad (Test K-S,  $p < 0,001$ ), aunque la distribución del tiempo de evolución de la DM sí (test K-S,  $p = 0,2$ ).

Aplicando la prueba no paramétrica de correlación Rho de Spearman, no encontramos una correlación significativa (Coeficiente de correlación: 0,067;  $p = 0,655$ )

Tampoco encontramos un coeficiente de regresión B significativo 0,062 (IC 95%, -0,264-0,388,  $p = 0,704$ )



**Ilustración 29: Cambio de MAVC al año vs. Tiempo de evolución de la DM**

### MAVC al año - Grado de retinopatía

Analizamos la influencia del grado de RD en la mejoría de la MAVC al año (Ilustración 30).

Comprobamos que la distribución de la mejorías de MAVC al año se ajustaba a la normalidad en todos los grados de retinopatía mediante el test de S-W.: leve,  $p=0,141$ ; moderada,  $p=0,311$ ; severa,  $p=0,026$ ; proliferante,  $p=0,948$ .

Realizamos una prueba de análisis de la varianza (ANOVA) de un factor, al comprobar la homogeneidad de las mismas (test de Levene,  $p=0,119$ ), obteniendo una significación de la variabilidad intergrupal con una  $p= 0,015$ . También por la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis encontramos diferencia significativa ( $p= 0,035$ )

Al existir una ordenación “a priori” de nuestras poblaciones (Ilustración 31), aplicamos la prueba no paramétrica de Jonckheere-Terpstra comprobando que la diferencia seguía una tendencia ( $p=0,006$ )

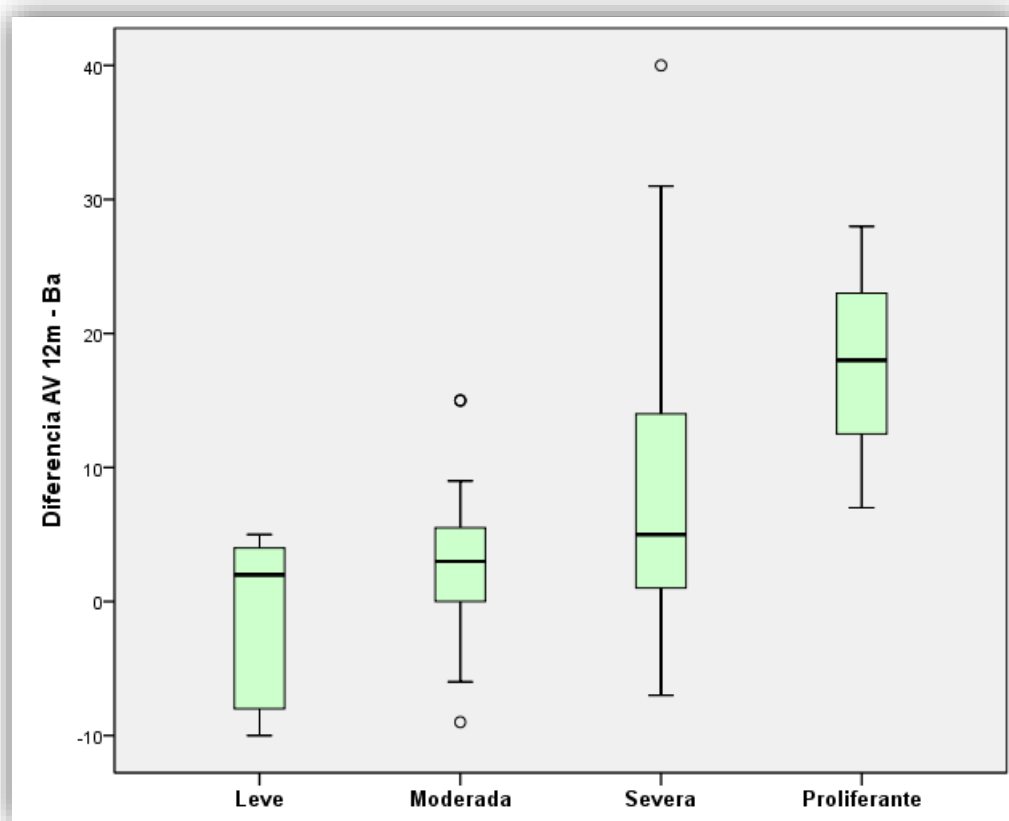
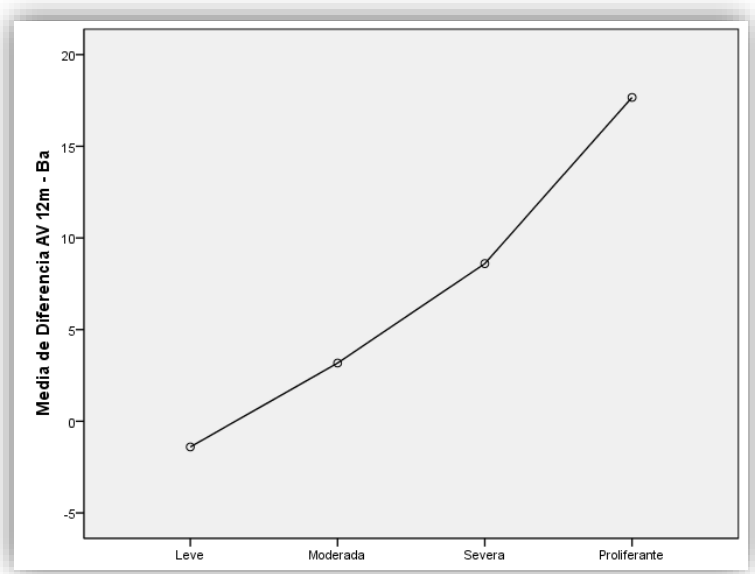


Ilustración 30: Cambio de MAVC al año vs. Grado de retinopatía

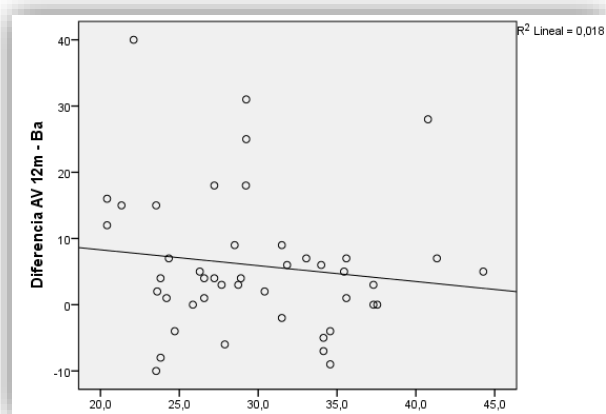


**Ilustración 31: Cambio de MAVC al año vs. Grado de retinopatía**

### MAVC al año - Índice de masa corporal

Queríamos saber si en nuestra muestra, la obesidad influía en la mejoría de agudeza visual al año (Ilustración 32). Como habíamos visto, la distribución de mejorías de MAVC no se ajustaba a la normalidad (Test K-S,  $p < 0,001$ ), aunque la distribución del IMC sí (test K-S,  $p = 0,176$ ).

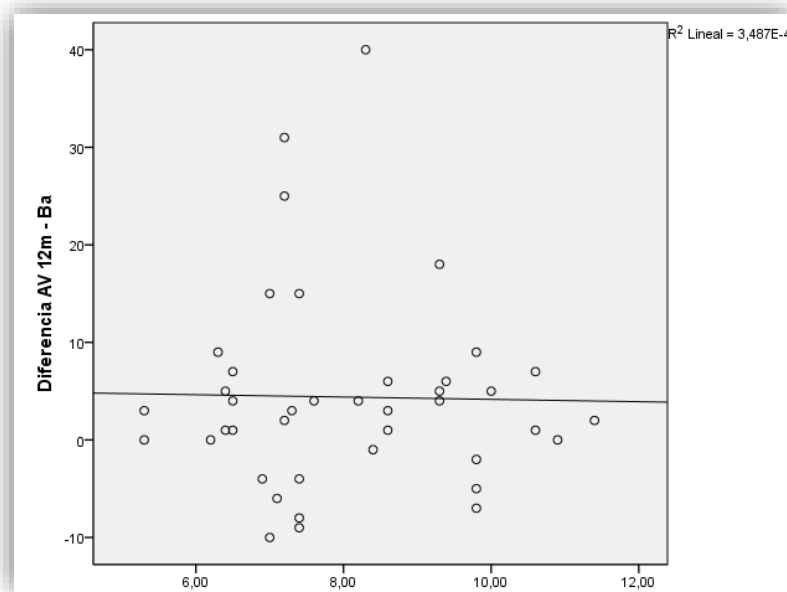
Aplicando la prueba no paramétrica de correlación Rho de Spear-man, no encontramos una correlación significativa (Coeficiente de correlación:  $-0,123$ ,  $p = 0,421$ ). Tampoco encontramos un coeficiente de regresión B significativo  $-0,240$  (IC 95%,  $-0,786 - 0,307$ ,  $p = 0,382$ )



**Ilustración 32: Cambio de MAVC al año vs. IMC (Kg/m<sup>2</sup>)**

### MAVC al año - Nivel de hemoglobina glicosilada basal

Analizamos en nuestra muestra la relación entre el nivel de Hb A1c basal y la mejoría de MAVC al año (Ilustración 33). Ninguna de las dos variables seguía una distribución normal. Para HbA1c, test de K-S,  $p=0,003$ . Aplicando la prueba no paramétrica de correlación Rho de Spearman, no encontramos una correlación significativa (Coeficiente de correlación: 0,20,  $p=0,903$ ). Tampoco encontramos un coeficiente de regresión B significativo -0,120 (IC 95%, -2,193 - 1,954,  $p=0,908$ )



**Ilustración 33: Cambio de MAVC al año vs. HbA1c Basal**

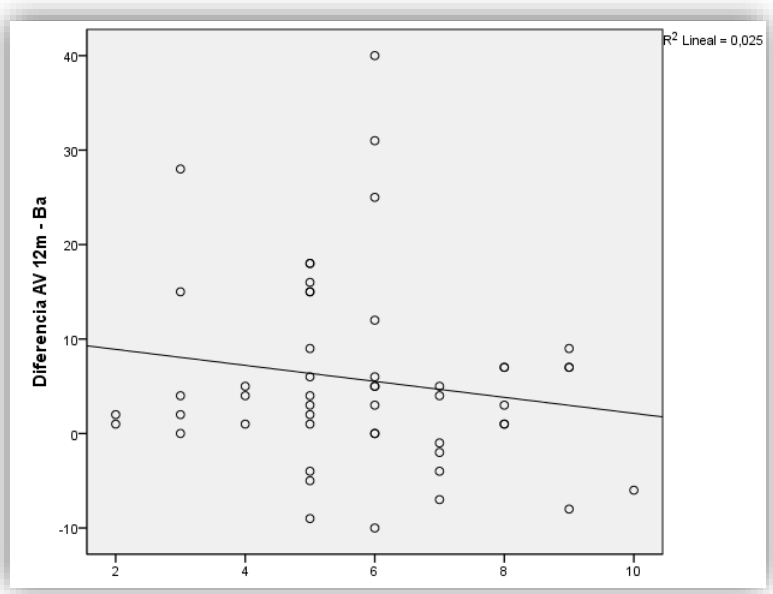
### MAVC al año - Número de inyecciones

Aunque no se tratase de un posible predictor, analizamos la relación del número de inyecciones administradas con la mejoría de la MAVC (Ilustración 34).

Ninguna de las dos variables seguía una distribución normal. Para número de inyecciones, test de K-S,  $p=0,011$ .

Aplicando la prueba no paramétrica de correlación Rho de Spearman, no encontramos una correlación significativa (Coeficiente de correlación: -0,112;  $p=0,434$ )

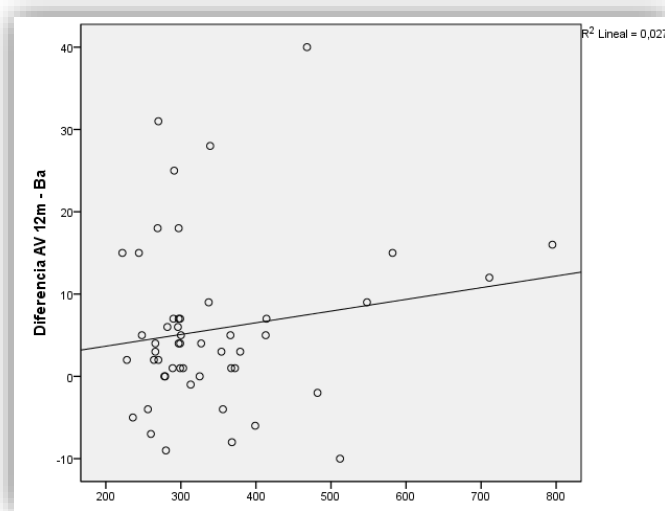
Tampoco encontramos un coeficiente de regresión B significativo -0,847 (IC 95%, -2,356-0,662,  $p=0,265$ ), aunque hay una cierta tendencia a que más inyecciones se han usado en aquellos que menos han mejorado.



**Ilustración 34: Cambio de MAVC año a año vs. Número de inyecciones en 12 meses**

**MAVC al año - GSC Basal**

Queríamos saber si había relación entre el GSC basal y la mejorías de MAVC (Ilustración 35). Ninguna de las dos variables seguía una distribución normal. Para GSC basal, test de K-S,  $p < 0,001$ . Aplicando la prueba no paramétrica de correlación Rho de Spearman, no encontramos una correlación significativa (Coeficiente de correlación: 0,069;  $p = 0,632$ ). Tampoco encontramos un coeficiente de regresión B significativo 0,14 (IC 95%, -0,10 - 0,039,  $p = 0,252$ )



**Ilustración 35: Cambio de MAVC al año vs. GSC Basal**

### MAVC al año - MAVC Basal

Investigamos si la mejoría de MAVC al año se relacionaba en nuestra muestra, con la MAVC basal (Ilustración 36). Ninguna de las dos variables seguía una distribución normal. Para AV basal, test de K-S,  $p=0,001$ .

Aplicando la prueba no paramétrica de correlación Rho de Spearman, encontramos una correlación significativa (Coeficiente de correlación:  $-0,599$ ,  $p<0,001$ ).

El coeficiente de regresión lineal B era significativo:  $-0,453$  (IC 95%,  $-0,588$ - $(-0,318)$ ,  $p<0,001$ ) con una  $R^2$  Lineal de  $0,482$ .

Esta fue la correlación, inversamente proporcional, más fuerte entre todas las variables estudiadas como predictor de mejoría de la MAVC, y el valor de la MAVC basal “explicaría” el 48,2 % del resultado de MAVC al año.

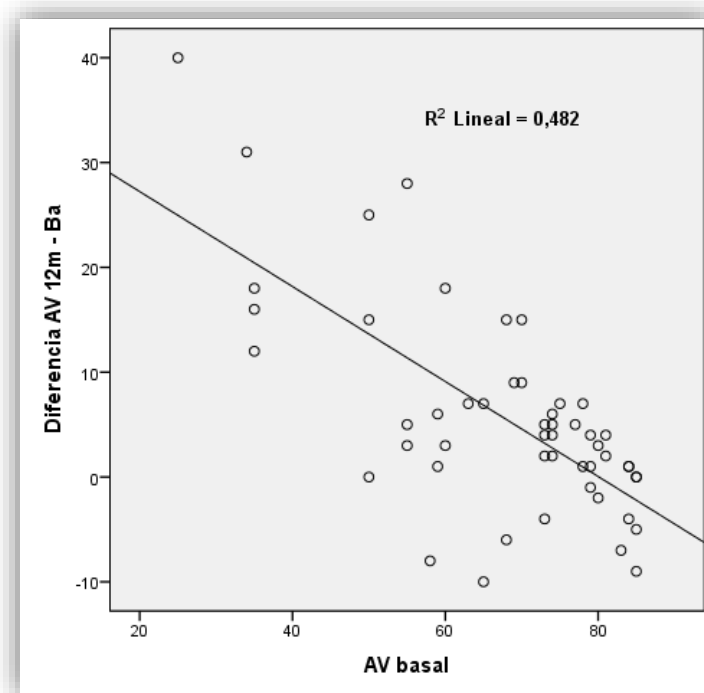


Ilustración 36: Cambio de MAVC al año vs. MAVC Basal

### MAVC al año – MAVC Basal estratificada

Si analizamos la mejoría de MAVC, estratificando la AV inicial en 4 grupos, también comprobamos una diferencia intergrupala significativa (Ilustración 37)

Primero comprobamos que la distribución de los cambios de MAVC al año se ajustaba a la normalidad en todos los subgrupos de AV con número suficiente de pacientes para aplicar las pruebas de normalidad, con los resultados siguientes en cada grupo en el test de S-W.: (35-55 letras),  $p=0,604$ ; (55-70 letras),  $p=0,632$ ; ( $>70$  letras),  $p=0,640$ .

Realizamos una prueba de análisis de la varianza (ANOVA) de un factor, al comprobar la homogeneidad de las mismas (test de Levene,  $p=0,149$ ), obteniendo una significación de la variabilidad intergrupar con una  $p<0,001$ .

También por la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis encontramos diferencia significativa ( $p=0,003$ )

Al existir una ordenación a “priori” de nuestros grupos (Ilustración 38), aplicamos la prueba no paramétrica de Jonckheere-Terpstra comprobando que la diferencia seguía una tendencia ( $p<0,001$ )

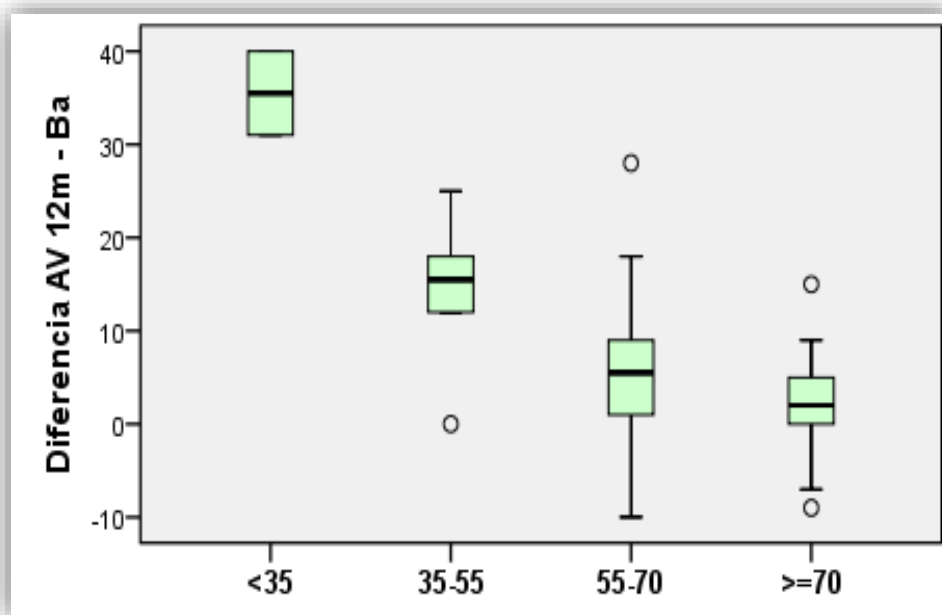
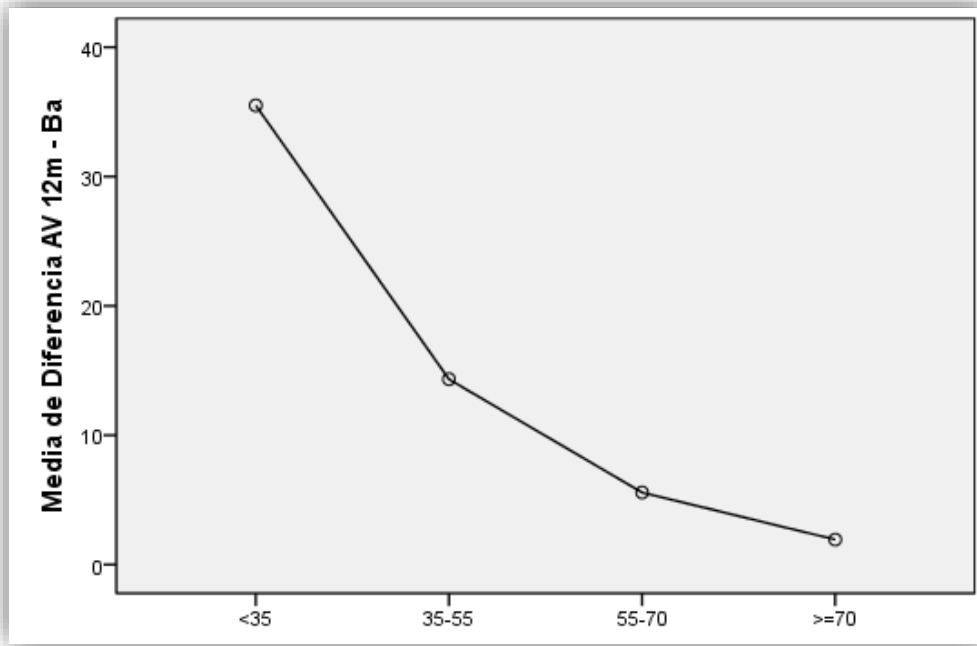


Ilustración 37: Cambio de MAVC al año vs. MAVC Basal estratificada



**Ilustración 38: Cambio de MAVC al año vs. MAVC Basal estratificada**



### 3.8.2 RESULTADOS ANATÓMICOS EVOLUCIÓN DEL GSC Y DEL VM

#### 3.8.2.1 Comparación de GSC a los 12 meses con la basal

Tomamos como GSC basal el de la primera exploración y como GSC a los 12 meses, el de la visita más cercana al periodo del año, admitiendo un decalaje máximo de  $\pm 2$  meses (Ilustración 39).

La comparación de los datos pareados del GSC de los 51 pacientes con 12 meses de seguimiento, nos indica que se produjo una disminución significativa del grosor retiniano del subcampo central. La disminución del GSC no siguen una distribución normal (Test de K-S:  $p < 0,001$ ) Aplicando la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon, obtenemos un estadístico significativo, con una  $p < 0,001$ .

Queríamos saber la magnitud de este efecto, por lo que analizamos la diferencia de las medias mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas. En estos 51 pacientes, la diferencia de las medias, basal (343,18), y de los 12 meses (279,33) esto es, la media de disminución en  $\mu\text{m}$  del GSC en un año, es de: -63,8 (IC 95%: -92,65 – (-35,03,  $p < 0,001$ )  $\mu\text{m}$ .

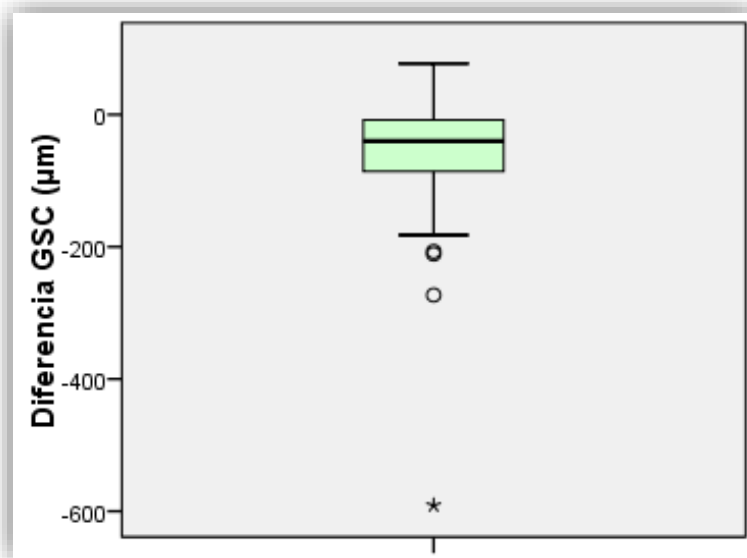
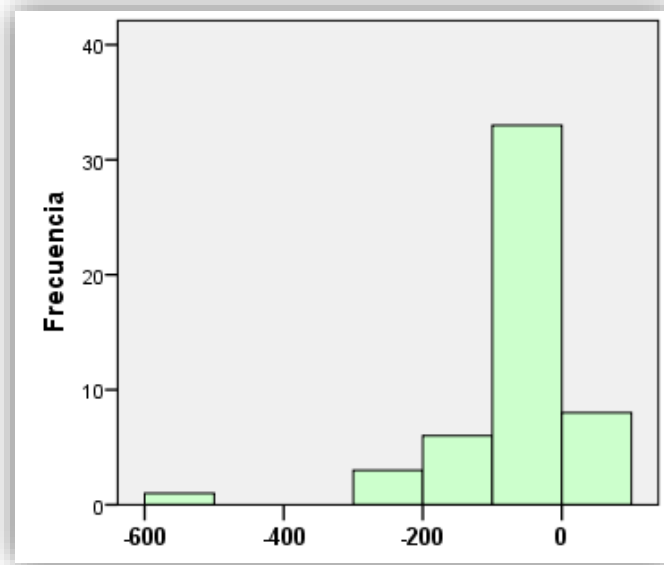


Ilustración 39: Diferencia GSC al año- Basal

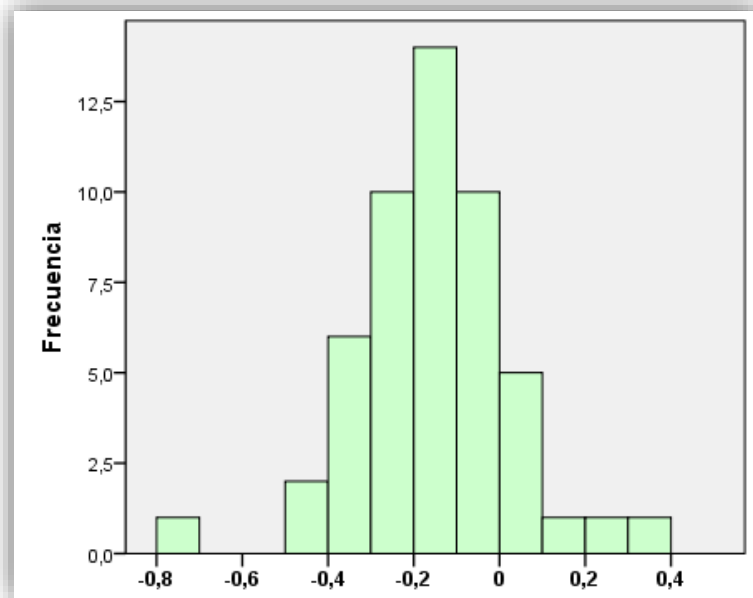
#### 3.8.2.2 Comparación GSC relativa a los 12 meses con la basal

Dado que los valores absolutos de grosores retinianos pueden variar entre distintos sistemas de OCT, quisimos estandarizar la medida y calculamos las diferencias en valor relativo a la GSC inicial (GSC

12 m – GSC basal)  $\div$  GSC basal. Esta transformación (Ilustración 40 e Ilustración 41), normalizó la distribución de las diferencias de GSC al año (test K-S,  $p = 0,2$ ).



**Ilustración 40: Distribución de diferencias absolutas de GSC al año**



**Ilustración 41: Distribución de diferencias relativas (tanto por uno) de GSC al año**

Este valor, la disminución del GSC relativa, ya sí sigue una distribución normal (Test de K-S:  $p = 0,2$ ) Aplicando la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon, obtenemos un estadístico significativo, con una  $p < 0,001$ .

Para saber la magnitud del efecto, analizamos la distribución de esta variable mediante la prueba t de Student para una muestra. En estos 51 pacientes, la disminución relativa del GSC al año referido al GSC basal, fue de: -14,39% (IC 95%, -19,58-(-9,20),  $p < 0,001$ ) %

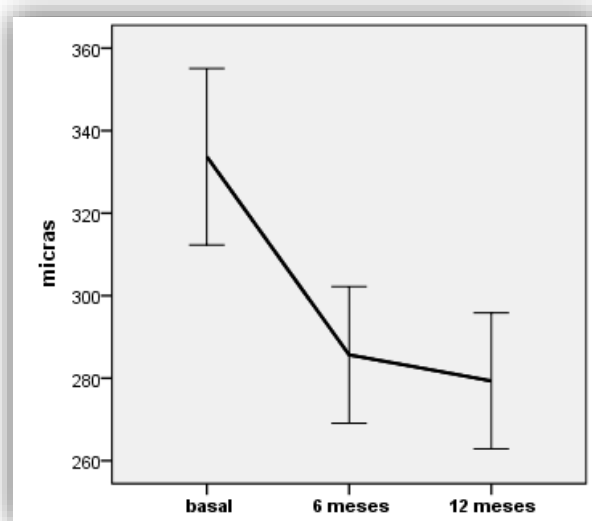
### 3.8.2.3 Comparación de GSC a los 6 meses con la basal

Nos interesaba también conocer si a los 6 meses ya la diferencia de GSC era significativa, en este caso, en los 79 pacientes de los que tenemos seguimiento de 6 meses.

La comparación de los datos pareados del GSC de los 79 pacientes con 6 meses de seguimiento, nos indica que también se produjo una mejoría significativa del GSC ya a los 6 meses de seguimiento. Las disminuciones tampoco siguen una distribución normal (Test de K-S:  $p < 0,001$ ). Aplicando la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon, obtenemos un estadístico significativo, con una  $p < 0,001$ .

**Para conocer la magnitud de este efecto, analizamos la diferencia de las medias mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas. La diferencia de las medias, de estos 79 ojos, basal (331,57) y de los 6 meses (285,65) esto es, la media de cambio del GSC en 6 meses, es de: -45,9 (IC 95%: -67,8 - (-24),  $p < 0,001$ )  $\mu\text{m}$ . Como vemos, gran parte de la disminución del GSC se produce en los primeros 6 meses de tratamiento (véase**

**Ilustración 42: Medias de GSC. IC 95%**



**Ilustración 42: Medias de GSC. IC 95%**

### 3.8.2.4 Comparación GSC relativa a los 6 meses con la basal

Realizamos una transformación homóloga a la realizada con el cambio de GSC, para estandarizar la medida, con la variable de cambio de GSC a los 6 meses, en los 79 ojos de los que tenemos datos de los 6 meses. Esta transformación, no consiguió la normalización de la distribución, aunque el efecto fue significativo aplicando la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon,  $p < 0,001$ .

Esto nos indica que la disminución relativa del GSC fue ya significativa a los 6 meses, aunque de una manera más dispar entre pacientes, que al año.

Para saber la magnitud del efecto, analizamos la distribución de esta variable mediante la prueba t de Student para una muestra. En estos 79 ojos, la disminución relativa del GSC a los 6 meses, referido al GSC basal, fue de:  $-10,43\%$  (IC 95%:  $-5,4 - (-15,5)$ ,  $p < 0,001$ ) %

### 3.8.2.5 Comparación VM a los 12 meses con el basal

Como valor de cambio generalizado, no solo central, del grosor macular, podemos analizar el volumen macular (VM) o el grosor medio (obtenible al dividir el volumen por el área considerada). Nosotros elegimos el VM, por ser un dato que aparece más comúnmente en distintos aparatos de OCT, aunque tenemos que tener la precaución de no hacerlo equiparable directamente con el conocido como volumen del cubo macular, que no corresponde a un círculo ETDRS de 6mm de diámetro (área de  $28,274 \text{ mm}^2$ ) sino a un cuadrilátero de  $6 \times 6 \text{ mm}$  (área de  $36 \text{ mm}^2$ )

Tomamos como VM basal el de la primera exploración y como VM a los 12 meses, el de la visita más cercana al periodo del año, admitiendo un decalaje máximo de  $\pm 2$  meses.

La comparación de los datos pareados del VM de los 51 pacientes con 12 meses de seguimiento, nos indica que se produjo una disminución significativa del VM. La disminución del VM no siguen una distribución normal (Test de K-S:  $p < 0,001$ ) Aplicando la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon, obtenemos un estadístico significativo, con una  $p < 0,001$ .

Para saber la magnitud de la disminución analizamos la diferencia de las medias mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas. En estos 51 pacientes, la diferencia de las medias, basal ( $9,06 \text{ mm}^3$ ), y de los 12 meses ( $8,16 \text{ mm}^3$ ), esto es, la media de disminución del VM en un año, es de:  $-0,9$  (IC 95%:  $-1,36 - (-0,43)$ ,  $p < 0,001$ )  $\text{mm}^3$ .

### 3.8.2.6 Comparación VM a los 6 meses con el basal

Nos interesaba también conocer si a los 6 meses ya la diferencia de edema macular generalizado, esto es, el VM era significativa, en este caso, en los 79 pacientes de los que tenemos seguimiento de 6 meses.

La comparación de los datos pareados del VM de los 79 pacientes con 6 meses de seguimiento, nos indica que también se produjo una mejoría significativa del VM ya a los 6 meses. Las disminuciones tampoco siguen una distribución normal (Test de K-S:  $p < 0,001$ ). Aplicando la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon, obtenemos un estadístico significativo, con una  $p < 0,001$ .

Para conocer la magnitud de esta disminución generalizada del VM, analizamos la diferencia de las medias mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas. La diferencia de las medias, de estos 79 ojos, basal ( $8,18 \text{ mm}^3$ ) y de los 6 meses ( $8,92 \text{ mm}^3$ ), esto es, la media de cambio del VM en 6 meses, es de:  $-0,73$  (IC 95%:  $-1,05 - (-0,42)$ ),  $p < 0,001$   $\text{mm}^3$

Como vemos, gran parte de la disminución, también del cambio generalizado, se produce en los primeros 6 meses de tratamiento. Véase Ilustración 43

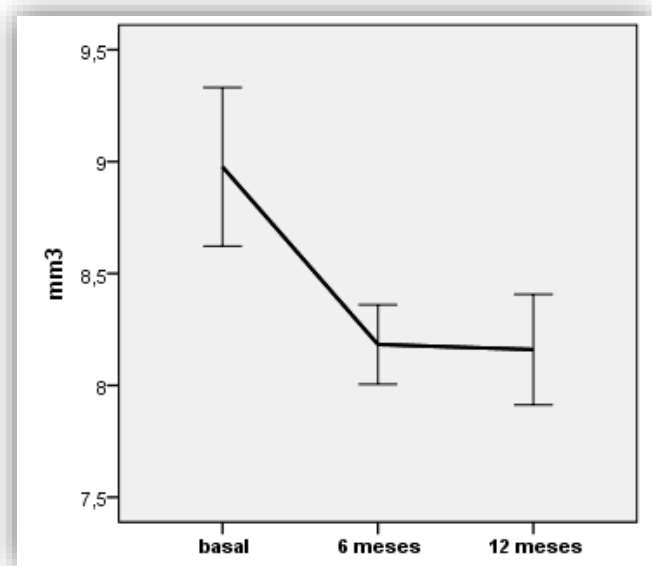


Ilustración 43: Medias de VM. IC 95 %

### 3.8.2.7 Comparación cambio de VM relativo a los 6 meses con el basal

En un intento de estandarizar los resultados, ante el uso de posibles distintos aparatos de OCT, relativizamos también el cambio de VM a los 6 meses, con respecto al VM inicial,

Dado que los valores absolutos de grosores retinianos pueden variar entre distintos sistemas de OCT, quisimos estandarizar la medida y calculamos las diferencias en valor relativo al VM inicial ( $VM_{6m} - VM_{basal}$ )  $\div$  VM basal. Esta transformación, no normalizó la distribución de las diferencias de VM a los 6 meses (test K-S,  $p < 0,001$ ).

Aplicando a esta variable (cambio de VM relativo a los 6 meses), la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon, obtuvimos un estadístico significativo, con una  $p < 0,001$ .

Para saber la magnitud del efecto, analizamos la distribución de esta variable mediante la prueba t de Student para una muestra. En estos 79 pacientes, la disminución relativa del VM a los 6 meses, referido al VM basal, fue de:  $-6,8$  (IC95%:  $-9,1$ - $(-4,55)$ ,  $p < 0,001$ ) %

### 3.8.2.8 Comparación VM relativo a los 12 meses con el basal

Realizando una transformación homóloga a la realizada con el VM a los 6 meses, obtenemos una variable relativa y de la disminución generalizada del edema macular al año. Su distribución no se había normalizado ( $p = 0,10$ )

Aplicamos a este cambio relativo de VM al año la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon y obtuvimos un estadístico significativo, con una  $p < 0,001$ .

Para saber la magnitud del efecto, analizamos la distribución de esta variable mediante la prueba t de Student para una muestra. En estos 51 pacientes, la disminución relativa del VM al año, referido al VM basal, fue de:  $-7,99\%$  (IC95%,  $-11,31$ - $(-4,68)$ ,  $p < 0,001$ ) %

### 3.8.2.9 Análisis de posibles predictores de cambio del GSC al año

Analizamos la posible relación de las mismas variables específicas estudiadas para el cambio de MAVC a los 12 meses, para encontrar algún predictor de mejoría anatómica central, esto es, de disminución de GSC al año. No encontramos relación estadísticamente significativa con las variables sexo, edad, tiempo de evolución de la DM, grado de retinopatía, índice de masa corporal ni nivel de hemoglobina glicosilada basal. Sí encontramos relación con el GSC basal y MAVC basales

#### GSC al año - GSC Basal

Queríamos saber si había relación entre el GSC basal y el cambio de GSC al año (Ilustración 44).

Ninguna de las dos variables seguía una distribución normal. Para ambas, test de K-S,  $p < 0,001$ .

Aplicando la prueba no paramétrica de correlación Rho de Spear-man, encontramos una correlación significativa (Coeficiente de correlación:  $-0,703$ ,  $p < 0,001$ ). También encontramos un coeficiente de regresión B significativo  $-0,761$  (IC 95%,  $-0,63$  –  $(-0,89)$ ,  $p < 0,001$ ). Presentaba una  $R^2$  lineal de  $0,739$

Esta fue la correlación más fuerte entre todas las variables estudiadas como predictor de mejoría del GSC. El valor de la GSC basal “explicaría” el 73,9% del resultado de disminución del GSC al año.

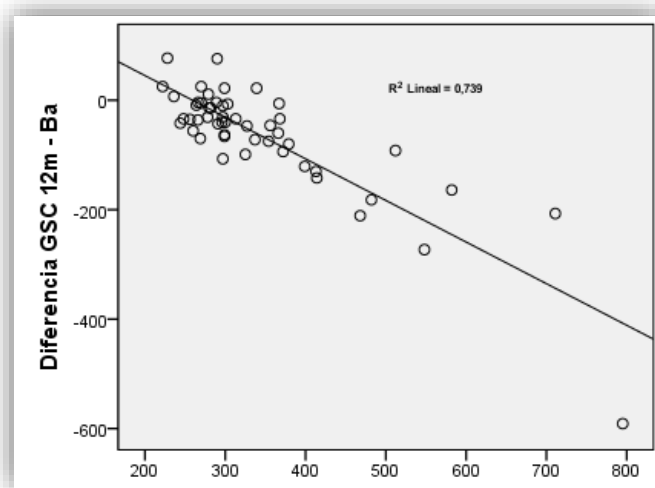


Ilustración 44: Cambio de GSC al año vs. GSC Basal

### GSC al año - MAVC Basal

Investigamos si la mejoría de GSC al año se relacionaba en nuestra muestra, con la MAVC basal (Ilustración 45).

Ninguna de las dos variables seguía una distribución normal. Para ambas, test de K-S,  $p=0,001$ .

Aplicando la prueba no paramétrica de correlación Rho de Spearman, encontramos una correlación significativa (Coeficiente de correlación: 0,468,  $p<0,001$ ).

El coeficiente de regresión lineal B era significativo:

3,22(IC 95%,1,56-4,8918),  $p<0,001$  con una  $R^2$  lineal de 0,236.

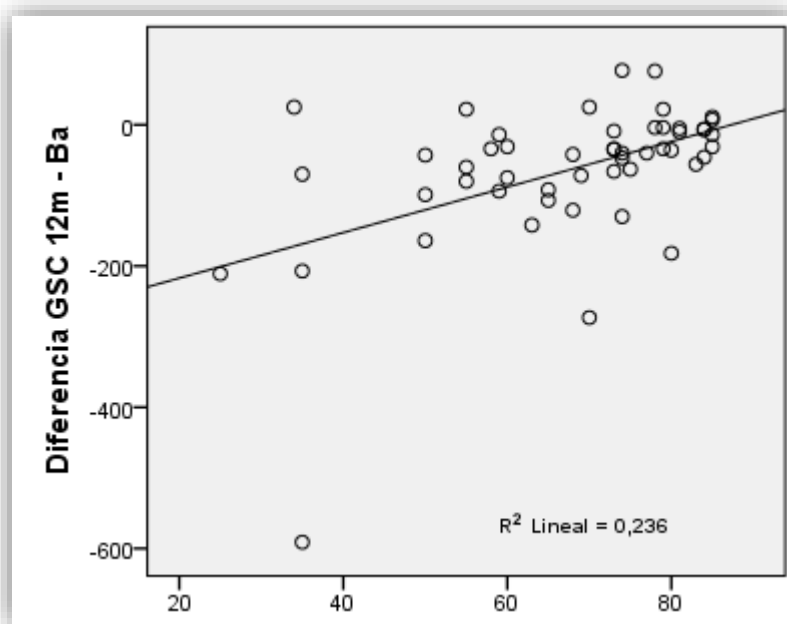


Ilustración 45: Cambio de GSC al año vs. MAVC Basal

### GSC al año – MAVC Basal estratificada

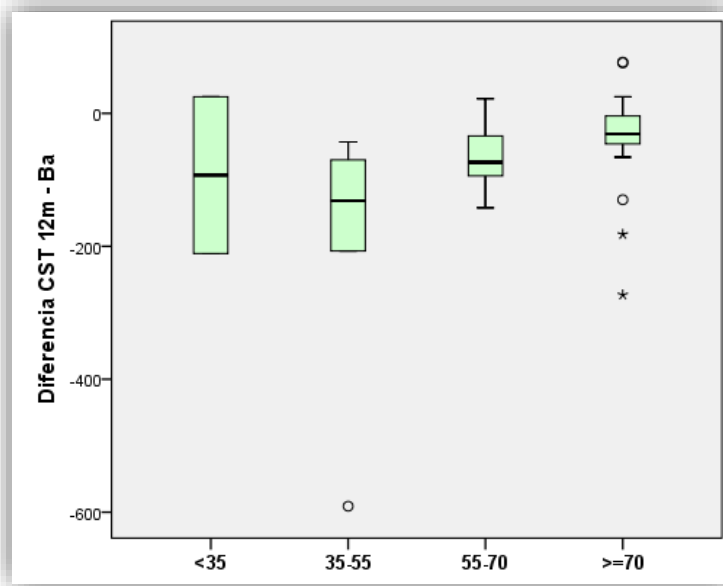
Si analizamos el cambio de GSC estratificando la MAVC inicial en 4 grupos, también comprobamos una diferencia intergrupala significativa (Ilustración 46)

Primero comprobamos si la distribución de los cambios de GSC al año se ajustaban a la normalidad en todos los subgrupos de AV con número suficiente de pacientes para aplicar las pruebas de normalidad, con los resultados siguientes en cada grupo en el test de S-W.: (35-55 letras),

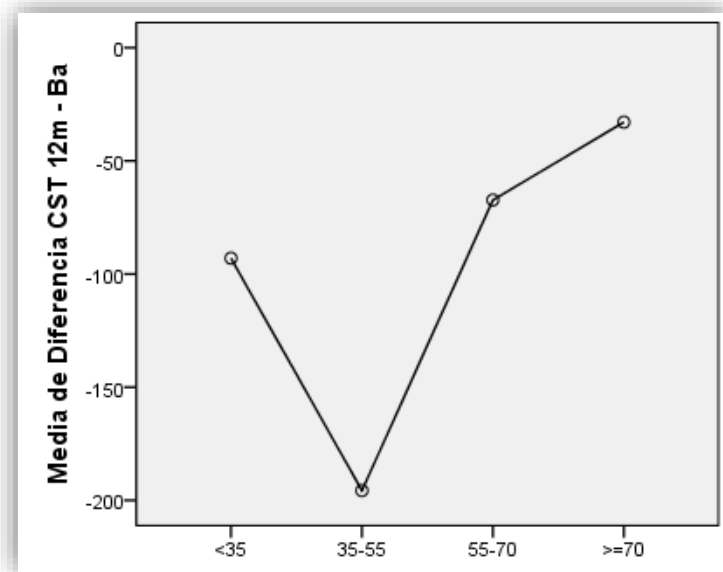


$p=0,027$ ; (55-70 letras),  $p=0,998$ ; ( $>70$  letras),  $p<0,001$ . Como vemos, no cumplían el criterio de normalidad. Tampoco cumplían el criterio de homogeneidad de las varianzas (test de Levene,  $p=0,005$ ) Por la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis encontramos diferencia significativa ( $p=0,005$ )

Al existir una ordenación a “priori” de nuestras poblaciones (Ilustración 47), aplicamos la prueba no paramétrica de Jonckheere-Terpstra comprobando que la diferencia seguía una tendencia ( $p<0,001$ )



**Ilustración 46: Cambio de GSC al año vs. MAVC Basal**



**Ilustración 47: Cambio GSC al año vs. MAVC Basal**

### 3.8.2.10 Análisis de posibles predictores de cambio de VM al año

Analizamos la posible relación de las mismas variables específicas estudiadas, para encontrar algún predictor de disminución generalizada del edema macular, esto es, del cambio del VM al año.

No encontramos relación estadísticamente significativa con las variables sexo, edad, tiempo de evolución de la DM, grado de retinopatía, índice de masa corporal, ni con el nivel de hemoglobina glicosilada basal

Sí encontramos relación con el GSC y MAVC basales

#### VM al año - GSC Basal

Queríamos saber si había relación entre el GSC basal y el cambio de VM al año (Ilustración 48).

Ninguna de las dos variables seguía una distribución normal (para ambas, test de K-S,  $p < 0,001$ ). Aplicando la prueba no paramétrica de correlación Rho de Spearman, encontramos una correlación significativa (Coeficiente de correlación:  $-0,554$ ,  $p < 0,001$ ). También encontramos un coeficiente de regresión B significativo  $-0,10$  (IC 95%,  $-0,007$  –  $-0,013$ ),  $p < 0,001$ , con una  $R^2$  lineal de  $0,496$ .

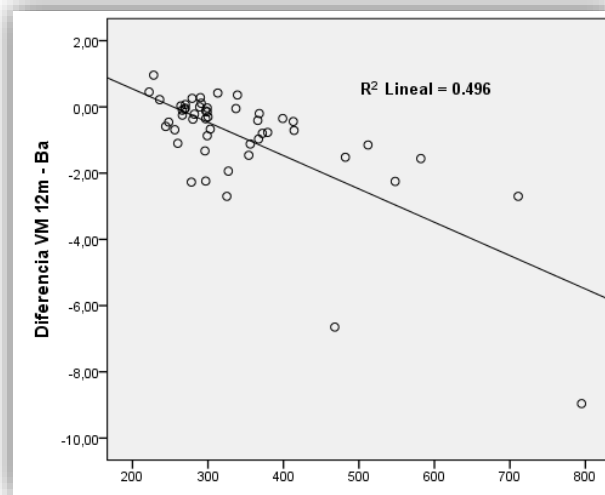


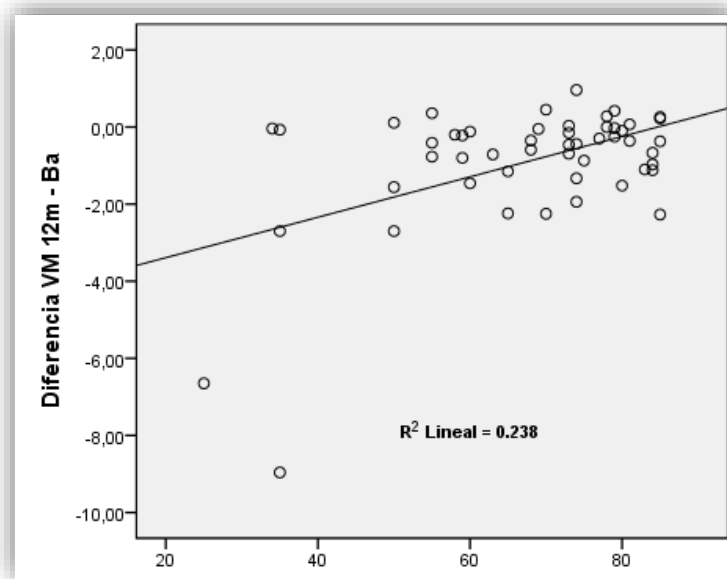
Ilustración 48: Cambio del VM al año vs. GSC Basal

#### VM al año - MAVC Basal

Investigamos si el cambio de VM a los 12 meses se relacionaba la MAVC basal (Ilustración 49).

Ninguna de las dos variables seguía una distribución normal. (test de K-S,  $p < 0,001$ ).

Aplicando la prueba no paramétrica de correlación Rho de Spearman, no encontramos una correlación significativa (Coeficiente de correlación: 0,202,  $p = 0,156$ ).



**Ilustración 49: Cambio de VM al año vs. MAVC Basal**

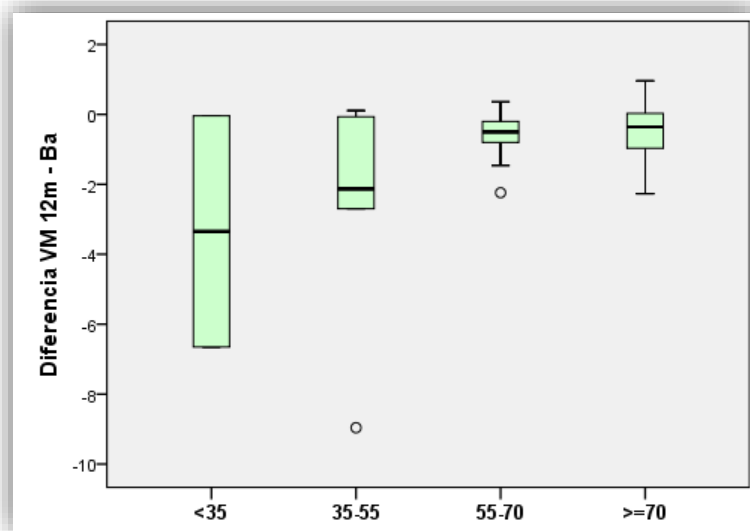
#### VM al año - AV Basal estratificada

Si analizamos el cambio del VM al año, frente a la MAVC, estratificando la AV inicial en 4 grupos, no encontramos una variabilidad intergrupar significativa (Ilustración 50).

Primero comprobamos que la distribución de los cambios de VM al año se ajustaba a la normalidad en todos los subgrupos de AV con número suficiente de pacientes para aplicar las pruebas de normalidad, con los resultados siguientes en el test de S-W.: (35-55 letras),  $p = 0,065$ ; (55-70 letras),  $p = 0,291$ ; (>70 letras),  $p = 0,181$ .

Realizamos una prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, al comprobar la no homogeneidad de las varianzas (test de Levene,  $p < 0,001$ ), obteniendo una significación de la variabilidad intergrupar con una  $p = 0,275$ .

Al existir una ordenación a “priori” de nuestras poblaciones, aplicamos la prueba no paramétrica de Jonckheere-Terpstra comprobando que las diferencias seguían una cierta tendencia, aunque no estadísticamente significativa ( $p=0,073$ )

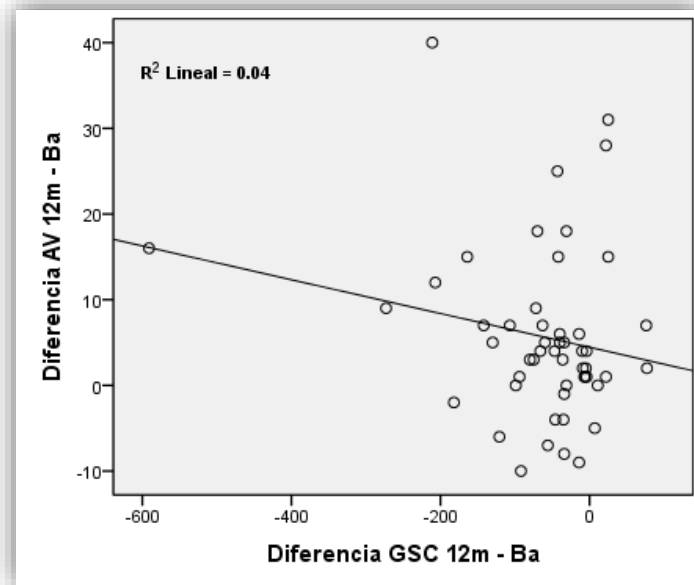


**Ilustración 50: Cambio de VM al año vs. MAVC Basal estratificada**

### 3.8.3 Relación mejorías anatómicas con mejoría funcional

Investigamos si existía relación entre el cambio de MAVC al año y el cambio de GSC al año (Ilustración 51). Ninguna de las dos variables seguía una distribución normal (para ambas, test de K-S,  $p<0,001$ ).

Aplicando la prueba no paramétrica de correlación Rho de Spearman, no encontramos una correlación significativa (Coeficiente de correlación:  $-0,146$ ,  $p=0,307$ ). Tampoco encontramos un coeficiente de regresión B significativo  $-0,20$  (IC 95%,  $-0,047 - 0,008$ ,  $p=0,158$ ), con una  $R^2$  lineal de  $0,04$ .



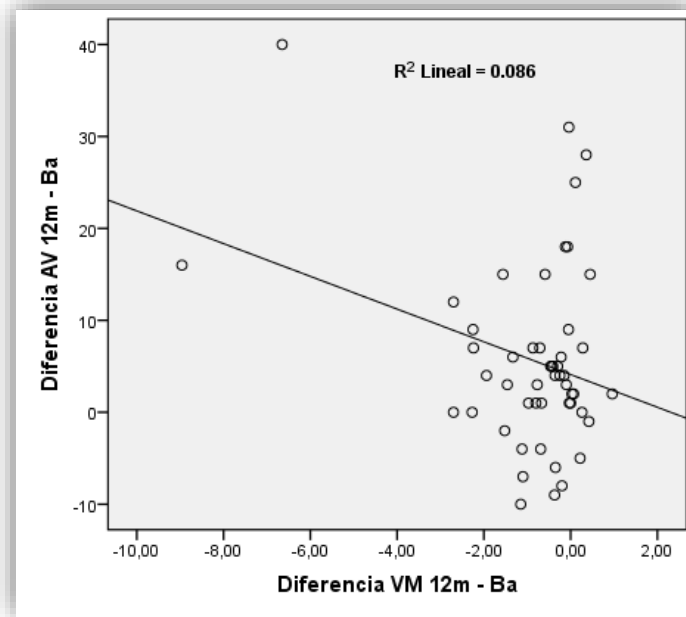
**Ilustración 51: Cambio de MAVC al año vs Cambio de GSC al año**

También, investigamos la relación entre el cambio de MAVC al año y el cambio de VM al año (Ilustración 52).

Ninguna de las dos variables seguía una distribución normal (para ambas, test de K-S,  $p < 0,001$ ).

Aplicando la prueba no paramétrica de correlación Rho de Spearman, no encontramos una correlación significativa (Coeficiente de correlación: 0,009,  $p = 0,951$ )

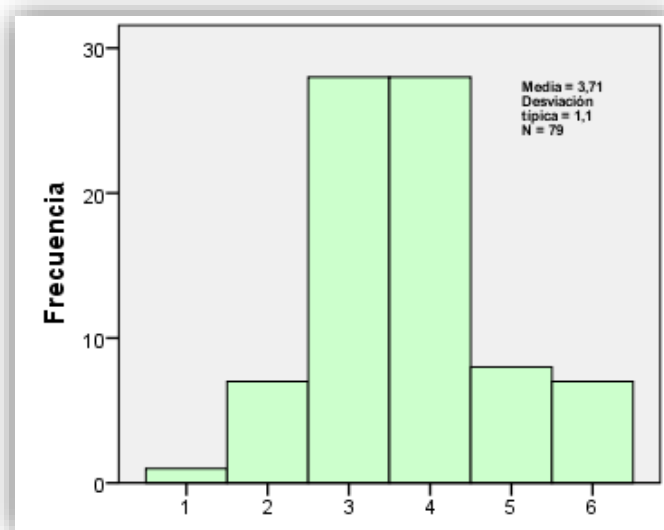
Sin embargo, encontramos un coeficiente de regresión B significativo -1,78 (IC 95%, -3,448 –(-0,111),  $p = 0,037$ ), con una  $R^2$  lineal de 0,086.



**Ilustración 52: Cambio de MAVC al año vs. Cambio de VM al año**

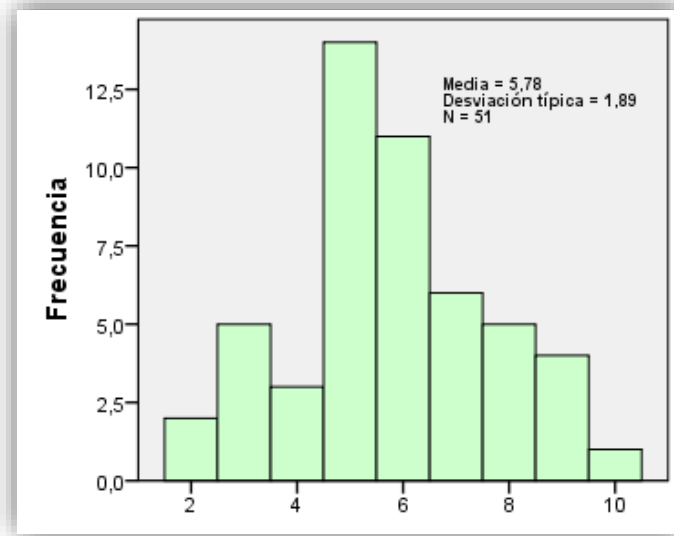
### 3.9 Número de dosis administradas por ojo

La media del número de dosis o inyecciones administradas por ojo en los primeros 6 meses a los 79 ojos de los que tenemos seguimiento a ese tiempo de evolución fue de  $3,71 \pm 1,1$  dosis. La distribución no seguía la normalidad y presentaba una mediana de 4 (3-4) inyecciones (Ilustración 53)



**Ilustración 53: Número de inyecciones primeros 6 meses de tratamiento**

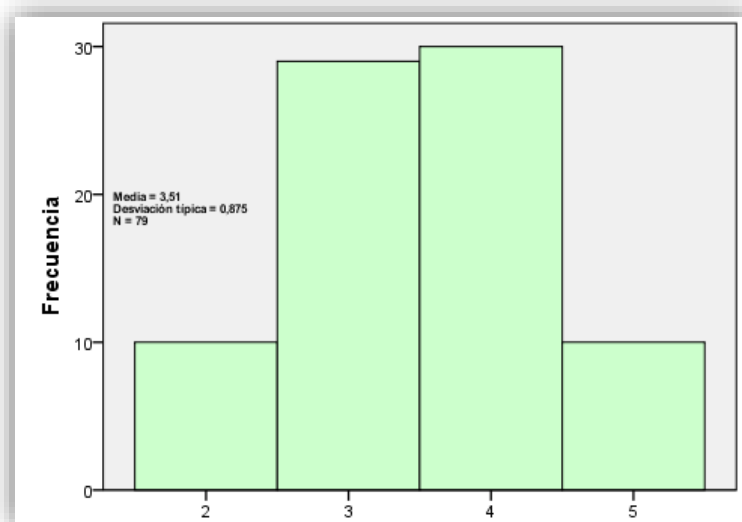
La media del número de dosis administradas en el periodo de 12 meses a los 51 pacientes con seguimiento de 1 año, fue de  $5,78 \pm 1,9$  dosis. Presentaba una mediana de 6(5-7) dosis (Ilustración 54)



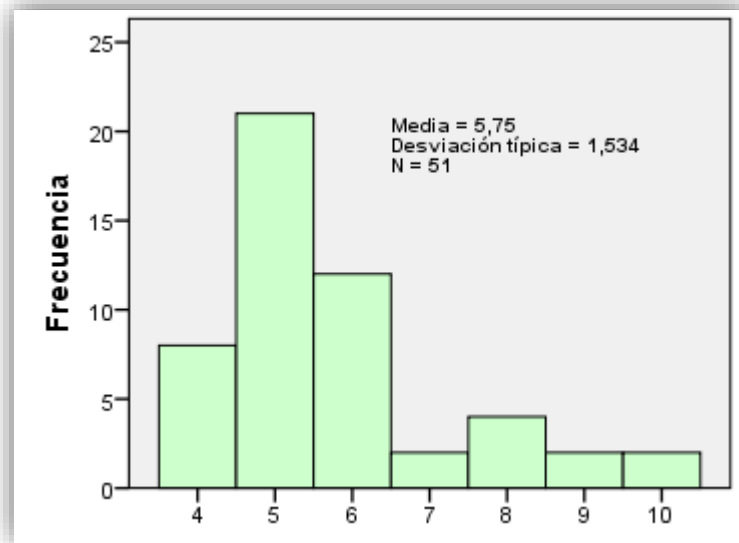
**Ilustración 54: Número de inyecciones 12 meses de tratamiento**

### 3.10 Número de visitas realizadas por paciente durante el seguimiento

La media de visitas de revisión por paciente durante el periodo de seguimiento fue de  $3,51 \pm 0,9$  visitas a los 6 meses (Ilustración 55) y de  $5,75 \pm 1,5$  visitas durante el primer año de tratamiento (Ilustración 56). La mediana del número de visitas fue de 4(3-4) visitas por paciente en los primeros 6 meses y 5(5-6) al año



**Ilustración 55: Número de visitas primeros 6 meses**



**Ilustración 56: Número de visitas 12 meses**

### **3.11 Porcentaje de ojos que requirieron asociar láser durante el seguimiento**

Dentro de nuestro protocolo de tratamiento, el número de ojos en los que asociamos láser focal, fue de 9 (10,7%). Los pacientes en los que realizamos panfotocoagulación fueron 3 (3,6%)

### **3.12 Porcentaje de ojos que requirieron cambio de tratamiento**

En 7 ojos (8,4%), indicamos un cambio de tratamiento. 4 (4,8%) pacientes se cambiaron a tratamiento con Ozurdex y 3 ojos (3,6%) se cambiaron a Aflibercept

### **3.13 Efectos adversos reportados**

No se produjeron endoftalmitis en el grupo de pacientes del estudio de intervención

Los efectos secundarios más frecuentes fueron hemorragia subconjuntival y picor ocular. En un paciente se produjo un aumento significativo de la presión intraocular que le obligó a acudir a urgencias

Dos de los pacientes incluidos en el estudio de intervención fallecieron durante el seguimiento, uno de ellos debido a una neumonía otro debido a un infarto agudo de miocardio



## VII. DISCUSIÓN

---



En nuestro estudio hemos encontrado una prevalencia de RD, EMD, RDAV y RDAVM del 24,94%, 3,62%, 4,20% y 4,88% respectivamente.

Los factores de riesgo más fuertemente asociados a la presencia de estas patologías en nuestra muestra son el encontrarse en tratamiento por padecer hipertensión arterial, el haber sufrido un infarto agudo de miocardio previo, el tiempo de evolución de la diabetes de más de 10 años, y el padecer el tipo dos de la DM. En nuestro estudio no hemos encontrado vinculación con encontrarse en tratamiento por dislipemia, ni con el hábito de fumar.

El grado de control metabólico, en nuestro medio, en los pacientes que llegan a presentar RDAVM es moderadamente aceptable, lo que consideramos influye positivamente en los buenos resultados que actualmente obtenemos en cuanto a eficacia de los tratamientos para el EMD.

El tiempo medio transcurrido desde el momento en el que un paciente que requiera ser tratado, entra en el programa de screening de RD hasta el momento en que se le administra la primera dosis de tratamiento es de 55 días.

Nuestros pacientes obtienen una media de mejoría de +5,7 letras ETDRS en el primer año de tratamiento, con un número medio de 6 inyecciones y un número medio de 6 visitas en ese primer año de tratamiento.

### **1. Fortalezas y debilidades de nuestro estudio**

En primer lugar, en el estudio de screening, contamos con una muestra bastante amplia y que consideramos representativa de la población diabética de la Comunidad de Madrid. No hemos introducido ningún sesgo de selección, al incluir a todos los pacientes consecutivos revisados en la consulta de screening durante el periodo de un año natural, en el que no se produjo ninguna circunstancia sociodemográfica anómala.

En segundo lugar, en nuestro medio, dadas las características sociodemográficas de nuestra población, el sistema sanitario público, en el que se ha realizado este estudio, atiende a la mayoría de los pacientes diabéticos, al menos en nuestro área de salud. Esta circunstancia

nos permite inferir, aunque no asegurar, que las cifras obtenidas de prevalencia de RD, EMD, y RDAV son extrapolables a nuestra población diabética general.

Además, en el estudio de screening, asociamos a la fotografía no midriática la exploración con SD-OCT, como método actualmente generalizado de detección del EMD, lo que confiere a nuestros resultados una mayor fiabilidad en la detección del edema macular.

No hemos excluido en nuestro estudio a pacientes con comorbilidades previas, ya fueran oculares o generales, imponiendo únicamente las limitaciones que aparecen “en prospecto” para el uso de antiangiogénicos.

En este sentido, en nuestro estudio de intervención tampoco hemos excluido a pacientes que hubieran recibido algún tipo de tratamiento previo. En el entorno de cambio de paradigma de manejo del EMD, en que nos hallamos en la actualidad, es una circunstancia bastante habitual, en la práctica clínica, encontrar pacientes diabéticos que en algún momento de su enfermedad hayan recibido algún tipo de tratamiento ocular previo, bien sea con láser, bien con antiangiogénicos no reglados. Este tipo de pacientes, en algunos casos, quedan fuera de los criterios de inclusión en estudios pivotaes, por lo que no se pueden aplicar directamente en este subgrupo los resultados obtenidos en pacientes *naïve*.

Una de las debilidades de nuestro estudio, es el periodo de seguimiento, que se mueve en un rango entre los 6 y 18 meses, con una mediana de seguimiento de 326,5(228-395) días. La continuación en el seguimiento de la cohorte formada, nos permitirá conocer si la eficacia demostrada con nuestra intervención terapéutica precoz, quizá antes de que se hayan producido cambios metabólicos, histológicos y fisiopatológico irreversibles, se mantiene a más largo plazo, y permite preservar la función visual de los pacientes diabéticos.

No hemos analizado el tiempo de espera en ser citados los pacientes en las consultas de screening por parte del médico de atención primaria. A pesar de que escapa a nuestro “margen de maniobra”, sí que puede tener influencia en la precocidad del diagnóstico. Sin embargo, analizando los resultados obtenidos, es decir, que nos encontramos ante una población, en general, sin grados avanzados de retinopatía, no parece que tengo una influencia decisiva, dada además la patocronia, a más largo plazo, de la propia DM.

---

Como otra debilidad de nuestro estudio consideramos el no haber recogido más datos cualitativos de la OCT tales como la integridad de la línea de los elipsoides, la presencia de puntos hiperreflectivos, la cuantificación de los espacios quísticos, o la variación del grosor pormenorizado de cada capa retiniana en etc. que puedan demostrarse como importantes en el diagnóstico y seguimiento del EMD.

Por último, otra debilidad de nuestro estudio consiste en no haber registrado en paralelo a la evolución del EMD, en los pacientes tratados, la evolución del grado de retinopatía diabética. Aunque este no fuera el objeto de este estudio, las implicaciones a futuro en cuanto al efecto colateral del tratamiento con antiangiogénicos del EMD, en lo referente a la ralentización o mejoría del grado de retinopatía<sup>[220]</sup>, hace deseable incluir en esta variable y poderla analizar, lo que no será difícil, dado que sí conocemos el grado de RD basal.

## **2. Ventajas y dificultades encontradas en la realización de nuestro estudio**

En lo que respecta al estudio observacional prospectivo de pacientes de la consulta, tenemos la ventaja de disponer de un servidor centralizado de datos de laboratorio del que podemos extraer con facilidad las analíticas realizadas a los pacientes tanto en la consulta ambulatoria como hospitalaria y analizar los resultados con una uniformidad difícil de conseguir en otros contextos clínicos.

En segundo lugar, para la realización del estudio observacional prospectivo hemos contado con la ventaja de habilitar una consulta “ex profeso” en la que pudimos establecer un protocolo normalizado de trabajo adecuado, lo que es imprescindible para la obtención de datos fiables.

Por otra parte, cabe subrayar que, tanto en el estudio prospectivo observacional como en el estudio de intervención, hemos incorporado la última tecnología, SS-OCT, para obtener las mediciones tomográfica, con lo que supone de mejoría en la fiabilidad, y consistencia de las exploraciones, con una mayor resolución espacial y longitudinal dada la rapidez de captación de los nuevos dispositivos.

En lo que respecta al estudio de intervención, ha sido de gran utilidad establecer un circuito de inyecciones intraoculares, diferenciado del circuito normal de quirófano, dados los

---

distintos requerimientos de esta técnica en cuanto al número de pacientes, muy elevado, y sencillez de realización; esto ha conducido a disminuir sustancialmente los tiempos de espera con lo que aumenta de forma notable la precocidad con que iniciamos el tratamiento en nuestros pacientes.

Una de las dificultades encontradas en la realización de los dos estudios prospectivos ha sido la utilización, para realizar el seguimiento, de un programa informático estructurado para la realización de informes clínicos como es el HP-Doctor, y no un verdadero programa de historia clínica electrónica, del que no disponemos en nuestro servicio. Este hecho conlleva una dificultad en el seguimiento de los pacientes, que hemos suplido con el empleo de hojas de cálculo. Además, este hecho reduce manifiestamente la agilidad de la consulta hospitalaria, lo que puede traducirse en un retraso en la instauración del tratamiento adecuado.

### **3. Discusión de nuestros resultados**

#### **3.1 Prevalencia de Retinopatía diabética, Edema macular diabético y Retinopatía diabética que amenaza la visión**

Al estudiar la prevalencia de Retinopatía diabética y Edema macular diabético, detectados mediante cámara digital y Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, en los pacientes diabéticos examinados, durante el periodo de un año, en la consulta de screening del área 3 de salud de Madrid hemos encontrado en nuestra muestra, una prevalencia de RD del 24,94% y de EMD del 3,62%. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas de prevalencia entre los hombres y las mujeres.

Estas cifra son ligeramente inferiores de las que se barajan para la población diabética adulta en la literatura internacional<sup>[4]</sup>, pero similares a las referidas a la población española<sup>[17-20]</sup>. Puede deberse esta diferencia a la precocidad y riguroso programa de control de la DM que se lleva a cabo en nuestro área de salud. La utilización o incorporación de la OCT en la detección del EMD no parece suponer un gran aumento de la prevalencia detectada si comparamos con otro estudio previo de Vleming<sup>[20]</sup> en el que cifra la prevalencia de RD en pacientes diabéticos en el 21 %, sobre la misma población, sin la incorporación aún de la

---

OCT no midriática . La OCT permite objetivar la presencia o no de edema macular, difícilmente valorable en algunos casos basándose únicamente en las retinografías no midriáticas y más dependiente de la habilidad del evaluador. El temor al hecho de detectar mediante OCT cualquier grado de edema macular, que antes pasara desapercibido en su componente de edema macular no asociado a exudados lipídicos, más difícil de reconocer en una retinografía, que pudiera haber influido en el sentido de aumentar exageradamente la cifra de prevalencia tanto de retinopatía diabética como de EMD, no parece haber sucedido, y sin embargo sí ha añadido fiabilidad al diagnóstico en la consulta de screening.

En nuestra muestra hemos encontrado una prevalencia de RDAV del 4,20% en la población diabética (añadiendo los pacientes que presentan RDNP Severa sin EMD, un 4,88%). El concepto de RDAV se basa en añadir al grupo diagnosticado de presentar cualquier grado de EMD, objetivado clínicamente, mediante retinografías, o como en este caso, con la ayuda de la OCT, a los pacientes que presentan RDP. En nuestra opinión y en concordancia con las recomendaciones de la *American Diabetes Association*<sup>[182]</sup> debería añadirse también el grado de RDNP Severa, como considera Cheung en su artículo <sup>[221]</sup> y no limitarnos la RDP como se refleja en el metaanálisis META-EYE <sup>[4]</sup>. Se ha comprobado que en este grado de RD, que se corresponde clínicamente con lo conocido en clasificaciones previas como “retinopatía diabética preproliferante”, podemos encontrar una proliferación en hasta un 50% de los ojos en un año, por lo que clásicamente se consideraban pacientes de riesgo y en algunos trabajos se aconsejaba realizar panfotocoagulación preventiva en al menos uno de sus ojos. Por otra parte, incluir a este pequeño número de pacientes (aquellos que no presentando edema macular, si tuviesen RDNP Severa, lo cual es bastante infrecuente) no varía sustancialmente, como vemos en nuestro estudio, las cifras de prevalencia de RDAV. Pasamos de un 4,20% a un 4,88% en lo que podemos definir como RDAV Modificado (RDAVM).

Es interesante conocer el dato de que el 3,8% de los pacientes de la consulta de cribado fueron remitidos a la consulta hospitalaria por presentar RAVM. Este dato es fundamental en el momento de dimensionar las consultas hospitalarias a las que vayan a ser remitidos los pacientes detectados en el cribado poblacional. Podemos esperar que un 4% aproximadamente de los sujetos diabéticos que se sometan a un cribado poblacional no selectivo, presenten RDAV/RDAVM y deban ser referidos al siguiente nivel sanitario.

---

La mayoría de los pacientes enviados a la consulta de screening manifiestan un tiempo de evolución de su enfermedad de entre 5 y 10 años (25,7%), seguido del intervalo de pacientes con un tiempo de evolución entre 10 y 15 años (23,5 %). Suman, por tanto, los pacientes enviados con un tiempo de evolución entre 5 y 15 años, el 49,2 % de los pacientes examinados. Al tratarse de un estudio de screening transversal, encontramos que los pacientes que nos son remitidos a la consulta de screening se encuentran alrededor de los 10 años de evolución de su diabetes. Esto puede ser debido a que este es el mayor grupo etario en nuestra población diabética o también a que los pacientes con un tiempo de evolución más prolongado ya hayan presentado, con mayor frecuencia, RD y estén siendo tratados en el hospital.

Como era de esperar en la consulta de screening, la mayoría de los pacientes presentan una agudeza visual normal, hallándose una mediana de agudezas visuales de la consulta de screening de 0,9(0,7-1)

Contamos con la ayuda de la OCT en la exploración de screening, lo que no se encuentra en otros trabajos poblacionales publicados. Aún así, sólo dispusimos de OCT en el 79,96% de los pacientes. Esto es debido a que no en todos los casos se pudo obtener y en algunos de los que se obtuvo no resultó valorable.

Para la adecuada realización de las retinografías y la OCT, requirieron ser dilatados el 3,7 % de los pacientes, sin que se encontrase en nuestra consulta de cribado ninguna complicación relacionada con el hecho de haber llevado a cabo esta dilatación. Consideramos esta cifra bastante baja, comparado por ejemplo, con el estudio de Romero-Aroca<sup>[222]</sup>, en el que se procede a dilatar al 29,5% de los pacientes.

### **3.2 Frecuencia, de los factores de riesgo conocidos y su asociación al Edema Macular Diabético**

La realización de un screening poblacional se ha demostrado coste-efectiva<sup>[223-228]</sup> en numerosas publicaciones. No obstante, queda por determinar cuál es el intervalo óptimo de realización de esta prueba de cribado en los pacientes diabéticos. Este intervalo pudiera ser modificado basándonos en la existencia o no de factores de riesgo en cada paciente concreto.

---



Sería de utilidad conocer la asociación de los factores de riesgo con la presentación de EMD o RDAV para centrar nuestros recursos en los pacientes de más riesgo, pudiendo ampliar los plazos de revisión en aquellos que estadísticamente presente un riesgo bajo o muy bajo de desarrollar esta complicación en el periodo por ejemplo de un año que es lo que actualmente estamos realizando<sup>[229,230]</sup>.

Encontramos una alta prevalencia de pacientes hipertensos, o, con más exactitud, de pacientes en tratamiento por padecer hipertensión arterial. Un 63,1 % de los pacientes examinados en la consulta de screening estaban siendo tratados por padecer HTA. Esta cifra de prevalencia tiene el defecto de haber sido obtenida por método de encuesta, al preguntar al paciente si se encuentran en tratamiento. No obstante, la posible alta variabilidad de una toma de tensión arterial aislada, nos hace confiar más en este método que en la exploración puntual de la tensión arterial. En concordancia con la literatura científica<sup>[25,184,186]</sup> encontramos que en nuestra muestra el riesgo relativo de presentar EMD en pacientes en tratamiento por HTA aumenta en promedio 1,5 veces (el 50%) respecto a no hipertensos. (p=0,05)

El porcentaje de pacientes que están siendo tratados por su dislipemia es alto, un 67,2 % de los pacientes examinados en la consulta de screening, la gran mayoría de ellos en tratamiento con estatinas, a pesar de lo cual no hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa con la presencia de RD, EMD, ni RDAV. Esto puede entenderse como que en realidad no estamos analizando la relación de la dislipemia con el EMD, sino el hecho de estar en tratamiento, generalmente con estatinas, por lo que pudiera incluso tratarse de un efecto protector el de éstos fármacos, frente al desarrollo de RD y EMD, disminuyendo el riesgo relativo que en otros contextos de menor utilización de este grupo farmacológico, o en la época en que no estaba tan difundida su indicación en pacientes diabéticos, sí se había encontrado asociado a la presencia de EMD<sup>[34,35,231,232]</sup>.

El 18,1 % de los pacientes examinados en la consulta de screening se consideraban fumadores. No hemos encontrado una asociación entre el hábito de fumar y la presencia de EMD.

Encontramos también, que el riesgo relativo de presentar EMD en pacientes con un tiempo de evolución de su DM de más de 10 años, aumenta en promedio 2,4 veces (un 140%) respecto a los diabéticos de menos de 10 años de evolución de su enfermedad. ( $p < 0,001$ ). En este dato encontramos concordancia con la mayor parte de la literatura existente<sup>[10,21,184,233]</sup> que otorga al tiempo de evolución un carácter preeminente entre los factores de riesgo conocidos más fuertemente asociados a la aparición de RD y EMD en la población que padece DM.

La edad se relaciona de forma significativa con la presencia de EMD Exp. (B) 0,977 (IC 95%, 0,961-0,993,  $p=0,006$ ), pero esta asociación vendría explicada por el mayor tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes más mayores.

Encontramos concordancia con la mayor prevalencia de EMD en los pacientes que presentan DM2. El riesgo relativo de presentar EMD en pacientes con DM tipo 2 aumenta en promedio 3,1 veces (un 200 %) respecto a los pacientes con DM1 ( $p=0,038$ ).

Es de destacar el relativamente alto número de pacientes que refieren haber sufrido un infarto agudo de miocardio previo, un 13,2 % de los pacientes examinados en la consulta de screening. Esta alta prevalencia nos debe concienciar en el sentido de que nos encontramos ante un grupo, los diabéticos, de alto riesgo cardiovascular<sup>[31]</sup>, y nos indica que el riesgo relativo de presentar EMD en pacientes con antecedentes de haber sufrido un IAM previo, aumenta en promedio 1,7 veces (un 70 %) respecto a los pacientes que no han sufrido un IAM previo ( $p=0,023$ ).

Podríamos pensar en centrar nuestros esfuerzos en el screening en los pacientes diabéticos tipo II, que padezcan hipertensión, presenten una diabetes de más de 10 años de evolución o hayan sufrido un infarto agudo de miocardio previo. No obstante, todos los factores de riesgo conocidos analizados, sólo explicarían en el modelo de regresión binaria logística multivariante que realizamos sobre los sujetos de nuestra muestra, el 5 % de toda la variabilidad que tiene la ocurrencia de presentar EMD y el 11% de la de presentar RD, por lo que otros factores de riesgo desconocidos pueden y deben ser investigados<sup>[48]</sup>.

### **3.3 Características de control metabólico y oculares de los pacientes que ya presentan Retinopatía diabética que amenaza la visión**

Al describir las características de control metabólico y oculares de los pacientes que ya presentan RDAVM, remitidos a la consulta hospitalaria para ser tratados debemos considerar que la decisión de indicar que el paciente debe ser tratado, se basa, evidentemente, en la existencia o no de edema macular, pero también valoramos el grado de control metabólico que presenta cada paciente en concreto, pues consideramos que éste puede influir en la evolución del edema macular a largo plazo. Se han realizado estudios post hoc<sup>[234]</sup> sobre los ensayos clínicos RISE/RIDE en los que se analiza la relación entre el control metabólico (expresado como la cifra de hemoglobina glicosilada basal) y la respuesta al tratamiento con antiangiogénicos. Es difícil interpretar lo que puede considerarse una mejoría significativa del control metabólico de cada paciente. Por otra parte, la evidencia demostrada en estudios prospectivos como el UKPDS y el DCCT, nos llevan a pensar que el control metabólico adecuado sí que influirá en la evolución a largo plazo de las complicaciones microvasculares de nuestros pacientes.

Por otra parte, a diferencia de lo que suponía en el ETDRS disponer del criterio de EMCS, ante cuya presencia, sabíamos que, estadísticamente, era positivo iniciar tratamiento, actualmente podemos detectar, gracias a los sistemas de OCT, edemas muy incipientes, con buena funcionalidad en lo referente a agudeza visual, sin que tengamos una evidencia científica importante acerca de si es ya beneficioso comenzar el tratamiento, bien sea con láser o antiangiogénicos, en este grupo de pacientes, o bien si fuera más recomendable intentar por ejemplo mejorar el control metabólico en una primera instancia..

Hemos analizado el nivel de control metabólico que encontramos en nuestro área de salud en los pacientes diabéticos que ya presentan RDAVM, es decir, que han sido enviados al hospital para ser tratados. Encontramos una cifra de hemoglobina glicosilada de  $7,97 \pm 1,65$  %, lo que nos indica que nuestros pacientes presentan un control metabólico moderadamente aceptable en lo que respecta a la glucemia, aceptando que el porcentaje de hemoglobina glicosilada se corresponde con este control glucémico.

Las medias de los otros parámetros analíticos que hemos tenido en cuenta, esto es, triglicéridos séricos ( $144,63 \pm 88,78$  mg/dl), colesterol total ( $162,5 \pm 39,82$  mg/dl), HDL ( $45,3 \pm 12,94$  mg/dl) y creatinina ( $1,05 \pm 0,60$  mg/dl) se encuentran dentro de las cifras de normalidad de nuestro laboratorio, lo que pudiera ser fruto, como vimos, de que un alto porcentaje está medicado con estatinas.

La media del IMC de nuestros pacientes “en riesgo” es de  $29,98 \pm 5,35$  Kg/m<sup>2</sup> lo que les situaría en el límite entre la preobesidad y la obesidad, según la clasificación de la OMS<sup>[235]</sup>, siendo quizá este un factor modificable interesante a tener en cuenta<sup>[36]</sup>.

En conjunto, podemos considerar que el control metabólico de los pacientes en riesgo, en nuestro entorno de trabajo, es aceptable y esto puede influir positivamente en los resultados obtenidos en nuestra intervención terapéutica.

### **3.4 Decalaje en el inicio del tratamiento**

Al determinar la demora en iniciar el tratamiento, en los pacientes a los que se lo indicamos, nos encontramos frente a un parámetro que puede ser importante en la diferencia existente entre los resultados obtenidos en los ensayos clínicos controlados y los obtenidos en la práctica clínica habitual. Pudiera ser que el tiempo de espera hasta comenzar el tratamiento indicado, debido a la gran carga asistencial, que en algunos contextos clínicos se produce, marque diferencia con las condiciones de un ensayo clínico controlado

En nuestra muestra, los pacientes esperaron una media de  $26,95 \pm 44,1$  días desde la fecha de la indicación hasta la fecha de la primera dosis de tratamiento. La mediana de espera fue de 15 (7-35) días.

Consideramos que una mediana de espera de 15 días, dentro de la patocronia de una enfermedad crónica como es la DM, es plenamente aceptable.

Analizando en conjunto los datos de los 3 estudios, la mediana de días transcurridos entre la primera visita de screening y la fecha de la primera dosis en los pacientes a los que se indicó tratamiento, fue de 55,5 (40-84) días, lo que nos parece asimismo muy razonable.

### 3.5 Eficacia de nuestra intervención terapéutica en Práctica Clínica Habitual

Para establecer la eficacia de nuestra intervención terapéutica en “práctica clínica habitual”, estudiamos todos los pacientes a los que indicamos tratamiento con antiangiogénicos por presentar edema macular diabético, a lo largo de 1 año.

El análisis de los resultados funcionales lo basamos, como es habitual en las mediciones del número de letras leídas en la escala de optotipos ETDRS. El análisis de los resultados anatómicos se hace más complejo, no sólo en nuestro estudio sino a la hora de comparar distintos protocolos y ensayos clínicos.

En primer lugar cabe objetar que aunque en la actualidad se equipara la disminución de GSC con “mejoría”, no siempre la disminución del grosor foveal debe significar mejoría anatómica, como se refleja en el trabajo de Ebner et al (“Thinner not always better”)<sup>[236]</sup>, y tampoco incluso funcional en todas las ocasiones, como se comprueba tras la aplicación de láser focal en el trabajo de Browning<sup>[173]</sup>.

En el futuro, será necesario analizar los cambios de grosor de cada capa: No parece tener el mismo significado que disminuya el edema en la plexiforme o que disminuya el grosor de la nuclear externa, donde se encuentran los cuerpos celulares de los fotorreceptores.

Dejando esto aparte, nos encontramos con que la mayoría de los ensayos clínicos randomizados controlados en los que se basa el reconocimiento de la eficacia anatómica del tratamiento con antiangiogénicos en el EMD, están referenciados o han sido realizados con tecnología del aparato OCT Stratus OCT3 (Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin, CA), que se puede considerar un dispositivo relativamente antiguo y que ya no se usa en muchas clínicas. Utiliza una tecnología de dominio temporal (TD-OCT), que proporcionan menor resolución espacial y longitudinal. Su velocidad de escaneo es menor que la de los sistemas más modernos de OCT de dominio espectral o Fourier domain OCT. Esto significa presentar mayor posibilidad de producción de artefactos al requerir un mayor tiempo en la captación. Se debe señalar, además, que proporciona medidas que son menores que las entregadas por los aparatos SD-OCT y SS-OCT que usamos en la práctica habitual hoy en día, al aplicar un algoritmo de segmentación diferenciado. El referenciar las mejorías a valores absolutos “Stratus”, en un periodo de tiempo, puede conducir a error, al comparar los resultados

---

tomográficos de los ensayos clínicos controlados con nuestra práctica clínica si no tenemos en cuenta el dispositivo que utilizamos y observamos la precaución de, o bien convertir los datos a valores “Stratus” (si hubiere una ecuación contrastada), o utilizar valores relativos.

Un problema añadido lo supone la existencia, en los dispositivos que actualmente se encuentran comercializados, de distintos algoritmos de segmentación retiniana utilizados para ofrecer la cifra de grosor retiniano. En general hay acuerdo en tomar la limitante interna como límite interior, pero hay disparidad de criterios en la consideración del límite exterior. Esto supone jugar con diferentes criterios de normalidad y de patología dependiendo del dispositivo con el que hayamos examinado los pacientes. A día de hoy no parece que se vaya llegar a un consenso entre las distintas marcas que fabrican aparatos de OCT sobre qué algoritmos de segmentación es mejor.

Por otra parte, tampoco existe consenso sobre qué superficie macular utilizar, que pueda definir el edema generalizado de la retina del polo posterior. Unos dispositivos utilizan el volumen macular, sobre el área de una circunferencia de 6 mm de diámetro (28,274 mm<sup>2</sup> de superficie) y otros utilizan el llamado volumen del cubo macular, sobre el área de un cuadrilátero de 6 mm de lado (36 mm<sup>2</sup> de superficie), lo que introduce mayor confusión, aunque existan fórmulas que permiten hallar el volumen macular partiendo de los grosores de los subcampos del ETDRS <sup>[179]</sup>.

En tanto en cuanto los aparatos de medición no nos proporcionen medidas estándar, podemos optar o bien por aplicar ecuaciones de conversión más o menos exactas y referenciada Stratus o expresar nuestros resultados en valores relativos, siempre y cuando contemos con una base normativa adecuada realizada para nuestro dispositivo.

Como hemos comprobado en nuestra muestra, los valores de disminución del GSC al año, relativizados al GSC basal, se convierten a una distribución normal

Nuestros resultados por tanto, en los casos que tiene sentido, han sido expresados tanto en valor absoluto como en valor relativo y han sido referidos a la base normativa de espesores retinianos de OCT Topcon<sup>[219]</sup>

### **3.6 Nivel de enfermedad basal de nuestra muestra.**

Para contrastar la eficacia de nuestro tratamiento, hemos analizado el nivel de enfermedad basal (mejor agudeza visual corregida, grosor del subcampo central y volumen macular) de nuestra muestra.

Es muy importante determinar el nivel basal desde el que partimos al iniciar el tratamiento, por dos motivos. En primer lugar, para conocer la precocidad de nuestra actuación dentro de la evolución de la enfermedad. En segundo lugar, es imprescindible para poder comparar nuestros resultados, dado que el punto de partida incide en gran medida en la cantidad de mejoría que podemos esperar de nuestra intervención terapéutica. Esta influencia se puede dar en dos direcciones. Puede que nos encontremos en un estadio avanzado de la enfermedad, que ya sea irreversible y por tanto los datos de eficacia serán peores. Pero también existe la posibilidad de que la precocidad en la instauración de tratamiento produzca que estemos tratando a pacientes que se encuentran más cerca del “techo” de agudeza visual, como señala Wells<sup>[237]</sup> y aunque se manifieste el efecto positivo de nuestra intervención, de cualquier manera, puedan experimentar menores mejorías.

La media de la MAVC basal de los 84 ojos que hemos tratado se sitúa en  $66,17 \pm 15,3$  letras ETDRS. Presenta una mediana y rango intercuartílico de 70(59-77) letras ETDRS,

La media del GSC basal de los 84 ojos tratados es de  $333,7 \pm 98,6$   $\mu\text{m}$ . lo que representa un 145 % sobre el valor central de normalidad de la Base Normativa de Topcon<sup>[174,176,238]</sup>

La media del VM basal de los 84 ojos de la muestra es de  $8,98 \pm 1,63$   $\text{mm}^3$ ., lo que representa un 120% sobre el valor central de normalidad de la Base Normativa de Topcon

### **3.7 Resultados funcionales y tomográficos de nuestra intervención terapéutica**

, tanto funcionales (ganancia de letras ETDRS) como anatómicas

Los periodos de seguimiento que hemos escogido, de 6 meses y un año, para verificar si nuestra intervención produce mejorías significativas nos parecen adecuados por dos

---

motivos: en primer lugar, porque en la mayoría de estudios pivotaes, se ha encontrado que la mayor parte de la respuesta se produce en los meses iniciales del tratamiento incluso de forma tan precoz como a las 12 semanas [239], entrando la curva de evolución en un estado “plateau”, con pequeña mejoría adicional, en la mayoría de los casos, a partir de los 6 meses. En segundo lugar, para poder comparar nuestros resultados con los ensayos controlados aleatorizados más importantes, estos casi siempre presentan resultados al año o 48-52 semanas y posteriormente en general, extienden el periodo de seguimiento.

**En lo que respecta a los cambios funcionales**, esto es, a la mejoría de la agudeza visual inducida por nuestra intervención terapéutica, la media de la diferencia en letras ETDRS acontecida en los 51 pacientes de los que tenemos seguimiento a un año es de +5,71 (IC 95%: 2,88-8,54,  $P < 0,001$ ) letras ETDRS, lo que representa una ganancia media de entre una y dos líneas de optotipos ETDRS.

La media de letras ETDRS ganadas en 6 meses, es de: +5,67 (IC 95%:3,63–7,71,  $p < 0,001$ ) letras ETDRS. Como vemos, casi toda la ganancia se produce ya en el periodo de los 6 primeros meses. El hecho de que tan pronto como a las 12 semanas [239] encontremos la mayoría de la diferencia de agudeza visual que experimentará nuestros pacientes puede conducir a una interpretación errónea en el sentido de valorar únicamente el incremento en número de letras y no la agudeza basal de la que se parte. Puede darse la situación que los pacientes que menos mejoran en los primeros seis meses sean aquellos que ya partían de mejores agudeza visuales basales y esta pobre mejoría no justifique por ejemplo el realizar un cambio de tratamiento.

El porcentaje de pacientes que, en nuestra muestra, mejoran más de cinco letras al cabo del año es del 45,1%; los que mejoran más de 10 letras del 21,6%; los que mejoran más de 15 letras del 19,6%. Podemos, mediante esta forma de presentar los datos, explicar al paciente que aplicando nuestra pauta terapéutica tiene un 45% de posibilidades de mejorar una línea al cabo de un año y aproximadamente un 20% de probabilidades de mejorar más de tres líneas.

Es de destacar que, a pesar del tratamiento, un 11,8% de los pacientes empeoran más de cinco letras al cabo del año, un 2% empeoran más de 10 letras y ninguno empeora más de

---



15 letras en el transcurso del año. Estos datos nos deben hacer pensar que en algunos pacientes no toda la enfermedad se explica por la alteración de los niveles de VEGF, y los mediadores inflamatorios, y que existen otros factores como pueden ser, los cambios irreversibles en la estructura retiniana y la neurodegeneración retiniana diabética primaria, que continúan planteándonos un reto para la investigación futura.

Consideramos importante expresar también la eficacia del tratamiento determinando el porcentaje de pacientes que atraviesan un umbral de agudeza visual significativo. Arbitrariamente hemos establecido cuatro umbrales: 35 letras, correspondiente a la definición de ceguera legal; 60 letras correspondiente aproximadamente con la capacidad de leer, aunque sea con dificultad; 70 letras correspondiente con una agudeza visual aproximada de 0,5 decimal, que, por ejemplo, es lo establecido por el Código de la Circulación de España, en lo referente a agudeza visual, como la mínima necesaria, en visión binocular, para obtener o renovar el permiso de conducción tipo B; y 80 letras correspondiente con una notación decimal de 0,8 que se puede considerar suficiente como para no limitar en ningún sentido práctico la funcionalidad del paciente..

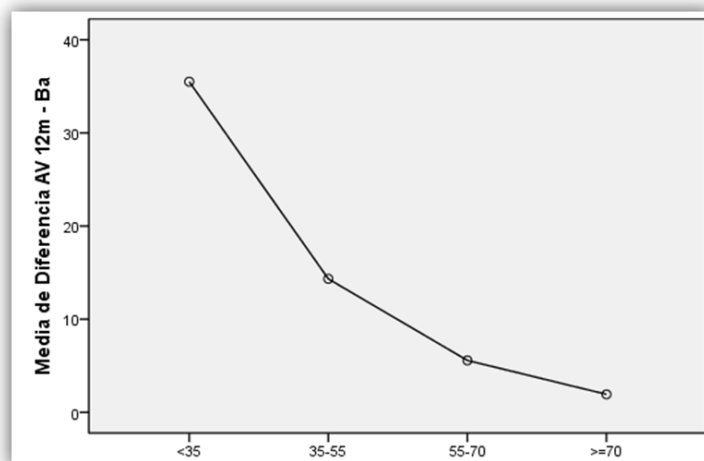
Analizados los datos de esta forma encontramos diferencias estadísticamente significativas en pacientes que cruzan algunos de estos umbrales. Los pacientes que cruzan el umbral de las 35 letras es pequeño en nuestra muestra (pasamos del 96,1% al 100 % a los 12 meses) debido a que estamos tratando ojos en general, no ciegos legalmente. En lo referente a 60 letras, la p es significativa ( $p= 0,039$ ), siendo este dato muy interesante, dado que se corresponde aproximadamente con la posibilidad de que tras nuestra intervención el sujeto atravesase el nivel requerido para poder leer, aunque sea con dificultad, lo que es muy importante en la población diabética, por ejemplo, para realizar los autocontroles de glucemia o preparar sus dosis de insulina, los que lo requieran. La mejoría del umbral de la 70 letras se queda en una significación  $p=0,07$ . En el paso del umbral de 80 letras la  $p= 0,146$ . De esta forma podemos también inferir que los cambios clínicamente más relevantes se producen en la divisoria de pacientes que antes y después del tratamiento pueden o no pueden leer, aunque sea con dificultad.

### **Predictores estadísticamente significativos de respuesta funcional**

Al intentar buscar predictores significativos del cambio de la agudeza visual, encontramos que existe una relación estadísticamente significativa entre el grado de retinopatía y la respuesta funcional en términos de MAVC al tratamiento ( $p=0,015$ ), en el sentido de que los pacientes con un grado de retinopatía más avanzado obtienen mejorías mayores ( $p=0,006$ ). Esta respuesta puede parecer en principio paradójica, pero tiene sentido al resaltar la eficacia del bloqueo del VEGF en ojos que no hayan desarrollado cambios irreversibles y el “efecto techo” en ojos con grados menos graves de retinopatía

No hemos encontrado, para la potencia de nuestro estudio, relación estadísticamente significativa entre el nivel de HbA1C basal y la mejoría de MAVC (Coeficiente de correlación Rho de Spearman ,0,20,  $p=0,903$ ). Desde nuestro punto de vista este resultado únicamente nos señala que no debemos prejuzgar la posibilidad de mejoría dependiendo del control metabólico pasado. No obstante, el mejorar el control metabólico “hacia adelante”, pensamos que tendrá un efecto beneficioso que no hemos analizado en nuestro estudio

Existe una fuerte relación, inversamente proporcional, entre la MAVC basal y la MAVC al cabo del año. Esta fue la correlación más fuerte entre todas las variables estudiadas como predictor de mejoría de la MAVC. El valor de la MAVC basal “explicaría” el 48,2 % del resultado de MAVC al año. ( $R^2$  Lineal de 0,482,  $p<0,001$ ), en lo que estamos de acuerdo con Dugel<sup>[240]</sup>. Si analizamos el nivel de MAVC basal estratificándolo, encontramos un marcado “efecto techo” en el grupo de agudezas visuales mejores ( $p<0,001$ ), ordenado en el sentido de que los grupos con mejores MAVC basales obtiene menores resultados de mejoría de MAVC a los 12 meses ( $p<0,001$ ). Esta circunstancia determina la comparación de resultados con los ensayos controlados, que como vemos en la Tabla 27 y Tabla 28, parten de peores agudezas visuales en general



**Ilustración 57: MAVC estratificada vs ganancia en letras ETDRS.Efecto techo del tratamiento**

No encontramos una correlación significativa entre la mejoría de MAVC al año y el GSC basal (Coeficiente de correlación: 0,069;  $p=0,632$ ). Como hemos discutido con anterioridad, el GSC basal no es un predictor de la mejoría de MAVC al cabo del año. Este resultado nos puede indicar que a partir de determinando nivel de engrosamiento retiniano, los cambios funcionales ya sean irreversibles en lo que respecta a mejoría de la MAVC.

**En cuanto a los cambios anatómicos podemos destacar que:**

La media de las diferencias en el GSC en nuestros pacientes al cabo del año es de: -63,8 (IC 95%: -92,7 -(-35),  $p < 0,001$ )  $\mu\text{m}$ . pero ya a los 6 meses, la media de cambio del GSC, es de: -45,9 (IC 95%: -67,8 - (-24),  $p < 0,001$ )  $\mu\text{m}$ . Esto nos indica, al igual que sucede con la mejoría funcional, que la mayoría del cambio sucedido en el primer año se produce ya en los primeros seis meses de tratamiento.

La disminución de GSC al año no sigue una distribución normal, pero si hallamos la disminución relativa con respecto a la GSC basal, ésta ya se ajusta a una curva normal de Gauss, encontrando que el valor de la disminución relativa del GSC al año referido al GSC basal, fue de: -14,39% (IC 95%, -19,58-(-9,20),  $p < 0,001$ ) %.

Para analizar el cambio generalizado de edema macular optamos por utilizar el valor de volumen macular y no el grosor medio macular dado que es más frecuente encontrar este

dato en los distintos dispositivos de OCT. De esta forma hallamos que la media de disminución del VM en un año, fue en nuestra muestra de:  $-0,9$  (IC 95%:  $-1,36 - (-0,43)$ ,  $p < 0,001$ )  $\text{mm}^3$ , y la correspondiente disminución relativa del VM al año, referido al VM basal, fue de:  $-7,99\%$  (IC95%,  $-11,31 - (-4,68)$ ,  $p < 0,001$ ) %.

Esta última es una medida de la disminución del edema generalizado, no sólo del central y relativizado al volumen inicial, por lo que nos parece importante señalar que se trata de un buen índice de analizar la evolución general del edema macular diabético, hecho en el que estamos de acuerdo con Panozzo<sup>[180]</sup>.

### **Predictores significativos de respuesta anatómica**

Al intentar buscar predictores de respuesta anatómica, no hemos encontrado, en nuestro estudio, relación estadísticamente significativa de los cambios anatómicos (ni cambio de GSC al año, ni cambio del VM al año) en relación al sexo, edad, tiempo de evolución de la DM, grado de retinopatía, índice de masa corporal ni nivel de hemoglobina glicosilada basal.

En este sentido, si hemos encontrado que existe una correlación, inversamente proporcional, significativa estadísticamente, entre la disminución del GSC al año y el GSC inicial ( $R^2$  lineal=  $0,739$ ,  $p < 0,001$ ). Esta fue la correlación más fuerte entre todas las variables estudiadas como predictor de mejoría del GSC. El valor de la GSC basal “explicaría” el 73,9% del resultado de disminución del GSC al año, lo que se pone de manifiesto en las importantes reducciones porcentuales obtenidas en los ensayos controlados<sup>[195,196,200,201,203,241,242]</sup>, que parten de grosos retinianos referenciados a “Stratus” realmente elevados, como comprobamos en la Tabla 29 y Tabla 30

Por otra parte, también hemos descubierto que existe correlación inversamente proporcional entre la MAVC basal y la mejoría del GSC al año, ( $R^2$  lineal= $0,236$ ,  $p < 0,001$ ) es decir, que la MAVC basal explica el 23,6 % del cambio del GSC al año al analizar esta variable por subgrupos de MAVC, encontramos que también existe diferencia intergrupala significativa, con un “efecto techo” en aquellos con mejores MAVC. Asimismo, Encontramos una relación significativa ( $R^2$  lineal=  $0,496$ ,  $p < 0,001$ ) entre el GSC basal y el VM al año.

Por tanto, en conjunto, podemos resumir que, la MAVC basal es un buen predictor de respuesta tanto funcional (cambio de MAVC al año), como anatómica (disminución de GSC y VM al año): cuanto peor es la MAVC inicial, más posibilidad de mejoría encontramos. Por el contrario, el GSC inicial predice también la mejoría anatómica (cuanto mayor GSC Basal, mayores posibilidades de mejoría del GSC y VM al cabo del año), pero no la funcional.

Esto puede interpretarse como que existe un daño para la MAVC que es irreversible a pesar de que consigamos una mejoría anatómica, cuando partimos de valores de GSC elevados.

### **Relación resultados anatómicos frente a resultados funcionales**

No encontramos una correlación significativa entre el cambio de MAVC y el cambio de GSC al año. En la literatura se dan datos contradictorios en cuanto a la correlación anatómico-funcional<sup>[173,243,244]</sup> Por el contrario, sí encontramos un coeficiente de regresión significativo en la comparación del cambio de la MAVC al año con el cambio del VM al año (coeficiente de regresión B: -1,78 (IC 95%, -3,448 –(-0,111), p=0,037), con una  $R^2$  lineal de 0,086. Este resultado pudiera interpretarse como que la mejoría generalizada del edema de toda la mácula si se correspondería con una mejoría de agudeza visual mientras que la disminución de únicamente el grosor del subcampo central no produce tal efecto o al menos no lo hemos encontrado en nuestro estudio con una significación estadística.

### **Número de dosis**

La media del número de dosis o inyecciones administradas por ojo en los primeros 6 meses a los 79 ojos de los que tenemos seguimiento a ese tiempo de evolución fue de  $3,71 \pm 1,1$  dosis. La distribución no seguía la normalidad y presentaba una mediana de 4 (3-4) inyecciones.

Dado que como hemos visto la mayoría del cambio, tanto funcional, como anatómico se produce en los primeros seis meses, podemos inferir que sucede gracias a las primeras cuatro inyecciones que aproximadamente se han realizado en la mayoría de los pacientes en este periodo de tiempo. Como hemos comprobado, la media del número de dosis administradas en el periodo de 12 meses a los 51 pacientes con seguimiento de 1 año fue de  $5,78 \pm 1,9$  dosis,

---

presentando una mediana de 6(5-7) dosis, esto es, dos inyecciones adicionales de media más en los siguientes seis meses.

### **Número de visitas**

Una de las ventajas de nuestra pauta de tratamiento es conseguir reducir la carga asistencial sin disminuir la eficacia de nuestra intervención terapéutica. En este sentido hemos encontrado que la media de visitas de revisión por paciente durante el periodo de seguimiento fue de  $3,51 \pm 0,9$  visitas a los 6 meses y de  $5,75 \pm 1,5$  visitas al año y la mediana del número de visitas fue de 4(3-4) visitas por paciente en los primeros 6 meses y 5(5-6) al año, lo que supone una reducción con respecto a otras pautas como puede ser la pauta pro re nata (PRN). Desgraciadamente, no podemos comparar este dato con los de los ensayos controlados, pues muchas veces lo omiten, pero por el protocolo que describen en sus métodos, se colige que tanto en las pautas pro re nata como en las pautas fijas, se excede con mucho el número de visitas que realizan nuestros pacientes en los primeros 6 meses y en el primer año.

### **Asociación de láser**

Dentro de nuestro protocolo de tratamiento, el número de ojos en los que asociamos láser focal, fue de 9 (10,7%). Los pacientes en los que realizamos panfotocoagulación fueron 3 (3,6%). Consideramos el láser focal como una opción terapéutica útil en algunos casos de edema macular que presentan lesiones bien definidas, por fuera de las 500  $\mu\text{m}$  adyacentes al centro vascular de la fovea, siempre que el paciente no presente opacidad de medios, colabore adecuadamente para la realización del tratamiento, y ajustándose siempre al criterio del facultativo. Lo consideramos todavía, a día de hoy, un coadyuvante útil en algunos casos, como de hecho se objetiva en el porcentaje no pequeño de pacientes en los que se asocia láser en los ensayos controlados, en los grupos de pacientes asignados inicialmente a tratamiento con antiangiogénicos, en los que se deja abierta la puerta al uso del láser de rescate, a criterio del investigador. Véase por ejemplo, los porcentajes de pacientes que recibieron al menos una sesión de láser focal o enrejado en el Protocolo T entre las semanas 24 y 48: 37%, 46 % y 56%, en los brazos de tratamiento respectivamente de Aflibercept, Ranibizumab y Bevacizumab, lo que nos da una idea de que, en absoluto<sup>[206]</sup> se

---

ha abandonado el tratamiento con láser macular como complemento del tratamiento con inyecciones intravítreas de anti VEGF, con lo que estamos plenamente de acuerdo. En nuestra muestra presentamos un número más bajo de porcentaje de tratamientos, probablemente, al tratarse de pacientes con menor afectación inicial.

### **Cambios de tratamiento**

Durante el periodo de seguimiento de nuestro estudio se decidió un cambio de tratamiento en 7 ojos (8,4%). Se indicó un cambio de tratamiento a Ozurdex en 4 (4,8%)ojos y en 3(3,6%) se decidió cambiar a Aflibercept.

En nuestras pautas de tratamiento, consideramos el cambio de fármaco en aquellos pacientes que no responden al tratamiento inicial en un espacio de tiempo adecuado, que establecemos aproximadamente en seis meses.

Consideramos que un paciente no responde funcionalmente al tratamiento, cuando en ausencia de otra circunstancia que lo justifique (fibrosis premacular, disrupción irreversible de la capa de los elipsoides, tracción vitreomacular asociada, isquemia o atrofia macular, ambliopía previa), no encontramos la mejoría prevista por el médico, o al menos de cinco letras de la escala ETDRS.

La consideración de que un paciente no responde anatómicamente al tratamiento es más compleja y debe basarse en el aspecto de las retinografías y tomografías seriadas, y no únicamente en la cifra de GSC. El uso de las representaciones combinadas y seriadas de retinografías y mapa de elevación, nos son de mucha utilidad.

Podemos encontrarnos con cuatro situaciones. La primera sería el caso del paciente en el que encontramos mejoría anatómica y funcional. En este paciente iríamos extendiendo los períodos de tratamiento. La segunda situación correspondería al paciente que no responde ni anatómica ni funcionalmente. En este paciente nos planteamos un cambio de fármaco, bien sea a otro antiangiogénico o bien a un corticosteroide, tras una prueba de provocación de aumento de la presión intraocular con corticoides tópicos y advirtiendo de la posibilidad de tener que realizar facoemulsificación en caso de que no sea pseudofáquico.

Una tercera situación sería el caso del paciente que presenta una mejoría funcional, es decir de su MAVC, sin responder adecuadamente en cuanto a su GSC. En este caso consideramos preeminente la mejoría funcional y en general optamos por mantener el fármaco elegido.

La última situación posible sería el caso en que se dé mejoría anatómica, sin mejoría funcional, en el que es posible que otros factores desconocidos, como por ejemplo una disfunción irreversible de las conexiones neuronales, haga inútil el logro de haber “secado” la mácula, y el cambio a otro fármaco no nos parece que tenga sentido a día de hoy.

### **3.8 Comparación de nuestro resultados con los de ensayos clínicos controlados.**

No es el objetivo de nuestro estudio el comparar la eficacia de distintos fármacos en el tratamiento del EMD. Por el contrario, pretendemos analizar nuestro resultados y compararlos con los de los principales ensayos clínicos controlados realizados en los que nos basamos para indicar este tipo de tratamiento, y objetivar si en la práctica clínica habitual nuestra intervención terapéutica es también eficaz. Por tanto, la comparación de nuestro resultados se debe hacer con los de los ensayos en los que se ha utilizado como fármaco Ranibizumab. Queda fuera del alcance de esta tesis la comparación de resultados con otros antiangiogénicos o con otras modalidades de tratamiento como pueden ser los corticosteroides.

Los principales ensayos clínicos randomizado controlados que se han realizado para demostrar la eficacia del Ranibizumab intravítreo en el tratamiento del EMD se recogen en la Tabla 27, Tabla 28, Tabla 29 y Tabla 30.

Analizando los resultados obtenidos en los diferentes estudios, con distintos criterios de inclusión, pautas de dosificación y criterios de retratamiento, podemos ajustar un modelo que optimice por una parte el número de inyecciones en el primer año, con puntos de reconocimiento, que en nuestro caso se encontrarían al cuarto mes, después de haber completado lo que se conoce como fase de carga de tres inyecciones de Ranibizumab intravítreo.



Podemos ver en el cuadro comparativo que, independientemente de la pauta utilizada en cada estudio y los algoritmos de retratamiento, en la mayoría de ensayos clínicos la mejoría funcional en términos de mejoría de la MAVC al cabo del año se establece alrededor de una media de seis letras ETDRS y es más dependiente de la situación basal, en una relación inversa, que de otros factores.

Como ya hemos señalado en esta discusión de resultados, aquellos estudios que presenta unos resultados con mejorías sobre las 10-12 letras ETDRS, comprobamos que parten de agudezas visuales basales peores, entorno a las 55-57 letras. Aparece así de nuevo el denominado “efecto techo”, que podemos situar en casi todos los estudios realizados con Ranibizumab intravítreo en torno a las 70-76 letras ETDRS.

En lo que respecta a los resultados anatómicos, análogamente, podemos comprobar que las mejorías son mayores en valor absoluto, e incluso en valor relativo, pero partiendo de unos valores iniciales peores, por así decirlo. En nuestro análisis, hemos demostrado que este hecho constituye una ventaja “de partida” en cuanto a la posibilidad de mejoría por lo que no son comparables en valor absoluto, ni en valor relativo a la normalidad “Stratus” si no tenemos en cuenta los valores basales de los que parte cada estudio, que se recogen entre paréntesis en porcentaje referido a la media de normalidad de valores “Stratus” en las tablas 29 y 30

**Tabla 27: Resultados funcionales Ensayos clínicos controlados Ranibizumab**

Referencia	Tratamiento	n		MAVC Basal M±DE(Rango)		Resultados MAVC		Nº inyecciones
READ-2	(1:1:1)	126		<b>26,02 (25-70)</b>		6 m	12 m	18 m
	RIV 0,5 mg vs Laser	33	34	RIV 0,5 mg: <b>24,85</b> Laser solo: 28,35		<b>+ 7,24</b>	<b>+ 6,61</b>	5,3
	vs Combinado	34	34	Combinado: <b>24,87</b>		- 0,43	+ 2,39	4,4
						<b>+ 3,8</b>	<b>+ 4,81</b>	2,9
RESTORE	(1:1:1)	345		<b>(39 – 78)</b>		12 m		12 m
	RIV 0,5 mg vs Laser	83	74	<b>64,8 ± 10,11</b> 62,4 ± 11,11		<b>+ 6.1 ± 6,43</b> +0.8 ± 8,56		<b>7 ± 2,81</b> 6,8 ± 2,95
	vs Combinado	83	83	<b>63,4 ± 9,99</b>		<b>+5.9 ± 7,92</b>		<b>7,3 ± 3,22</b>
RISE / RIDE	(1:1:1)	RISE	RIDE	RISE	RIDE	RISE Y RIDE		
		377	382	<b>(25-70)</b>	<b>(25-70)</b>	12 m		
	RIV 0.3 mg: vs RIV 0.5 mg:	125	125	<b>54,7 ± 12,6</b>	<b>57,5 ± 11,6</b>	<b>67,8 ± 15</b>		
	vs Placebo	125	127	<b>56,9 ± 11,6</b>	<b>56,9 ± 11,8</b>	<b>68,9 ± 14,1</b>		
DRCR.net Protocolo I	(1:1:1)	375		<b>(24-78)</b>		12 m		12 m
	Laser inmediato vs RIV 0,5 mg + laser inmediato vs RIV 0,5 mg + laser diferido vs ATIV 4 mg + laser inmediato			< 5 letras: <b>65,2 ± 12,2</b> 5 a 9 letras: <b>64,9 ± 9,8</b> ≥ 10 letras: <b>58,8 ± 11,4</b>		3±13 <b>9 ± 11</b> <b>9 ± 12</b> 4 ± 13		<b>(8-9)</b>
RETAIN	(1:1:1)	372		<b>(39-78)</b>		12 m		12 m
	RIV 0,5 mg vs RIV 0,5 mg + Laser	123	121	<b>63,9 ± 10,8</b> <b>61,7 ± 12,2</b>		<b>+ 6.8 ± 8,72</b> <b>+ 6.79 ± 6,99</b>		<b>7</b> <b>7</b>
	vs RIV 0,5 mg PRN	128	128	<b>64,7 ± 10,2</b>		<b>+ 7.4 ± 8,46</b>		<b>7</b>

**Tabla 28: Resultados funcionales Ensayos clínicos controlados Ranibizumab (cont.)**

Referencia	Tratamiento	n	MAVC Basal M±DE(Rango)	Resultados MAVC	N° inyecciones	
DRCR.net Protocolo T	(1:1:1)	660	<b>64,8 ± 11,3 (24-78)</b>	12 m	12 m (RIC)	
	AIV 2 mg	224		+13,3 letras	9 (8-11)	
	vs BIV 1.25 mg	218		+9,7 letras	10 (8-12)	
	vs RIV 0,3 mg	218		<b>+11,2 letras</b>	<b>10 (8 -11)</b>	
LUCIDATE	(2:1)	33	<b>(55-79)</b>	48 s	24 s	48 s
	RIV 0,5 mg	22	<b>70,4 ± 4,9</b>	<b>76,4± 8,5</b>	<b>5,8</b>	<b>9</b>
	vs Láser	11	63,8 ± 5,7	62,9 ± 10,6	2,2	2,6
RESOLVE	(1:1:1)	151		12 m		
				10.3 ± 9.1		
	RIV 0.3 mg	51	<b>60,2 ± 9,9</b>	<b>10.3 ± 9.1</b>	10, 2 ± 2,5	
	vs RIV 0.5 mg	51	60,2 ± 9,9	10.3 ± 9.1	10, 2 ± 2.5	
	vs Placebo	49	61,1 ± 9	- 1.4 ± 14.2	8,9 ± 3,5	
RELIGHT	RIV 0,5 mg q 2 m PRN	109	<b>62,9 ± 11.4</b>	6 m + 6,6	12m <b>6,8</b>	
			≤ 60 : 38	12 m	18 m	
			61 - 73 : 49	<b>+ 4,8</b>	8,5	
			> 73 : 22	18 m + 6,5		
REVEAL		396				
	RIV	133	<b>58.8 ± 10.93</b>	<b>5.9 ± 6.02</b>	<b>7.8 ± 2.94</b>	
	vs RIV + Laser	132 / 129	58.5 ± 10.5	57 ± 7.2	7 ± 3.07	
	vs Laser	131/ 128	58.4 ± 10.56	1.4 ± 6.49	7.4 ± 3014	

**Tabla 29: Resultados tomográficos Ensayos clínicos controlados Ranibizumab**

Referencia	Tratamiento	n		GSC basal		Resultados GSC		% Disminución del GSC	
READ-2	(1:1:1)	126		420 (207 %)		6 m		- 24.26 %	
	RIV 0.5 mg vs Laser	33	34			RIV 0.5 mg: 318,1			
	vs Combinado	34							
		34							
RESTORE	(1:1:1)	345				12 m			
	RIV 0,5 mg vs Laser	83	74	426 ± 118,01 (210 %)	412,4 ± 123,95 (203 %)	- 118,7 ± 115,07	- 61,3 ± 132,29	- 27.9 %	- 14.86 %
	vs Combinado	83		416,4 ± 119,91 (205 %)		- 128,3 ± 114,34		- 30.81 %	
RISE	(1:1:1)	RISE	RIDE	RISE	RIDE	RISE	RIDE	RISE	RIDE
RIDE		377	382			24m	24m	24m	24m
RIV 0.3 mg: vs RIV 0.5 mg: vs Placebo		125	125	474,5 ± 174,8 (234 %)	482,6 ± 149,3 (238 %)	- 250,6 ± 212,2	- 259,8	- 52.8 %	- 53.8 %
		125	127	463,8 ± 144 (229 %)	463,8 ± 175,5 (229 %)	- 253,1 ± 183,7	- 270 ± 201,6	- 54.6 %	- 58.2 %
		127	130	467,3 ± 152 (230 %)	447,4 ± 154,4 (220 %)	- 133 ± 209	- 125,8 ± 198,3	- 28.5 %	- 28.1 %
DRCR.net protocolo I	Laser inmediato vs RIV 0,5 mg + laser inmediato vs RIV 0,5 mg + laser diferido vs ATIV 4 mg + laser inmediato	375		< 5 letras: 379±112 (187%) 5 a 9 letras: 384 ±107(189 %) ≥ 10 letras: 438 ± 136 (216%)					
RETAIN	(1:1:1)	372				12 m		12 m	
	RIV 0,5 mg vs RIV 0,5 mg + Laser	123	121	452,4 ± 131,2 (223 %)	480,7 ± 165 (237 %)	342.2 ± 160.1	350.48 ± 202.93	- 24.35 %	- 27,09 %
	vs RIV 0,5 mg PRN	128		432,5 ± 129,9 (213 %)		332.33 ± 158.94		- 23,16 %	

**Tabla 30: Resultados tomográficos Ensayos clínicos controlados Ranibizumab (cont.)**

Referencia	Tratamiento	n	GSC basal	Resultados GSC	% Disminución del GSC
DRCR.net	(1:1:1)	660	412 ± 130 <b>(203 %)</b>	12 m	
Protocolo T	AIV 2 mg	224		- 169 ± 138	- 41 %
	vs BIV 1.25 mg	218		- 101 ± 121	- 24.51 %
	vs RIV 0,3 mg	218		- 147 ± 134	- 35.7 %
LUCIDATE	(2:1)	33		48 s	
	RIV 0,5 mg	22	455,4 ± 78,7 <b>(224 %)</b>	- 131,5 ± 98	- 29 %
	vs Láser	11	488,2 ± 96,3 <b>(240 %)</b>	- 102,9 ± 88,4	- 21.1 %
RESOLVE	(1:1:1)	151		12 m	
	RIV 0.3 mg	51	455,4 ± 114,2 <b>(224 %)</b>	- 194.2 ± 135.1	- 42.7 %
	vs RIV 0.5 mg	51	455,4 ± 114,2 <b>(224 %)</b>	- 194.2 ± 135.1	- 42.7 %
	vs Placebo	49	448,9 ± 102,8 <b>(221 %)</b>	- 48.4 ± 153.4	- 10.8 %
RELIGHT		109		12 m	
	RIV 0,5 mg q 2 m PRN		456,6 ± 123,4 <b>(225 %)</b>	- 127.1 ± 158.5	- 27.8 %
REVEAL		396			
	RIV	133	419,2 ± 152.34 <b>(206 %)</b>	- 134.6	-32,1 %
	vs RIV + Laser	132	429,9 ± 158.25 <b>(212 %)</b>	- 171.8	-40 %
	vs Laser	131	394,7 ± 122.31 <b>(195 %)</b>	- 57.2	-14,5 %

#### **4. Futuras líneas de investigación**

Toda esta investigación, nos abre un campo inmenso de respuestas por resolver, entre las que nos parecen más interesantes estarían.

##### **4.1 Analizar la cohorte creada, en el tiempo, y con respecto al grado de retinopatía**

##### **4.2 Realizar un estudio de estandarización de valores de OCT obtenidos con distintos tomógrafos**

Dada la variedad de algoritmos de segmentación y tecnologías diferentes dentro de los distintos tomográficos, parece necesaria una estandarización de las mediciones que nos permita en primer lugar comparar distintos tipos de tratamiento en los ensayos clínicos y la evolución de nuestros pacientes en la práctica clínica habitual utilizando los dispositivos de última generación.

##### **4.3 Definir “Edema macular Tomográficamente significativo: EMTS”**

Previamente contábamos con el concepto de significación clínica (edema macular clínicamente significativo). Este concepto clínico, basado muchas veces en la pericia del explorador, puede ser sustituido por un concepto más objetivo, reproducible, basado en la técnicas exploratorias que utilizamos hoy en día

Por otra parte, los resultados del “Gold estándar” de tratamiento que podemos considerar al ETDRS, se basaban en incluir, sin discriminación de grado de agudeza visual, a todos los pacientes que presentaran EMCS. Desde nuestro punto de vista, debieran ser tratados todos los pacientes que presenten EMTS (que coincidirán en la mayor parte de los casos) un criterio fácilmente objetivable, además de la exploración de la agudeza visual.

No hay dudas en el inicio del tratamiento con antiangiogénicos en los edemas maculares clasificados como severos. Esto es así además, porque, por definición afecta a la zona central de la mácula, donde tiene más riesgo aplicar láser focal. Donde pueden surgir dudas es en

los edemas maculares leves y moderados, que pueden amenazar la visión, sin presencia de edema macular central, y, sobre todo si la agudeza visual es buena o muy buena, ya que pueden ser tratados mediante láser o antiangiogénicos. Nos plantearíamos qué tipo de tratamiento realizar e incluso si realizar algún tratamiento ocular o centrar el manejo en el control de los factores de riesgo generales.

No hay un criterio tomográfico de significación que delimite cuando es significativo un edema macular. Considerando las técnicas de exploración de las que disponemos actualmente (SD-OCT, SS-OCT), cualquier observador no experto puede detectar fácilmente el más mínimo quiste o engrosamiento presente en cualquier zona de la mácula de un paciente diabético, se hace necesario el establecer cuando es clínicamente razonable comenzar con esta intervención terapéutica.

Proponemos el establecimiento de un criterio tomográfico de significación (Edema Macular Tomográficamente Significativo), para marcar un límite inferior de tratamiento, que podamos aplicar con seguridad de estar tratando a todos los pacientes que lo requieren y no estar sobretratando, dado que, es una intervención terapéutica que requiere en muchas ocasiones reiteradas visitas y número de inyecciones y existe además la posibilidad, aunque muy improbable, como hemos encontrado en nuestro estudio, de efectos secundarios graves

Esto nos permitiría incluso, analizar automáticamente los datos de la OCT, conociendo de este modo a qué pacientes deberíamos tratar





## **VIII. CONCLUSIONES**

---



Como resultado de la presente Tesis Doctoral, establecemos las siguientes Conclusiones:

1. La prevalencia de Retinopatía Diabética, Edema macular Diabético y Retinopatía Diabética que amenace la visión, en nuestra población, es respectivamente de 24,94%, 3,62% y 4,20%.
2. Entre los pacientes diabéticos, Los factores de riesgo más asociados con la presencia de EMD son el presentar DM tipo2 (Riesgo relativo:3,1), el tiempo de evolución de la diabetes mayor de 10 años (RR:2,4), el haber sufrido un IAM previo (RR:1,7) y el estar en tratamiento por padecer HTA(RR:1,5).
3. En nuestro Area de Salud, los pacientes diabéticos, que presentan Retinopatía Diabética que Amenaza la Visión, en conjunto, muestran un control metabólico aceptable (Hb A1c =  $7,97 \pm 1,65$  y medias de perfil lipídico dentro de la normalidad). Esto puede influir positivamente en los resultados obtenidos en nuestra intervención terapéutica.
4. La mediana de días transcurridos entre la primera visita de screening y la fecha de inicio del tratamiento a los pacientes a los que se indicó tratamiento, fue de 55,5 (40-84) días, lo que parece muy razonable.
5. Los paciente en los que iniciamos el tratamiento, presentan unos niveles basales de afectación ocular menores que los de la mayoría de ensayos clínicos controlados: MAVC basal de 66,17 (IC 95%, 62,9 – 69,5,  $p < 0,001$ ) letras y Grosor del subcampo central: 333,7 (IC 95%, 312,3 – 355,06,  $p < 0,001$ )  $\mu\text{m}$ , lo que representa un 145 % sobre el valor medio y Volumen macular: 8,98(IC 95%, 8,6 – 9,3,  $p < 0,001$ )  $\text{mm}^3$  lo que representa un 120% sobre el valor medio.
6. La mejoría de Agudeza visual al año de nuestros pacientes es de +5,71 (IC 95%: 2,88-8,54,  $P < 0,001$ ) letras ETDRS. Nuestros resultados en términos de mejoría de agudeza visual al año son ligeramente inferiores a los publicados en algunos ensayos clínicos controlados debido a encontrarse nuestros pacientes, de entrada, más cerca del techo de mejoría.
7. La disminución del Grosor del subcampo foveal central al año se sitúa en -14,39% (IC 95%, -19,58-(-9,20),  $p < 0,001$ ) %.

8. El porcentaje de pacientes que, en nuestra muestra, mejoran más de cinco letras al cabo del año es del 45,1%; los que mejoran más de 10 letras del 21,6%; los que mejoran más de 15 letras del 19,6%,
9. Los cambios clínicamente más relevantes como resultado de nuestra intervención se producen en la divisoria de las 60 letras ETDRS, es decir, pacientes que antes y después del tratamiento no pueden leer y pueden leer, aunque sea con dificultad.
10. El valor de la MAVC basal “explicaría” el 48,2 % del resultado de cambio de MAVC al año, en el sentido de que los pacientes con mejores MAVC basales obtiene menores resultados de mejoría de MAVC a los 12 meses.
11. Existe una correlación, inversamente proporcional, entre la disminución del Grosor del subcampo central al año y el Grosor del subcampo central basal. Esta fue la correlación más fuerte entre todas las variables estudiadas como predictor de mejoría del Grosor del subcampo central
12. El número de dosis requeridas durante el primer año de tratamiento es similar a la mayoría de ensayos clínicos controlados. La media del número de dosis administradas en ese periodo es de  $5,78 \pm 1,9$  dosis, presentando una mediana de 6(5-7) dosis.
13. El número de visitas requeridas con nuestra pauta de tratamiento fue de 6, menor que la mayoría de los ensayos clínicos controlados

# **IX. RESUMEN / ABSTRACT**

---

---

# RESUMEN

## Introducción

En el año 2010 se estimó que la Retinopatía Diabética (RD) afectaba a 93 millones de personas en todo el mundo, 28 millones de ellos con Retinopatía Diabética que Amenaza su Visión (RDAV). Con el incremento previsto de prevalencia de Diabetes Mellitus en los próximos años, la RD puede llegar a ser la primera causa de deterioro visual en el mundo<sup>[4]</sup>. El edema macular diabético (EMD) es la causa más frecuente de disminución de visión en pacientes con RD<sup>[141]</sup>.

Durante más de 30 años el patrón de tratamiento del Edema Macular Diabético había permanecido relativamente estable. En la última década, por el contrario, el diagnóstico y tratamiento de esta patología ha sufrido transformaciones muy importantes. En cuanto al diagnóstico la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) nos proporciona imágenes a nivel prácticamente histológico de la mácula.

En lo referente al tratamiento, gracias al desarrollo de la investigación básica y traslacional se han descubierto anticuerpos monoclonales, proteínas recombinantes y aptámeros, que han supuesto una revolución en muchos campos de la medicina, y efectivamente, en la oftalmología.

Las modificaciones atañen también al manejo de la información referente a nuestros pacientes, basada actualmente en sistemas de cribado e imágenes digitalizados que permiten realizar lo que se conoce como telemedicina.

Nos encontramos asimismo con una cantidad ingente de información disponible sobre la eficacia de las nuevas moléculas, avalada por ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Esta revolución en el esquema del tratamiento del Edema Macular Diabético está produciendo un incremento muy importante de carga asistencial y de costes asociados para los sistemas sanitarios.

Todos esta transformación en el manejo del EMD, parecen suponer una mejoría en el pronóstico del paciente que presenta Retinopatía Diabética y Edema Macular Diabético, pero, como en muchas otras ramas de la medicina, se debe considerar la efectividad de una intervención terapéutica novedosa, como es ésta, aplicada en el “mundo real” o práctica clínica habitual, con las limitaciones y condicionantes que esto supone, en comparación con los ensayos clínicos controlados.

### **Hipótesis y Objetivos**

Con este objetivo de determinar en qué medida toda esta revolución en el paradigma de tratamiento del EMD, aplicados en una población concreta, son efectivos en situación de “mundo real”, hemos planteado la siguiente hipótesis:

“El diagnóstico precoz y tratamiento temprano con fármacos antiangiogénicos del edema macular diabético, es una intervención terapéutica efectiva en la práctica clínica habitual”

Para contrastar nuestra Hipótesis nos propusimos dos objetivos principales:

El **primer objetivo principal** es estudiar la precocidad de nuestro diagnóstico de Edema Macular Diabético. Para llevarlo a cabo establecemos tres objetivos específicos:

1. Estudiar las características de los pacientes diabéticos examinados, durante el periodo de un año., en la consulta de screening del área 3 de salud de Madrid y determinar la prevalencia de Retinopatía diabética, y Edema macular diabético detectados mediante retinografía digital y tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.
2. Identificar la frecuencia, de los factores de riesgo conocidos y descubrir aquellos con mayor peso en la detección temprana de los pacientes más proclives a presentar Edema Macular Diabético
3. Describir las características de control metabólico y oculares de los pacientes que ya presentan Retinopatía diabética que amenaza la visión, remitidos a la consulta hospitalaria para ser tratados

El **segundo objetivo principal** es establecer la eficacia, en una muestra de pacientes consecutivos con un periodo de inclusión de un año, de nuestra intervención terapéutica en “práctica clínica habitual”, estudiando los pacientes a los que indicamos tratamiento con antiangiogénicos por presentar Edema Macular Diabético. Para ello, definimos cuatro objetivos específicos:

4. Determinar el tiempo en iniciar el tratamiento en los pacientes a los que se lo indicamos.
5. Contrastar el nivel de enfermedad basal (mejor agudeza visual corregida, grosor del subcampo central y volumen macular) de nuestra muestra.
6. Verificar si nuestra intervención produce mejorías significativas, tanto funcionales (ganancia de letras ETDRS) como anatómicas (disminución del grosor central y del volumen macular)
7. Comparar nuestro resultados con los de los ensayos clínicos controlados y ensayos en mundo real, en cuanto a cambios anatómicos y funcionales, número de dosis y número de visitas en un año.

## **Material y Métodos**

Para la elaboración de esta tesis hemos realizado tres estudios simultáneos.

Un primer estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, del historial electrónico de todos los pacientes diabéticos que fueron enviados durante el periodo de un año natural al programa de cribado con retinografía digital de 3 campos y OCT de dominio espectral no midriáticas del área de salud 3 de la Comunidad de Madrid. En este estudio quedaron incluidos 3383 pacientes.

En segundo lugar, un estudio prospectivo, descriptivo transversal de todos los pacientes consecutivos que fueran siendo remitidos a la Consulta de Edema Macular Diabético. En este estudio se incluyeron 201 pacientes.

Realizamos, en tercer lugar un estudio prospectivo analítico, observacional de intervención de cohortes, no aleatorizado, no enmascarado en el que se incluyeron los 84 ojos, con disminución de agudeza visual y edema macular significativo, de los 65 pacientes



consecutivos a los que en dicho periodo se les indicó tratamiento con anti VEGF, mediante un protocolo de “Tratar y Extender”<sup>[217]</sup>, utilizando el fármaco Ranibizumab (Lucentis®, Genentech Inc. ,South San Francisco, CA, USA), aprobado legalmente en España, en la fecha de comienzo del periodo de inclusión, como primera indicación y las alternativas terapéuticas vigentes.. En este estudio se realizó un análisis de resultados por intención de tratar y se compararon los resultados con los de los principales ensayos clínicos controlados aleatorizados existentes en la literatura. El periodo de seguimiento del estudio de intervención varió en un rango entre los 6 y 18 meses.

## **Resultados**

En nuestro estudio hemos encontrado una prevalencia de RD, EMD, RDAV y RDAVM del 24,94%, 3,62%, 4,20% y 4,88% respectivamente.

Los factores de riesgo más fuertemente asociados a la presencia de estas patologías en nuestra muestra son el encontrarse en tratamiento por padecer hipertensión arterial, el haber sufrido un infarto agudo de miocardio previo, el tiempo de evolución de la diabetes de más de 10 años, y el padecer el tipo dos de la DM. En nuestro estudio no hemos encontrado vinculación con encontrarse en tratamiento por dislipemia, ni con el hábito de fumar.

El grado de control metabólico, en nuestro medio, en los pacientes que llegan a presentar RDAV es moderadamente aceptable, lo que consideramos influye positivamente en los buenos resultados que actualmente obtenemos en cuanto a eficacia de los tratamientos para el EMD.

El tiempo medio transcurrido desde el momento en el que un paciente que requiera ser tratado, entra en el programa de screening de RD hasta el momento en que se le administra la primera dosis de tratamiento es de 55 días.

Nuestros pacientes obtienen una media de mejoría de +5,7 letras ETDRS en el primer año de tratamiento, con un número medio de 6 inyecciones y un número medio de 6 visitas.

## Conclusiones

1. La prevalencia de Retinopatía Diabética, Edema macular Diabético y Retinopatía Diabética que amenace la visión, en nuestra población, es respectivamente de 24,94%, 3,62% y 4,20%.
2. Entre los pacientes diabéticos, Los factores de riesgo más asociados con la presencia de EMD son el presentar DM tipo2 (Riesgo relativo:3,1), el tiempo de evolución de la diabetes mayor de 10 años (RR:2,4), el haber sufrido un IAM previo (RR:1,7) y el estar en tratamiento por padecer HTA(RR:1,5).
3. En nuestro Area de Salud, los pacientes diabéticos, que presentan Retinopatía Diabética que Amenaza la Visión, en conjunto, muestran un control metabólico aceptable (Hb A1c =  $7,97 \pm 1,65$  y medias de perfil lipídico dentro de la normalidad). Esto puede influir positivamente en los resultados obtenidos en nuestra intervención terapéutica.
4. La mediana de días transcurridos entre la primera visita de screening y la fecha de inicio del tratamiento a los pacientes a los que se indicó tratamiento, fue de 55,5 (40-84) días, lo que parece muy razonable.
5. Los paciente en los que iniciamos el tratamiento, presentan unos niveles basales de afectación ocular menores que los de la mayoría de ensayos clínicos controlados: MAVC basal de 66,17 (IC 95%, 62,9 – 69,5,  $p < 0,001$ ) letras y Grosor del subcampo central: 333,7 (IC 95%, 312,3 – 355,06,  $p < 0,001$ )  $\mu\text{m}$ , lo que representa un 145 % sobre el valor medio y Volumen macular: 8,98(IC 95%, 8,6 – 9,3,  $p < 0,001$ )  $\text{mm}^3$  lo que representa un 120% sobre el valor medio.
6. La mejoría de Agudeza visual al año de nuestros pacientes es de +5,71 (IC 95%: 2,88-8,54,  $P < 0,001$ ) letras ETDRS. Nuestros resultados en términos de mejoría de agudeza visual al año son ligeramente inferiores a los publicados en algunos ensayos clínicos controlados debido a encontrarse nuestros pacientes, de entrada, más cerca del techo de mejoría.
7. La disminución del Grosor del subcampo foveal central al año se sitúa en -14,39% (IC 95%, -19,58-(-9,20),  $p < 0,001$ ) %.

8. El porcentaje de pacientes que, en nuestra muestra, mejoran más de cinco letras al cabo del año es del 45,1%; los que mejoran más de 10 letras del 21,6%; los que mejoran más de 15 letras del 19,6%,
9. Los cambios clínicamente más relevantes como resultado de nuestra intervención se producen en la divisoria de las 60 letras ETDRS, es decir, pacientes que antes y después del tratamiento no pueden leer y pueden leer, aunque sea con dificultad.
10. El valor de la MAVC basal “explicaría” el 48,2 % del resultado de cambio de MAVC al año, en el sentido de que los pacientes con mejores MAVC basales obtiene menores resultados de mejoría de MAVC a los 12 meses.
11. Existe una correlación, inversamente proporcional, entre la disminución del Grosor del subcampo central al año y el Grosor del subcampo central basal. Esta fue la correlación más fuerte entre todas las variables estudiadas como predictor de mejoría del Grosor del subcampo central
12. El número de dosis requeridas durante el primer año de tratamiento es similar a la mayoría de ensayos clínicos controlados. La media del número de dosis administradas en ese periodo es de  $5,78 \pm 1,9$  dosis, presentando una mediana de 6(5-7) dosis.
13. El número de visitas requeridas con nuestra pauta de tratamiento fue de 6, menor que la mayoría de los ensayos clínicos controlados

# ABSTRACT

## **Introduction**

In 2010, it was estimated that Diabetic Retinopathy (DR) affected 93 million people worldwide, 28 million of them with Vision-Threatening Diabetic Retinopathy (VTDR). With the expected increase in the prevalence of Diabetes Mellitus over the next few years, DR may become the leading cause of visual impairment in the world. Diabetic macular edema (DME) is the most frequent cause of decreased vision in patients with DR. For more than 30 years the treatment pattern of DME had remained relatively stable. In the last decade, on the other hand, the diagnosis and treatment of this pathology has undergone very important transformations. As far as the diagnosis is concerned, spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) provides images at the histological level of the macula. As regards treatment, thanks to the development of basic and translational research, monoclonal antibodies, recombinant proteins and aptamers have been discovered, which have led to a revolution in many fields of medicine, and indeed in ophthalmology. The modifications also concern the management of information regarding our patients, based on screening systems and digitized images that allow us to perform what is known as telemedicine.

We also find an enormous amount of information available on the efficacy of the new molecules, supported by randomized controlled clinical trials. This revolution in the treatment plan for Diabetic Macular Edema is producing a very significant increase in the burden of care and associated costs for health systems. All this transformation in the management of EMD seems to suggest an improvement in the prognosis of patients with DR and DME, but, as in many other branches of medicine, the effectiveness of a novel therapeutic intervention should be considered. It is applied in the "real world" or usual clinical practice, with the limitations and constraints this entails, compared to controlled clinical trials.

## **Hypothesis**

With this aim to determine the extent to which this whole revolution in the EMD treatment

---

paradigm applied to a particular population is effective in a "real world" situation, we have proposed the following hypothesis: "Early diagnosis and early treatment with antiangiogenic drugs of diabetic macular edema is an effective therapeutic intervention in normal clinical practice"

## **Purpose**

To contrast our Hypothesis we proposed two main objectives: The first main objective is to study the precocity of our diagnosis of DME. To accomplish this, we set out four specific objectives:

1. To study the characteristics of the diabetic patients examined during a one-year period at the screening clinic of the Health Area 3 of the Community of Madrid and to determine the prevalence of DR and DME detected by digital retinography and Spectral domain optical coherence tomography.

2. Identify the frequency of known risk factors and discover those with greater weight in the early detection of patients most likely to present DME

3. To describe the metabolic and ocular characteristics of patients who already present with vision-threatening diabetic retinopathy referred to the hospital for treatment

The second main objective is to establish the efficacy, in a sample of consecutive patients within a one-year inclusion period, of our therapeutic intervention in "usual clinical practice", studying the patients that we indicated antiangiogenic treatment for presenting DME. To this end, we defined four specific objectives:

4. Determine the time to start treatment in the patients to whom we indicate it.

5. Contrast the baseline disease level (best corrected visual acuity, central subfield thickness and macular volume) of our sample.

6. Verify if our intervention produces significant improvements, both functional (ETDRS letters gain) and anatomical (decrease in central thickness and macular volume)

7. Compare our results with those of controlled clinical trials and real-world trials, regarding anatomical and functional changes, number of doses and number of visits in a year.

## **Material and Methods**

---

For the elaboration of this Thesis we have carried out three simultaneous studies. A first retrospective, descriptive, cross-sectional study of the electronic history of all diabetic patients who were sent during the period of one calendar year to the 3-field digital and spectral domain OCT non mydriatic screening program of the health area 3 of The Community of Madrid. 3.383 patients were included in this study. Secondly, a prospective, descriptive cross-sectional study of all consecutive patients who were being referred to the Consultation on Diabetic Macular Edema (CDME). In this study, 201 patients were included. Third, a prospective, analytical, non-randomized, non-blinded, observational, cohort intervention study in which 84 eyes were included, with a decrease in visual acuity and significant macular edema, of the 65 consecutive patients in whom treatment with anti-VEGF, using a "Treat and Extend" protocol, using the drug Ranibizumab (Lucentis®, Genentech Inc., South San Francisco, CA, USA), legally approved in Spain, in the date of beginning of the inclusion period as the first indication, and current therapeutic alternatives. In this study we performed an analysis of results by intention to treat and compared the results with those of the main randomized controlled clinical trials existing in the literature. The follow-up period of the intervention study ranged from 6 to 18 months.

## **Results**

In our study we found a prevalence of DR, DME, VTDR and VTDRM of 24.94%, 3.62%, 4.20% and 4.88% respectively. The risk factors most strongly associated with the presence of these pathologies in our sample are being treated for hypertension, previous acute myocardial infarction, the time of evolution of diabetes for more than 10 years, and suffering type 2 from the DM. In our study, we found no association with being treated for dyslipidemia, nor with smoking. The degree of metabolic control in our setting in patients who present VTDR is moderately acceptable, which we consider to have a positive influence on the good results that we currently obtain regarding the efficacy of treatments for EMD. The mean time elapsed from the time a patient needed to be treated enters the RD screening program until the first dose of treatment is administered is 55 days.

---

Our patients obtained an average improvement of +5.7 ETDRS letters in the first year of treatment, with an average number of 6 injections and an average number of 6 visits.

### **Conclusions**

1. The prevalence of Diabetic Retinopathy, Diabetic Macular Edema and Diabetic Retinopathy that threatens vision in our population is 24.94%, 3.62% and 4.20%, respectively.
  2. Among diabetic patients, the risk factors most associated with the presence of DMD are the presence of DM type 2 (relative risk: 3.1), the time of evolution of diabetes greater than 10 years (RR: 2.4) , Having suffered previous AMI (RR: 1.7) and being treated for HBP (RR: 1.5).
  3. In our Health Area, diabetic patients with Diabetic Retinopathy who Threatens Vision, as a whole, show an acceptable metabolic control (Hb A1c =  $7.97 \pm 1.65$  and average lipid profile within normality) . This can positively influence the results obtained in our therapeutic intervention.
  4. The median number of days between the first screening visit and the date of initiation of treatment was 55.5 (40-84) days, which seems very reasonable.
  5. Patients in whom we started treatment have lower baseline levels of ocular involvement than in most controlled clinical trials: baseline MAVC of 66.17 (95% CI, 62.9-69.5,  $p < 0.001$ ) letters and Thickness of the central subfield: 333.7 (95% CI, 312.3 - 355.06,  $p < 0.001$ )  $\mu\text{m}$ , representing a 145% over mean value and Macular volume: 8.98 95%, 8.6 - 9.3,  $p < 0.001$ )  $\text{mm}^3$  which represents 120% over the mean value.
  6. The improvement of visual acuity per year of our patients is +5.71 (95% CI: 2.88-8.54,  $P < 0.001$ ) ETDRS letters. Our results in terms of visual acuity improvement at one year are slightly lower than those published in some controlled clinical trials because our patients were, on the inside, closer to the ceiling of improvement.
  7. The decrease in the thickness of the central foveal subfield at the year stands at -14.39% (95% CI, -19.58 - (- 9.20),  $p < 0.001$ )%.
  8. The percentage of patients in our sample who improve more than five letters at the end of the year is 45.1%; Those that improve more than 10 letters of 21.6%; Those who improve more than 15 letters of 19.6%
-

9. The most clinically relevant changes as a result of our intervention occur in the 60-letter ETDRS divide, ie patients who before and after treatment can not read and can read, even with difficulty.

10. The baseline MAVC value would "explain" 48.2% of the MAVC change result per year, in the sense that patients with better baseline MAVC obtains lower MAVC improvement results at 12 months.

11. There is an inversely proportional correlation between the decrease in the thickness of the central subfield and the thickness of the central subfield. This was the strongest correlation among all the variables studied as a predictor of improvement of the thickness of the central subfield

12. The number of doses required during the first year of treatment is similar to most controlled clinical trials. The mean number of doses administered in this period is  $5.78 \pm 1.9$  doses, presenting a median of 6 (5-7) doses.

13. The number of visits required with our treatment regimen was 6, lower than the majority of controlled clinical trials



# **X. BIBLIOGRAFÍA**

---



1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29 Suppl 1:S43-48.
2. International Diabetes Federation, 2015. *IDF Diabetes Atlas*, 7th edn. Brussels, Belgium.:
3. Rosado Martín J, Martínez López M, Mantilla Morató T, Dujovne Kohan I, Palau Cuevas FJ, Torres Jiménez R, et al. Prevalence of diabetes in an adult population in the region of Madrid (Spain): The Madrid Cardiovascular Risk study. *Gac Sanit* 2012;26(3):243–250.
4. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35(3):556-64.
5. Varma R. From a population to patients: the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2008;115(11):1857-8.
6. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1984;102(4):520-6.
7. Klein R, Klein B, Moss S, Davis M, Demets D. The Wisconsin Epidemiologic-Study of Diabetic-Retinopathy .III. Prevalence and Risk of Diabetic-Retinopathy When Age at Diagnosis Is 30 or More Years. *Arch Ophthalmol* 1984;102(4):527-32.
8. Klein BEK. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14(4):179-83.
9. Klein R, Klein B, Moss S, Davis M, Demets D. Glycosylated Hemoglobin Predicts the Incidence and Progression of Diabetic-Retinopathy. *Jama-J Am Med Assoc* 1988;260(19):2864-71.
10. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008;115(11):1859-68.
11. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: The Twenty-five-Year Incidence of Macular Edema in Persons with Type 1 Diabetes. *Ophthalmology* 2009;116(3):497-503.
12. Klein R, Klein B, Moss S, Cruickshanks K. The Wisconsin Epidemiologic-Study of Diabetic-Retinopathy .15. the Long-Term Incidence of Macular Edema. *Ophthalmology* 1995;102(1):7-16.
13. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.

14. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl* 1998;352(9131):837-53.
15. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy - A systematic review. *Jama-J Am Med Assoc* 2007;298(8):902-16.
16. Klein R, Moss SE, Klein BE, Gutierrez P, Mangione CM. The NEI-VFQ-25 in people with long-term type 1 diabetes mellitus: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 2001;119(5):733-40.
17. Romero-Aroca P, Fernández-Alart J, Baget-Bernaldiz M, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M. Epidemiología de la retinopatía diabética en pacientes tipo II: Cambios observados en una población entre los años 1993 y 2005, tras los nuevos criterios diagnósticos y un mayor control de los pacientes. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007;82(4):209–218.
18. López MI, Díez A, Velilla S, Rueda A, Alvarez A, Pastor JC. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic Epidemiol* 2002;9(3):205-14.
19. Santos-Bueso E, Fernández-Pérez C, Macarro A, Fernández-Vigo J. Prevalencia de retinopatía diabética en la ciudad de Badajoz 2002 (Proyecto Extremadura para prevención de la ceguera). *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007;82(3):153–158.
20. Vleming EN, Castro M, López-Molina MI, Teus MA. [Use of non-mydratric retinography to determine the prevalence of diabetic retinopathy in diabetic patients]. *Arch Soc Espanola Oftalmol* 2009;84(5):231-6.
21. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1994;112(9):1217-28.
22. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl* 1998;352(9131):854-65.
23. Tsugawa Y, Takahashi O, Meigs JB, Davis RB, Imamura F, Fukui T, et al. New diabetes diagnostic threshold of hemoglobin A(1c) and the 3-year incidence of retinopathy. *Diabetes* 2012;61(12):3280-4.
24. 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.
25. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):703-13.

26. Marshall G, Garg SK, Jackson WE, Holmes DL, Chase HP. Factors influencing the onset and progression of diabetic retinopathy in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1993;100(8):1133-9.
  27. Danser AH, van den Dorpel MA, Deinum J, Derkx FH, Franken AA, Peperkamp E, et al. Renin, prorenin, and immunoreactive renin in vitreous fluid from eyes with and without diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68(1):160-7.
  28. Williams B, Baker AQ, Gallacher B, Lodwick D. Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells. *Hypertens Dallas Tex* 1979 1995;25(5):913-7.
  29. Mohamed IN, Soliman SA, Alhusban A, Matragoon S, Pillai BA, Elmarkaby AA, et al. Diabetes exacerbates retinal oxidative stress, inflammation, and microvascular degeneration in spontaneously hypertensive rats. *Mol Vis* 2012;18:1457-66.
  30. Cheung N, Rogers S, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR, Wong TY. Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? *Stroke* 2007;38(2):398-401.
  31. Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Sharrett AR, Wong TY. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007;30(7):1742-6.
  32. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991;98(8):1261-5.
  33. Dodson PM, Gibson JM. Long-term follow-up of and underlying medical conditions in patients with diabetic exudative maculopathy. *Eye Lond Engl* 1991;5 ( Pt 6):699-703.
  34. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1996;114(9):1079-84.
  35. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2004;364(9435):685-96.
  36. Dirani M, Xie J, Fenwick E, Benarous R, Rees G, Wong TY, et al. Are obesity and anthropometry risk factors for diabetic retinopathy? The diabetes management project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4416-21.
  37. Henricsson M, Nyström L, Blohmé G, Ostman J, Kullberg C, Svensson M, et al. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care* 2003;26(2):349-54.
-

38. Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M, Aldington SJ, Fuller JH, Songini M, et al. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(2):284-9.
39. Ballard DJ, Melton LJ, Dwyer MS, Trautmann JC, Chu CP, O'Fallon WM, et al. Risk factors for diabetic retinopathy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes Care* 1986;9(4):334-42.
40. Mancini JE, Ortiz G, Croxatto JO, Gallo JE. Retinal upregulation of inflammatory and proangiogenic markers in a model of neonatal diabetic rats fed on a high-fat-diet. *BMC Ophthalmol* 2013;13:14.
41. Ruta LM, Magliano DJ, LeMesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med* 2013;30(4):387-98.
42. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2010;363(3):233-44.
43. Ramachandran A, Snehalatha C, Vijay V, King H. Impact of poverty on the prevalence of diabetes and its complications in urban southern India. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2002;19(2):130-5.
44. Wong TY, Klein R, Islam A, Frances M, Folsom AR, Klein BE, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006;141(3):446-55.
45. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care* 2000;23(8):1084-91.
46. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990;13(1):34-40.
47. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Mechanisms of Disease Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med* 2012;366(13):1227-39.
48. Hirsch IB, Brownlee M. Beyond hemoglobin A1c--need for additional markers of risk for diabetic microvascular complications. *JAMA* 2010;303(22):2291-2.
49. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes* 2006;55(9):2401-11.
50. Adler's Physiology of the eye. 10th ed. Toronto: Mosby, Inc.;

51. Schiller PH, Malpeli JG. Properties and tectal projections of monkey retinal ganglion cells. *J Neurophysiol* 1977;40(2):428-45.
52. J. Donald M. Gass. *Stereoscopic atlas of macular diseases*. Missouri: Mosby; 1987.
53. Stephen J. Ryan. *Retina*. Mosby; 1989.
54. Kowluru RA, Engerman RL, Case GL, Kern TS. Retinal glutamate in diabetes and effect of antioxidants. *Neurochem Int* 2001;38(5):385-90.
55. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(2):1156-63.
56. van Dijk HW, Kok PHB, Garvin M, Sonka M, Devries JH, Michels RPJ, 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.
57. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PHB, 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.
58. 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.
59. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54(6):1615-25.
60. Gabbay KH. Hyperglycemia, polyol metabolism, and complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 1975;26:521-36.
61. Chibber R, Molinatti PA, Rosatto N, Lambourne B, Kohner EM. Toxic action of advanced glycation end products on cultured retinal capillary pericytes and endothelial cells: relevance to diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1997;40(2):156-64.
62. Kim W, Hudson BI, Moser B, Guo J, Rong LL, Lu Y, et al. Receptor for advanced glycation end products and its ligands: a journey from the complications of diabetes to its pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1043:553-61.
63. Grossin N, Wautier M-P, Meas T, Guillausseau P-J, Massin P, Wautier J-L. Severity of diabetic microvascular complications is associated with a low soluble RAGE level. *Diabetes Metab* 2008;34(4 Pt 1):392-5.
64. Shiba T, Inoguchi T, Sportsman JR, Heath WF, Bursell S, King GL. Correlation of diacylglycerol level and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation. *Am J Physiol* 1993;265(5 Pt 1):E783-793.

65. Zhou G, Wooten MW, Coleman ES. Regulation of atypical zeta-protein kinase C in cellular signaling. *Exp Cell Res* 1994;214(1):1-11.
66. Doganay S, Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Sevinç A, Mehmet N, et al. Comparison of serum NO, TNF-alpha, IL-1beta, sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Eye Lond Engl* 2002;16(2):163-70.
67. Abcouwer SF, Antonetti DA. A role for systemic inflammation in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):2384.
68. Chan P-S, Kanwar M, Kowluru RA. Resistance of retinal inflammatory mediators to suppress after reinstatement of good glycemic control: novel mechanism for metabolic memory. *J Diabetes Complications* 2010;24(1):55-63.
69. Funatsu H, Yamashita H. Pathogenesis of diabetic retinopathy and the renin-angiotensin system. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom* 2003;23(6):495-501.
70. Sjølie AK, Chaturvedi N. The retinal renin-angiotensin system: implications for therapy in diabetic retinopathy. *J Hum Hypertens* 2002;16 Suppl 3:S42-46.
71. Wilkinson-Berka JL. Angiotensin and diabetic retinopathy. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38(5-6):752-65.
72. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161(2):851-858.
73. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285(21):1182-6.
74. Ferrara N, Houck KA, Jakeman LB, Winer J, Leung DW. The vascular endothelial growth factor family of polypeptides. *J Cell Biochem* 1991;47(3):211-8.
75. Olsson A-K, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7(5):359-71.
76. Shima DT, Adamis AP, Ferrara N, Yeo KT, Yeo TK, Allende R, et al. Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen. *Mol Med Camb Mass* 1995;1(2):182-93.
77. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997;46(9):1473-80.



78. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1995;113(12):1538-44.
79. Collins PD, Connolly DT, Williams TJ. Characterization of the increase in vascular permeability induced by vascular permeability factor in vivo. *Br J Pharmacol* 1993;109(1):195-9.
80. Murata T, Ishibashi T, Khalil A, Hata Y, Yoshikawa H, Inomata H. Vascular endothelial growth factor plays a role in hyperpermeability of diabetic retinal vessels. *Ophthalmic Res* 1995;27(1):48-52.
81. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118(4):445-50.
82. Boulton M, Foreman D, Williams G, McLeod D. VEGF localisation in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998;82(5):561-8.
83. Famiglietti EV, Stopa EG, McGookin ED, Song P, LeBlanc V, Streeten BW. Immunocytochemical localization of vascular endothelial growth factor in neurons and glial cells of human retina. *Brain Res* 2003;969(1-2):195-204.
84. Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, Lieth E, Tarbell JM, Gardner TW. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. Penn State Retina Research Group. *Diabetes* 1998;47(12):1953-9.
85. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999;274(33):23463-7.
86. Jousseaume AM, Poulaki V, Qin W, Kirchhof B, Mitsiades N, Wiegand SJ, et al. Retinal vascular endothelial growth factor induces intercellular adhesion molecule-1 and endothelial nitric oxide synthase expression and initiates early diabetic retinal leukocyte adhesion in vivo. *Am J Pathol* 2002;160(2):501-9.
87. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246(4935):1309-12.
88. Connolly DT, Olander JV, Heuvelman D, Nelson R, Monsell R, Siegel N, et al. Human vascular permeability factor. Isolation from U937 cells. *J Biol Chem* 1989;264(33):20017-24.
89. Gao B-B, Clermont A, Rook S, Fonda SJ, Srinivasan VJ, Wojtkowski M, et al. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Nat Med* 2007;13(2):181-8.

90. Vasilaki A, Thermos K. Somatostatin analogues as therapeutics in retinal disease. *Pharmacol Ther* 2009;122(3):324-33.
91. Miller EC, Capps BE, Sanghani RR, Clemmons DR, Maile LA. Regulation of igf-I signaling in retinal endothelial cells by hyperglycemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(8):3878-87.
92. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005;353(8):782-92.
93. García-Ramírez M, Hernández C, Simó R. Expression of erythropoietin and its receptor in the human retina: a comparative study of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008;31(6):1189-94.
94. Zhang J, Wu Y, Jin Y, Ji F, Sinclair SH, Luo Y, et al. Intravitreal injection of erythropoietin protects both retinal vascular and neuronal cells in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(2):732-42.
95. Becerra SP, Amaral J. Erythropoietin--an endogenous retinal survival factor. *N Engl J Med* 2002;347(24):1968-70.
96. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995;77(5):863-8.
97. Das A, McGuire PG, Eriqat C, Ober RR, DeJuan E, Williams GA, et al. Human diabetic neovascular membranes contain high levels of urokinase and metalloproteinase enzymes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(3):809-13.
98. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, Crawford SE, Xu H, Benedict W, et al. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science* 1999;285(5425):245-8.
99. King GL, Suzuma K. Pigment-epithelium-derived factor--a key coordinator of retinal neuronal and vascular functions. *N Engl J Med* 2000;342(5):349-51.
100. Gao G, Li Y, Zhang D, Gee S, Crosson C, Ma J. Unbalanced expression of VEGF and PEDF in ischemia-induced retinal neovascularization. *FEBS Lett* 2001;489(2-3):270-6.
101. Mori K, Duh E, Gehlbach P, Ando A, Takahashi K, Pearlman J, et al. Pigment epithelium-derived factor inhibits retinal and choroidal neovascularization. *J Cell Physiol* 2001;188(2):253-63.
102. Lindahl P, Johansson BR, Levéen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science* 1997;277(5323):242-5.

103. Montesano R, Vassalli JD, Baird A, Guillemin R, Orci L. Basic fibroblast growth factor induces angiogenesis in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83(19):7297-301.
  104. Harada T, Harada C, Kohsaka S, Wada E, Yoshida K, Ohno S, et al. Microglia-Müller glia cell interactions control neurotrophic factor production during light-induced retinal degeneration. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2002;22(21):9228-36.
  105. Barber AJ, Antonetti DA. Mapping the blood vessels with paracellular permeability in the retinas of diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(12):5410-6.
  106. Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, Kojima T, Mitamura Y, Ohguro H, et al. Glial cell-derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy. *Diabetes* 2007;56(5):1333-40.
  107. Shakib M, Cunha-Vaz JG. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. IV. Junctional complexes of the retinal vessels and their role in the permeability of the blood-retinal barrier. *Exp Eye Res* 1966;5(3):229-34.
  108. Cunha-Vaz JG, Shakib M, Ashton N. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. I. On the existence, development, and site of a blood-retinal barrier. *Br J Ophthalmol* 1966;50(8):441-53.
  109. Jousseaume AM, Smyth N, Niessen C. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol* 2007;39:1-12.
  110. Cardier JE, Schulte T, Kammer H, Kwak J, Cardier M. Fas (CD95, APO-1) antigen expression and function in murine liver endothelial cells: implications for the regulation of apoptosis in liver endothelial cells. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 1999;13(14):1950-60.
  111. Hirschi KK, Rohovsky SA, D'Amore PA. PDGF, TGF-beta, and heterotypic cell-cell interactions mediate endothelial cell-induced recruitment of 10T1/2 cells and their differentiation to a smooth muscle fate. *J Cell Biol* 1998;141(3):805-14.
  112. Orledge A, D'Amore PA. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. *J Cell Biol* 1987;105(3):1455-62.
  113. Hammes H-P, Lin J, Renner O, Shani M, Lundqvist A, Betsholtz C, et al. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2002;51(10):3107-12.
  114. Dosso AA, Leuenberger PM, Rungger-Brändle E. Remodeling of retinal capillaries in the diabetic hypertensive rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(10):2405-10.
  115. Li W, Yanoff M, Liu X, Ye X. Retinal capillary pericyte apoptosis in early human diabetic retinopathy. *Chin Med J (Engl)* 1997;110(9):659-63.
  116. Cunha-Vaz JG. The blood-retinal barriers. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 1976;41(2):287-327.
-

117. Kuwabara T, Cogan DG. Retinal vascular patterns. VI. Mural cells of the retinal capillaries. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1963;69:492-502.
118. Viores SA. Assessment of blood-retinal barrier integrity. *Histol Histopathol* 1995;10(1):141-54.
119. 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 Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2004;18(12):1450-2.
120. Rohrbach DH, Wagner CW, Star VL, Martin GR, Brown KS, Yoon JW. Reduced synthesis of basement membrane heparan sulfate proteoglycan in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Biol Chem* 1983;258(19):11672-7.
121. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(19):10836-41.
122. Schröder S, Palinski W, Schmid-Schönbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 1991;139(1):81-100.
123. Jousseaume AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol* 2001;158(1):147-52.
124. Citi S, Cordenonsi M. Tight junction proteins. *Biochim Biophys Acta* 1998;1448(1):1-11.
125. Denker BM, Nigam SK. Molecular structure and assembly of the tight junction. *Am J Physiol* 1998;274(1 Pt 2):F1-9.
126. Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, Gardner TW. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14(4):240-8.
127. Lowe GD, Ghafour IM, Belch JJ, Forbes CD, Foulds WS, MacCuish AC. Increased blood viscosity in diabetic proliferative retinopathy. *Diabetes Res Edinb Scotl* 1986;3(2):67-70.
128. Roy MS, Podgor MJ, Rick ME. Plasma fibrinopeptide A, beta-thromboglobulin, and platelet factor 4 in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29(6):856-60.
129. van Haeringen NJ, Oosterhuis JA, Terpstra J, Glasius E. Erythrocyte aggregation in relation to diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1973;9(1):20-4.

130. Rogers SL, Tikellis G, Cheung N, Tapp R, Shaw J, Zimmet PZ, et al. Retinal arteriolar caliber predicts incident retinopathy: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetes Care* 2008;31(4):761-3.
  131. 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.
  132. Gardiner TA, Archer DB, Curtis TM, Stitt AW. Arteriolar involvement in the microvascular lesions of diabetic retinopathy: implications for pathogenesis. *Microcirc N Y N* 1994 2007;14(1):25-38.
  133. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Wong TY, Hubbard L, Cruickshanks KJ, et al. The relation of retinal vessel caliber to the incidence and progression of diabetic retinopathy: XIX: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 2004;122(1):76-83.
  134. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Wong TY, Sharrett AR. Retinal vascular caliber in persons with type 2 diabetes: the Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy: XX. *Ophthalmology* 2006;113(9):1488-98.
  135. Islam FMA, Nguyen TT, Wang JJ, Tai ES, Shankar A, Saw SM, et al. Quantitative retinal vascular calibre changes in diabetes and retinopathy: the Singapore Malay eye study. *Eye Lond Engl* 2009;23(8):1719-24.
  136. Wong TY, Islam FMA, Klein R, Klein BEK, Cotch MF, Castro C, et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(6):2341-50.
  137. Lanigan LP, Clark CV, Allawi J, Hill DW, Keen H. Responses of the retinal circulation to systemic autonomic stimulation in diabetes mellitus. *Eye Lond Engl* 1989;3 ( Pt 1):39-47.
  138. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331(22):1480-7.
  139. Miller JW, Adamis AP, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Rev* 1997;13(1):37-50.
  140. Kuiper EJ, Van Nieuwenhoven FA, de Smet MD, van Meurs JC, Tanck MW, Oliver N, et al. The angio-fibrotic switch of VEGF and CTGF in proliferative diabetic retinopathy. *PloS One* 2008;3(7):e2675.
  141. Klein R, Klein B, Moss S, Davis M, Demets D. The Wisconsin Epidemiologic-Study of Diabetic-Retinopathy .4. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 1984;91(12):1464-74.
-

142. Wilkinson C., Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110(9):1677-82.
143. Marmor MF. Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 1999;97(3-4):239-49.
144. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004;49(5):470-90.
145. Rotsos TG, Moschos MM. Cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2008;2(4):919-30.
146. Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. Pathophysiology of Macular Edema. *Ophthalmologica* 2010;224(1):8-15.
147. Girach A, Lund-Andersen H. Diabetic macular oedema: a clinical overview: Diabetic macular oedema. *Int J Clin Pract* 2007;61(1):88-97.
148. Do carmo A, Ramos P, Reis A, Proença R, Cunha-vaz JG. Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin-induced diabetes. *Exp Eye Res* 1998;67(5):569-75.
149. Blair NP, Tso MO, Dodge JT. Pathologic studies of the blood--retinal barrier in the spontaneously diabetic BB rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25(3):302-11.
150. Caldwell RB, Slapnick SM, McLaughlin BJ. Lanthanum and freeze-fracture studies of retinal pigment epithelial cell junctions in the streptozotocin diabetic rat. *Curr Eye Res* 1985;4(3):215-27.
151. Tso MO, Cunha-Vaz JG, Shih CY, Jones CW. Clinicopathologic study of blood-retinal barrier in experimental diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1980;98(11):2032-40.
152. Krogsaa B, Lund-Andersen H, Mehlsen J, Sestoft L, Larsen J. The blood-retinal barrier permeability in diabetic patients. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1981;59(5):689-94.
153. Sander B, Larsen M, Moldow B, Lund-Andersen H. Diabetic macular edema: passive and active transport of fluorescein through the blood-retina barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(2):433-8.
154. Pannicke T, Iandiev I, Uckermann O, Biedermann B, Kutzera F, Wiedemann P, et al. A potassium channel-linked mechanism of glial cell swelling in the postischemic retina. *Mol Cell Neurosci* 2004;26(4):493-502.
155. Colucciello M. Current intravitreal pharmacologic therapies for diabetic macular edema. *Postgrad Med* 2015;127(6):640-53.

156. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW, Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996;121(4):405-13.
157. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992;99(5):753-9.
158. Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;122(2):258-60.
159. Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1997;104(3):473-8.
160. Jumper JM, Embabi SN, Toth CA, McCuen BW II, Hatchell DL. Electron immunocytochemical analysis of posterior hyaloid associated with diabetic macular edema. *Retina Phila Pa* 2000;20(1):63-8.
161. Sebag J. Ageing of the vitreous. *Eye Lond Engl* 1987;1 ( Pt 2):254-62.
162. Kishi S, Shimizu K. Posterior precortical vitreous pocket. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1990;108(7):979-82.
163. Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. *Eye Lond Engl* 1992;6 ( Pt 6):541-52.
164. Sebag J, Balazs EA. Pathogenesis of cystoid macular edema: an anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. *Surv Ophthalmol* 1984;28 Suppl:493-8.
165. Kimura T, Kiryu J, Nishiwaki H, Oh H, Suzuma K, Watanabe D, et al. Efficacy of surgical removal of the internal limiting membrane in diabetic cystoid macular edema. *Retina Phila Pa* 2005;25(4):454-61.
166. Aroca PR, Salvat M, Fernández J, Méndez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications* 2004;18(4):211-5.
167. Ferris F. Treatment Techniques and Clinical Guidelines for Photocoagulation of Diabetic Macular Edema - Early Treatment Diabetic-Retinopathy Study Report Number-2. *Ophthalmology* 1987;94(7):761-74.
168. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986;93(7):989-97.
169. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90(11):1301-17.

170. Gandorfer A. Diffuse diabetic macular edema: pathology and implications for surgery. *Dev Ophthalmol* 2007;39:88-95.
171. Lee C, Olk R. Modified Grid Laser Photocoagulation for Diffuse Diabetic Macular Edema - Long-Term Visual Results. *Ophthalmology* 1991;98(10):1594-602.
172. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):786-806.
173. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, Fong DS, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114(3):525-36.
174. Ho J, Sull AC, Vuong LN, Chen Y, Liu J, Fujimoto JG, et al. Assessment of Artifacts and Reproducibility across Spectral- and Time-Domain Optical Coherence Tomography Devices. *Ophthalmology* 2009;116(10):1960-70.
175. Giani A, Cigada M, Choudhry N, Deiro AP, Oldani M, Pellegrini M, et al. Reproducibility of Retinal Thickness Measurements on Normal and Pathologic Eyes by Different Optical Coherence Tomography Instruments. *Am J Ophthalmol* 2010;150(6):815-824.e1.
176. Sull AC, Vuong LN, Price LL, Srinivasan VJ, Gorczynska I, Fujimoto JG, et al. COMPARISON OF SPECTRAL/FOURIER DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY INSTRUMENTS FOR ASSESSMENT OF NORMAL MACULAR THICKNESS: *Retina* 2010;30(2):235-45.
177. 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):847-858.e1.
178. Heussen FM, Ouyang Y, McDonnell EC, Narala R, Ruiz-Garcia H, Walsh AC, et al. Comparison of manually corrected retinal thickness measurements from multiple spectral-domain optical coherence tomography instruments. *Br J Ophthalmol* 2012;96(3):380-5.
179. Bressler SB, Edwards AR, Chalam KV, Bressler NM, Glassman AR, Jaffe GJ, et al. Reproducibility of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Retinal Thickness Measurements and Conversion to Equivalent Time-Domain Metrics in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(9):1113.
180. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A, Pinackatt S, Bertoldo G, et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol* 2004;19(1-2):13-20.



181. López C, Antonio F. Evaluación de la efectividad y coste efectividad del retinógrafo no midriático y análisis coste-beneficio de las diferentes estrategias de cribado en el diagnóstico y seguimiento de la retinopatía diabética : modelo de aplicación y desarrollo del programa de cribado en la Comunidad Autónoma Canaria. 2016 [citado 2016 dic 11];Available from: <http://acceda.ulpgc.es/handle/10553/18008>
182. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S11-61.
183. Colucciello M. Diabetic retinopathy. Control of systemic factors preserves vision. *Postgrad Med* 2004;116(1):57-64.
184. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44(2):156-63.
185. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1327-34.
186. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet Lond Engl* 1998;351(9095):28-31.
187. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TME, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2007;370(9600):1687-97.
188. Early Photocoagulation for Diabetic-Retinopathy - Etdrs Report Number-9 [Internet]. 1991 [citado 2016 dic 26];Available from: <http://m-hupa.c17.es/sf17/ill/request/2831168/download/>
189. Cunningham ET, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112(10):1747-57.
190. Loftus JV, Sultan MB, Pleil AM, Macugen 1013 Study Group. Changes in vision- and health-related quality of life in patients with diabetic macular edema treated with pegaptanib sodium or sham. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(10):7498-505.
191. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, Dombi T, Ice KS, Macugen 1013 Study Group. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(6):1107-18.
192. Pacella E, La Torre G, Impallara D, Malarska K, Turchetti P, Brillante C, et al. Efficacy and safety of the intravitreal treatment of diabetic macular edema with pegaptanib: a 12-month follow-up. *Clin Ter* 2013;164(2):e121-126.

193. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology* 2009;116(11):2175-2181.e1.
194. Do DV. Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes Study: 3-Year Outcomes and the Need for Prolonged Frequent Treatment. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(2):139.
195. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, et al. Two-Year Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology* 2010;117(11):2146-51.
196. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE Study. *Ophthalmology* 2011;118(4):615-25.
197. Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, et al. Two-Year Safety and Efficacy of Ranibizumab 0.5 mg in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2013;120(10):2004-12.
198. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, et al. Three-Year Outcomes of Individualized Ranibizumab Treatment in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014;121(5):1045-53.
199. Mitchell P, Massin P, Bressler S, Coon CD, Petrillo J, Ferreira A, et al. Three-year patient-reported visual function outcomes in diabetic macular edema managed with ranibizumab: the RESTORE extension study. *Curr Med Res Opin* 2015;31(11):1967-75.
200. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33(11):2399-405.
201. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Results from 2 Phase III Randomized Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4):789-801.
202. 1-s2.0-S0161642010002435.pdf.
203. Pearce I, Banerjee S, Burton BJL, Chakravarthy U, Downey L, Gale RP, et al. Ranibizumab 0.5 mg for Diabetic Macular Edema with Bimonthly Monitoring after a Phase of Initial Treatment. *Ophthalmology* 2015;122(9):1811-9.
204. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W, et al. A Randomized Trial to Assess Functional and Structural Effects of Ranibizumab versus Laser in Diabetic Macular Edema (the LUCIDATE Study). *Am J Ophthalmol* 2014;157(5):960-970.e2.
205. Br J Ophthalmol-2016-Prünte-787-95.pdf.

206. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med* 2015;372(13):1193-203.
207. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema (BOLT Study). *Ophthalmology* 2010;117(6):1078-1086.e2.
208. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99(17):11393–11398.
209. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. One-Year Outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2012;119(8):1658-65.
210. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014;121(11):2247-54.
211. Elwyn H. Diabetic retinitis. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1929 1945;34:187-90.
212. Nauck M, Roth M, Tamm M, Eickelberg O, Wieland H, Stulz P, et al. Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16(4):398-406.
213. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;341(2-3):309-15.
214. Chang-Lin J-E, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):80-6.
215. D'Agostino RB, Kwan H. Measuring effectiveness. What to expect without a randomized control group. *Med Care* 1995;33(4 Suppl):AS95-105.
216. Freemantle N, Strack T. Real-world effectiveness of new medicines should be evaluated by appropriately designed clinical trials. *J Clin Epidemiol* 2010;63(10):1053-8.
217. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol* 2015;bjophthalmol–2015.

218. CONSEJERÍA DE SANIDAD, VICECONSEJERÍA DE SANIDAD. MEMORIA ANUAL DE ACTIVIDAD DEL SERVICIO MADRILEÑO DE SALUD AÑO 2015. 2016;
219. 3D-OCT-Series-Normative-Summary.pdf.
220. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(20):2137.
221. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376(9735):124-36.
222. Romero-Aroca P, de la Riva-Fernandez S, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N. Changes observed in diabetic retinopathy: eight-year follow-up of a Spanish population. *Br J Ophthalmol* 2016;bjophthalmol-2015.
223. Daskivich LP, Vasquez C, Martinez C, Tseng C-H, Mangione CM. Implementation and Evaluation of a Large-Scale Teleretinal Diabetic Retinopathy Screening Program in the Los Angeles County Department of Health Services. *JAMA Intern Med* 2017;
224. Gupta A, Cavallerano J, Sun JK, Silva PS. Evidence for Telemedicine for Diabetic Retinal Disease. *Semin Ophthalmol* 2017;32(1):22-8.
225. Tozer K, Woodward MA, Newman-Casey PA. Telemedicine and diabetic retinopathy: review of published screening programs. *J Endocrinol Diabetes* 2015;2(4).
226. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, Clermont AC, Birkmire-Peters D, Aiello LP, et al. Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2001;108(3):572-85.
227. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM complications study. 1995;
228. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2000;283(7):889-96.
229. Scanlon PH, Aldington SJ, Leal J, Luengo-Fernandez R, Oke J, Sivaprasad S, et al. Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol Assess* 2015;19(74):1-116.
230. Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, Todkill D, Tsertsvadze A, Connock M, et al. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. *Br J Ophthalmol* 2016;100(1):105-14.

231. Keech AC, Mitchell P, Summonen PA, O'Day J, Davis TME, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9600):1687-97.
232. Klein BEK, Myers CE, Howard KP, Klein R. Serum Lipids and Proliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema in Persons With Long-term Type 1 Diabetes Mellitus: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(5):503-10.
233. Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, de Courten MP, Balkau B, McCarty DJ, et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care* 2003;26(6):1731-7.
234. Bansal AS, Khurana RN, Wieland MR, Wang P-W, Van Everen SA, Tuomi L. Influence of Glycosylated Hemoglobin on the Efficacy of Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2015;122(8):1573-9.
235. WHO/Europe | Nutrition - Body mass index - BMI [Internet]. [citado 2017 abr 23]; Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
236. Ebnetter A, Wolf S, Abhishek J, Zinkernagel MS. RETINAL LAYER RESPONSE TO RANIBIZUMAB DURING TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA: Thinner is Not Always Better. *Retina Phila Pa* [Internet] 2016 [citado 2016 dic 11]; Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/26735563>
237. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2016;123(6):1351-9.
238. 3D-OCT-Series-Normative-Summary.pdf.
239. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, Kiss S, Loewenstein A, Augustin AJ, et al. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *Am J Ophthalmol* 2016;172:72-9.
240. Dugel P, Hillenkamp J, Sivaprasad S, Vögeler J, Mousseau M-C, Wenzel A, et al. Baseline visual acuity strongly predicts visual acuity gain in patients with diabetic macular edema following anti-vascular endothelial growth factor treatment across trials. *Clin Ophthalmol* 2016;1103.
241. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2010;117(6):1064-1077.e35.

242. Ishibashi T, Li X, Koh A, Lai TYY, Lee F-L, Lee W-K, et al. The REVEAL Study. *Ophthalmology* 2015;122(7):1402-15.
243. Bressler SB. Factors Associated With Changes in Visual Acuity and Central Subfield Thickness at 1 Year After Treatment for Diabetic Macular Edema With Ranibizumab. *Arch Ophthalmol* 2012;130(9):1153.
244. Nowacka B, Kirkiewicz M, Mozolewska-Piotrowska K, Lubiński W. The macular function and structure in patients with diabetic macular edema before and after ranibizumab treatment. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 2016;132(2):111-22.