



Universidad de Alcalá
Facultad de Medicina
Departamento de Ciencias Morfológicas y Cirugía

TOMOGRAFÍA ÓPTICA ESPECTRAL NO MIDRIÁTICA PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Directores:
Francisco J. Muñoz Negrete
Gema Rebolleda Fernández

Autor:
Francisco Javier Lara Medina

Junio de 2010



Universidad
de Alcalá

Prof. D. Manuel Sánchez Chapado, Director del Departamento de Cirugía de la
Universidad de Alcalá

CERTIFICA

Que el trabajo titulado *“Tomografía óptica espectral no midriática para el diagnóstico precoz del edema macular diabético”* ha sido realizado en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá por D. Francisco Javier Lara Medina y que dicho trabajo reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológico suficientes para 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 veinticinco de mayo de 2010.



D. Francisco J. Muñoz Negrete, Profesor Titular de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá y Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital Ramón y Cajal, y

Dña. Gema Rebolleda Fernández, Profesora Asociada de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá,

Como Directores de la presente Tesis Doctoral

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado “*Tomografía óptica espectral no midriática para el diagnóstico precoz del edema macular diabético*” realizado por D. Francisco Javier Lara Medina reúne los requisitos metodológicos y el valor científico adecuados como 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 veinticinco de mayo de 2010.

Francisco J. Muñoz Negrete

Gema Rebolleda Fernández

Agradecimientos:

A todos mis compañeros del Hospital General La Mancha Centro sin los cuales no hubiera podido realizar esta tesis, soportando con paciencia la “ocupación” persistente de todos los OCT.

A las enfermeras y auxiliares del Hospital por “aguantarme” la pesadilla de hacer esta tesis, sin ellas no podría haber mareado tanto a los pacientes.

A Fernando, no por haber podido reunir en 4 baldosas 3 OCT espectrales (por eso te tenían que dar una medalla a la “gestión”) sino por apoyarnos a Carmen y a mí desde que llegamos al Hospital. Nos has cuidado, enseñado y respetado desde el primer día.

A Jose María Tenías Burillo por su indispensable ayuda con la estadística. Personas como tú hacen que un hospital como el nuestro sea de primera división.

A la sección de retina del Hospital Ramón y Cajal, por inculcarme su pasión por la oftalmología.

A la Dra. Rebolleda y al Dr. Muñoz Negrete, por ser las dos personas que más han influido en mi “carrera científica”. Siempre habéis estado ahí, dando “empujones” para publicar, estudiar y mejorar. Os debía esta tesis por todo lo que me habéis enseñado.

A Maricarmen, Rafael, Severina, M^a José, Jorge y los pequeños, por ser la mejor familia “política” del mundo. Habéis aguantado con gallardía el tostón que os he dado.

A mis padres y a Miguel, cuyos esfuerzos y sacrificios han servido para que hoy pueda escribir estas líneas.

Mamá, dentro de esta tesis está tu capacidad de trabajo y tu tesón, que me ha permitido seguir adelante aunque no tuviera más fuerzas.

Papá, además de tu ojo, aquí está parte de tu valentía y de tu capacidad de improvisación, con las que he podido salvar mil y un problemas.

A mi abuela Felisa y a Fran.

A Carmen,
es el agradecimiento más difícil de escribir
para mí, podría escribir dos o tres tesis como
esta para poder decirte todo lo que te quiero, lo
que te necesito y lo que significas para mí.
Sin ti, no podría haber escrito nada.
Tú eres mi luz y mi inspiración en la vida.

Y cómo no, a “Petito”, el futuro rey de la casa.
Todo esto es por tu culpa.

Índice

I. Introducción.....	7
1. Recuerdo anatómico: Retina y mácula.....	9
2. Diabetes mellitus	13
(a) Epidemiología.....	14
3. Retinopatía diabética	15
(a) Epidemiología de la retinopatía diabética	16
(b) Patogenia de la retinopatía diabética.....	18
(i) <i>Anomalías bioquímicas</i>	18
(ii) <i>Anomalías fisiológicas</i>	20
(iii) <i>Anomalías hematológicas</i>	21
(iv) <i>Anomalías vasoproliferativas</i>	22
(v) <i>Anomalías anatómicas</i>	23
(c) Características clínicas y clasificación.....	24
4. Edema macular diabético	27
(a) Tipos de edema macular	27
(b) Epidemiología del edema macular	28
(c) Patogénesis del edema macular.....	29
5. Tomografía de coherencia óptica.....	35
6. Telemedicina y retinopatía diabética	40
II. Hipótesis	45
III. Objetivos	49
IV. Material y Métodos.....	53
1. Material	55
(a) Sujetos	55
(b) Exploraciones realizadas.....	55
(c) Criterios de inclusión	56
(d) Criterios de exclusión.....	56
2. Métodos	57

(a) Esquema de trabajo.....	57
(b) Pupilometría	58
(c) Pentacam HR.....	59
(d) OCT Topcon 3D.....	61
(e) OCT HD-Cirrus.....	62
(f) HRA-OCT Spectralis.....	65
(g) Protocolo de exploración con OCT	67
(h) Estadística.....	71

V. Resultados75

1. Características demográficas de los pacientes.....	77
2. Tamaño pupilar.....	79
3. Cristalino	80
4. Estudio estadístico descriptivo y de normalidad de los grosores retinianos medidos con OCT.....	81
5. Fracaso en la obtención de imágenes tomográficas para aplicar el algoritmo de segmentación	83
6. Influencia del tamaño pupilar y la densidad cristaliniiana en la calidad de la imagen tomográfica	89
7. Estudio de validez y seguridad del OCT	92
(a) OCT frente a biomicroscopía en la REGIÓN FOVEAL.....	92
(i) <i>Índices de validez</i>	92
(ii) <i>Curvas ROC</i>	98
(b) Estudio de espesores retinianos antes y después de la dilatación	110
(c) OCT frente a biomicroscopía usando TODA LA REGIÓN MACULAR.....	112
(d) OCT sin midriasis frente a OCT tras dilatación pupilar en la REGIÓN FOVEAL.....	116
(i) <i>Índices de validez</i>	116
(ii) <i>Estudio de correlación</i>	118
(iii) <i>Curvas ROC</i>	120
(e) Estudio del coeficiente de correlación intraclase	123
(f) Método de acuerdo de Bland y Altman.....	125
(i) <i>Área foveal</i>	126
(ii) <i>Zona nasal 1</i>	128

(iii) Zona nasal 2	129
(iv) Zona temporal 1	131
(v) Zona temporal 2	132
(vi) Zona superior 1	134
(vii) Zona superior 2	135
(viii) Zona inferior 1	137
(ix) Zona inferior 2	138
8. Estudio de repetibilidad del OCT en edema macular diabético	140
(a) Coeficiente de repetibilidad de Bland y Altman	141
(b) Contraste de homogeneidad	143
(c) Coeficiente de correlación intraclase entre primera y segunda medida	144
VI. Discusión	145
1. Tasa de fracaso en la medición	149
2. Validez del OCT espectral no midriático para el diagnóstico del edema macular diabético	157
(a) Biomicroscopía con lente de no contacto como gold standard	157
(i) Estudio de validez interna del OCT no midriático	157
(ii) El problema de un único punto de corte	172
(iii) Validez externa del OCT no midriático	176
(b) OCT con midriasis como gold standard	181
3. Estudio de concordancia del OCT no midriático	187
4. Repetibilidad del OCT no midriático en la medición del edema macular diabético	192
5. Implicaciones prácticas	199
VII. Conclusiones	201
VIII. Abstract	207
IX. Bibliografía	217
X. Lista de tablas	235
XI. Lista de figuras	241

I. Introducción

1. Recuerdo anatómico: Retina y mácula

La retina es una doble capa epitelial derivada de la copa óptica del embrión, que tapiza la superficie interna de la coroides. En la parte posterior su capa interna se muestra muy engrosada, formando la capa neurosensorial o cerebral, la cual contiene los elementos fotosensibles y da lugar a las fibras del nervio óptico. La capa neurosensorial se extiende desde el nervio óptico hasta la ora serrata, reduciendo progresivamente su grosor (de 0,4 mm a 0,1 mm). En la ora serrata esta capa pierde los elementos sensoriales y queda formada únicamente por una lámina de células epiteliales no pigmentadas que recubren el cuerpo ciliar junto a la capa externa del epitelio pigmentario de la retina.

La retina está formada por dos capas: la capa externa o capa pigmentaria de la retina y la capa interna o neurosensorial.

La **capa externa** está formada por una única lámina de células cuboideas intensamente pigmentadas con abundantes interdigitaciones hacia los fotorreceptores (conos y bastones) de la capa neurosensorial. El origen de este epitelio pigmentario de la retina (EPR) es el neuroectodermo. El tamaño de las células del EPR es aproximadamente de 16 micras de diámetro, aunque en la zona de la mácula, las células son más altas y se disponen más densamente. Las células están unidas entre sí en sus paredes laterales por uniones estrechas (zónula occludens) constituyendo la barrera hematorretiniana externa.

El EPR desarrolla diversas funciones en la fisiología retiniana:

- absorbe la luz, evitando que sea reflejada otra vez hacia la retina sensorial, perdiendo capacidad de resolución.
- mantiene el espacio subretiniano.
- constituye la barrera hematorretiniana externa.
- fagocita los segmentos externos de los conos y los bastones.
- participa en el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados de la retina.

La **capa neurosensorial** de la retina muestra una pequeña mancha oval, amarillenta, situada en el eje visual, denominada mácula. Esta región se caracteriza por la presencia de pigmento xantófilo. La parte central de la mácula está ocupada por la fovea, con un tamaño de 1,5 milímetros, siendo la zona especializada para la visión cromática y la estereopsis fina. Dentro de la fovea existe una depresión central conocida como foveola, con un diámetro de 0,35 milímetros, donde los conos se disponen densamente empaquetados. Alrededor de la fovea existe un anillo de 0,5 milímetros de diámetro, denominado área parafoveal, donde la capa de células ganglionares, la nuclear interna y la plexiforme externa son más gruesas. Rodeando esta zona, existe otro anillo de 1,5 milímetros de anchura denominado zona perifoveal. A unos 3 milímetros en su lado nasal y ligeramente por encima de la mácula, se encuentra el disco del nervio óptico.

La retina neurosensorial está constituida a su vez por nueve capas:

- capa de conos y bastones
- membrana limitante externa
- capa nuclear externa
- capa plexiforme externa
- capa nuclear interna
- capa plexiforme interna
- capa de células ganglionares
- capa de fibras nerviosas
- membrana limitante interna

La **capa de conos y bastones** es la capa más externa y está formada por las células fotosensibles, cuya zona basal está en estrecha relación con la parte apical del epitelio pigmentario de la retina. Cada célula está constituida por un cuerpo que contiene el núcleo junto una prolongación periférica y otra central. El cuerpo celular está situado por dentro de la membrana limitante externa, mientras que la prolongación periférica se extiende por fuera de ella. Con estudios de microscopía electrónica se observa que el segmento externo de los bastones tiene forma de

cilindro delgado y está compuesto por sacos membranosos aplanados. Este segmento externo está unido al segmento interno por un estrecho cuello. El cuerpo del bastón constituye parte de la **capa nuclear externa** (junto al cuerpo de los conos) y de él parte un axón que establece sinapsis con las células ganglionares de la retina. El segmento externo de los conos tiene forma cónica, sobre todo en la parte periférica de la retina, donde los conos son más gruesos y cortos. Según se van aproximando a la fovea los conos van aumentando en altura de forma que a nivel foveal, sólo existen conos delgados y altos, densamente empaquetados. El cuerpo del cono se sitúa en la **capa nuclear externa**, formando una única fila de núcleos. De él parte un axón que hará sinapsis con una o varias células ganglionares.

En la retina existen 20 veces más bastones que conos, siendo estos últimos escasos en la periferia retiniana. En la fovea, los conos tienen una densidad de 140.000 conos por mm². La fovea central no contiene bastones. Los bastones tienen su mayor densidad a unos 20° de la fijación, donde puede llegar a haber 160.000 bastones por mm².

Los axones de los conos y bastones establecen sinapsis con las dendritas de las células bipolares, dando lugar a la **capa plexiforme externa**. El núcleo de estas células bipolares constituye la **capa nuclear interna**. En esta capa existen otros dos tipos de células, las células horizontales y las células amacrinas. Las células horizontales permiten la comunicación entre las diversas estructuras de esta capa. Las células amacrinas parecen contribuir al procesamiento primitivo de la señal lumínica en respuesta a alteraciones específicas del estímulo retiniano, como podrían ser los cambios bruscos en la intensidad de la luz.

La **capa plexiforme interna** está constituida principalmente por la sinapsis entre los axones de las células bipolares y las dendritas de las células ganglionares de la retina. El núcleo y el cuerpo de estas células ganglionares forma la **capa de células ganglionares**. De cada una de estas células parte un axón que, circulando por la parte interna de la retina, se dirige hacia el nervio óptico. Estos axones dan lugar a la **capa de fibras nerviosas**. Finalmente encontramos la **membrana**

limitante interna, que constituye la capa en contacto con el vítreo. La membrana limitante interna está formada por la membrana basal de las células de Müller.

Las **células de Müller** son células gliales especiales, cuyos núcleos se sitúan en la capa nuclear externa y cuyas prolongaciones se extienden a través de todas las capas, desde la limitante externa a la limitante interna. La **membrana limitante externa** está formada por uniones adherentes entre estas células de Müller y los segmentos externos de los fotorreceptores.

La zona macular presenta una serie de peculiaridades histológicas. Ya se ha comentado que en esta región los fotorreceptores existentes son únicamente los conos, con unos segmentos externos adelgazados y alargados. En la fóvea, existe un desplazamiento lateral de las capas internas de la retina, de modo que los conos quedan tapizando la superficie interna. Esta configuración permite que la luz llegue a los conos directamente sin atravesar otras capas. Esta característica, asociada a la gran densidad de conos, permite a la fóvea alcanzar la mayor resolución visual de la retina, con un arco de visión de 1°. En esta zona, los axones de los conos se dirigen oblicuamente en dirección a las células bipolares y ganglionares que se disponen alrededor de ella. Existe una proporción de sinapsis de un cono a una célula bipolar, lo que genera un número desproporcionado de fibras nerviosas, dando lugar al haz papilomacular.

2. Diabetes mellitus

La diabetes es una enfermedad sistémica crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es la hormona encargada de la regulación del azúcar en la sangre, originándose en la diabetes un estado de hiperglucemia que a largo plazo produce daño en diversos órganos.

La diabetes mellitus se clasifica en la forma *tipo 1* o anteriormente denominada diabetes insulino dependiente (DMID) o de inicio juvenil, y la forma *tipo 2*, que constituye la previamente denominada diabetes no insulino dependiente (DMNID) o de inicio adulto. La diferencia entre ambos tipos de enfermedad radica en el proceso fisiopatológico que las origina. En la diabetes *tipo 1* se produce una destrucción de las células beta del páncreas dando lugar a un déficit de producción de insulina. En cambio, en la diabetes *tipo 2* se produce una resistencia a la acción de la insulina acompañada de un defecto de la producción de la misma, lo que conduce a una deficiencia relativa de insulina.

En el mundo hay más de 220 millones de pacientes con esta enfermedad, de los cuales el 90-95% pertenecen al *tipo 2*. La Organización Mundial de la Salud estima que sólo en el año 2005 murieron por esta enfermedad 1,1 millones de pacientes, siendo casi el 50% de ellos menores de 70 años y el 55% mujeres. Se estima que entre los años 2005 y 2030 se multiplique por dos el número de estas muertes.¹

La diabetes mantenida a lo largo de años produce daño en diversos órganos como son el corazón, los vasos sanguíneos, los nervios, los riñones y los ojos. La diabetes aumenta el riesgo de cardiopatía y accidente cerebrovascular (el 50% de los pacientes diabéticos mueren por enfermedad cardiovascular). La neuropatía producida en los pies acompañada de una reducción del flujo sanguíneo favorece el desarrollo de úlceras en los miembros inferiores, lo que puede conducir a amputaciones. A nivel renal, la diabetes mellitus constituye una de las principales causas de insuficiencia renal, así un 10-20% de las muertes en diabéticos se deben a esta causa. La neuropatía diabética se produce por el daño inducido por la

enfermedad en el sistema nervioso periférico y hasta el 50% de los pacientes sufren síntomas derivados como dolor, parestesias o entumecimiento. La retinopatía diabética es una de las principales causas de ceguera legal en nuestro medio, así al cabo de 15 años de evolución de la diabetes, el 2% de los pacientes tiene ceguera legal y el 10% presenta un deterioro grave de la visión.^{2,3}

(a) Epidemiología

La prevalencia de la diabetes mellitus en España aumenta de forma proporcional a la edad. Se estima que un 6% de la población con edades comprendidas entre los 30 y los 65 años tiene diabetes, y un 10% entre los 30 y los 89 años. Existen diferencias en la prevalencia en función del área geográfica, siendo la zona mediterránea la de mayor prevalencia de enfermedad.⁴ El 90-95% de los pacientes afectados de diabetes mellitus presentan la forma *tipo 2*. En cuanto a la incidencia de diabetes mellitus en España, existen pocos datos en la bibliografía, así el estudio Lejona calculó una incidencia de 8,2 casos /1000 personas-año.⁵ Otro estudio más reciente determinó que la incidencia de diabetes mellitus *tipo 2* en la comunidad autónoma de Asturias era de 10,8 casos /1000 personas-año.⁶

En los últimos años se ha evidenciado un incremento en la prevalencia e incidencia de la enfermedad diabética, lo cual podría explicarse por diversos factores como son el aumento en la expectativa de vida de la población general, el aumento de la esperanza de vida del paciente diabético, la mayor fecundidad de las pacientes diabéticas, el incremento de la obesidad en la población general, el aumento del consumo de azúcares refinados y la disponibilidad de métodos diagnósticos más sofisticados.

3. Retinopatía diabética

La retinopatía diabética constituye una complicación microvascular crónica de la diabetes mellitus, siendo la principal causa de pérdida de visión y ceguera en adultos con edades comprendidas entre los 25 y los 74 años en los países industrializados.^{7,8} Los pacientes diabéticos presentan un riesgo de ceguera 25 veces superior al resto de la población.

La retinopatía diabética es una enfermedad retiniana que normalmente desarrollan en mayor o menor medida todos los pacientes con diabetes mellitus de larga evolución. Los signos más precoces de afectación retiniana en esta enfermedad son la aparición de microaneurismas y hemorragias. Los cambios vasculares pueden progresar dando lugar a zonas de no perfusión capilar, generando un cuadro clínico en el fondo de ojo caracterizado por la presencia de hemorragias retinianas, tortuosidad venosa y anormalidades vasculares intrarretinianas (IRMA). Si el cuadro clínico progresa, se pueden generar oclusiones capilares venosas y arteriales, dando lugar a neovasos en distintas localizaciones del ojo como son la papila, la retina, el iris y el ángulo iridocorneal. Se distinguen dos tipos fundamentales de retinopatía diabética en función de la aparición de estos neovasos, la forma *no proliferativa* y la *proliferativa*, siendo esta última forma de enfermedad la de peor pronóstico visual y la más grave.

En esta enfermedad existe un incremento de la permeabilidad capilar, lo cual puede generar un engrosamiento retiniano (edema). La principal causa de pérdida de visión en estos pacientes es producida por el desarrollo de este edema a nivel macular, aunque también puede ser debida en menor medida a otras circunstancias como son la hemorragia vítrea, la isquemia macular y los desprendimientos de retina traccionales de la mácula.

(a) Epidemiología de la retinopatía diabética

La prevalencia de la retinopatía diabética ha sido valorada en múltiples estudios. El estudio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) determinó la prevalencia de retinopatía en pacientes con DMNID de reciente diagnóstico, hallando valores del 35% en mujeres y del 39% en varones.⁹ El *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) encontró una prevalencia de retinopatía del 20,5% en diabéticos adultos (51-72 años de edad), afectando en mayor proporción a pacientes de raza negra (27,7%) que de raza blanca (16,7%).¹⁰ El *Blue Mountains Eye Study* estudió 3654 personas mayores de 49 años en una zona de Sydney, encontrando una prevalencia de diabetes mellitus de un 7% de la población con un 32,4% de pacientes afectados de retinopatía diabética. En este estudio, la proporción más alta de retinopatía diabética (75%) correspondía a los pacientes con DMID, mientras que en los pacientes con DMNID con enfermedad ya diagnosticada al inicio del estudio era del 35,7%, y en los de reciente diagnóstico este dato fue del 15,8%. No se demostraron diferencias de prevalencia de retinopatía diabética en relación al sexo.¹¹

En Europa se desarrolló *Eurodiab IDDM Complications Study*, estudiando a 3250 diabéticos insulino dependientes de 31 centros con edades comprendidas entre los 15 y 60 años y una duración media de la enfermedad de 14,7 años. La prevalencia de retinopatía varió considerablemente de unos lugares a otros, sin patrones geográficos aparentes, con valores comprendidos entre el 25% y el 60%. De estos pacientes, el 25,8% mostró una retinopatía diabética no proliferativa leve, un 9,8% presentó un grado moderado a severo y un 10,6% presentaba una retinopatía proliferante.¹²

En España, un estudio realizado en Navarra incluyó a 500 pacientes diabéticos de cuatro centros de salud de Pamplona.¹³ En este trabajo se encontró una prevalencia global de retinopatía del 25,8%, siendo del 66,7% en pacientes diagnosticados de diabetes antes de los 30 años y del 23,5% en pacientes diagnosticados después de esta edad. Los pacientes que necesitaban insulina para el control de su enfermedad presentaron una prevalencia mayor (55,6%) que los que

no necesitaban insulina (18,5%). Un estudio¹⁴ más reciente realizado mediante retinografía no midriática sobre 1393 pacientes diabéticos, estableció una prevalencia de algún grado de retinopatía del 21%. Esta prevalencia era del 26,12% para pacientes con diabetes *tipo 1*, del 14,49% para pacientes con diabetes *tipo 2 no insulino dependientes* y del 40,09% para diabéticos *tipo 2 insulino dependientes*. En este estudio se valoró la prevalencia de retinopatía en función del tiempo de evolución de enfermedad; así, en los pacientes con más de 15 años de evolución de la enfermedad se encontró una prevalencia del 41,38%, mientras que de los que llevaban menos de 10 años sólo presentaban retinopatía un 15,59%. En cuanto al edema macular, los diabéticos *tipo 1* tenían una prevalencia del 7,58%, frente al 11,74% de los diabéticos *tipo 2* que necesitaban tratamiento insulínico y al 2,46% de los de *tipo 2* que no necesitaban insulina.

El estudio en España con mayor número de participantes es el de López y colaboradores¹⁵ con 3544 pacientes, 175 de inicio joven de la enfermedad y 3344 de inicio tardío. Un 20,9% de los pacientes tenía algún grado de retinopatía diabética y un 5,7% presentaba edema macular. La prevalencia era mayor en pacientes de más edad, con mayor duración de su diabetes y con tratamiento insulínico.

Autor/año	N	Prevalencia global	Prevalencia DM1	Prevalencia DM2	
				NID	ID
López ¹⁵ /2002	3544	20,9%	-	-	-
Vleming ¹⁴ /2009	1393	21%	26,12%	14,49%	40,09%
Navarra ¹³	500	25,8%	-	-	-
Santos Bueso ¹⁶ /2001	3114	35,7%			
Santos Bueso ¹⁷ /2002	762	29,8%	64,7%	28%	

Tabla 1: Resumen de estudios epidemiológicos de retinopatía diabética en España.

(b) Patogenia de la retinopatía diabética

La retinopatía diabética y el edema macular diabético son complicaciones oculares secundarias al daño en la microvascularización inducido por la diabetes mellitus. Desde el punto de vista fisiopatológico, la retinopatía diabética cursa en dos fases bien diferenciadas. La primera fase se origina por el daño estructural en el sistema vascular inducido principalmente por las anomalías bioquímicas y fisiológicas generadas por la diabetes, especialmente por la hiperglucemia. La segunda fase es consecuencia del intento de reparación de sistema vascular, dando lugar a una respuesta aberrante de vasodilatación y vasoproliferación. Las principales anomalías descritas en la retinopatía diabética pueden agruparse en bioquímicas, fisiológicas, hematológicas, vasoproliferativas y anatómicas.

(i) Anomalías bioquímicas

La mayor parte de las células de organismo son capaces de reducir la entrada de glucosa en el interior celular cuando se encuentran en situaciones de hiperglucemia. Sin embargo, existen algunas células incapaces de frenar esta entrada y por tanto se deterioran ante cifras altas de glucosa extracelular. Dentro de este grupo de células que se dañan con la hiperglucemia se encuentran las células endoteliales, las células mesangiales del glomérulo renal y las células de Schwann que forman parte de los nervios periféricos.¹⁸

Se han descrito principalmente cuatro mecanismos intracelulares por los que la hiperglucemia induce el daño celular.

El primer mecanismo descrito es **el incremento del flujo a través de la vía de los polioles**. La vía de los polioles está centrada fundamentalmente en la enzima aldosa reductasa que se encarga de reducir los aldehídos tóxicos intracelulares a alcoholes inactivos. Cuando existe una hiperglucemia intracelular la glucosa es reducida a sorbitol por esta enzima, el cual es posteriormente oxidado a fructosa. En este proceso de reducción, la enzima aldosa reductasa consume altos niveles

del cofactor NADPH.¹⁹ Este NADPH es fundamental para la formación del principal antioxidante intracelular, el glutathion reductasa. Al existir menor disponibilidad de este glutathion reductasa, la célula está más expuesta al daño celular por estrés oxidativo. Un segundo mecanismo descrito es **la producción intracelular de proteínas glicadas**. Estas proteínas pueden dañar las células de tres formas: pueden *modificar las proteínas intracelulares*, especialmente las proteínas encargadas de regular la transcripción de genes,^{20,21} pueden *difundir a través de la membrana celular* y modificar las moléculas de la matriz extracelular, alterando las señales existentes entre estas moléculas y las células causando daño celular²² y además pueden *difundir al torrente sanguíneo* y alterar proteínas circulantes como la albúmina. Estas moléculas pueden unirse a receptores y dar lugar a la producción de citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento que inducen daño vascular.^{23,24}

El tercer mecanismo es **la activación de la proteinkinasa C (PKC)**. La hiperglucemia intracelular provoca la síntesis de una molécula denominada diacilglicerol que es uno de los principales cofactores en la activación de las isoformas clásicas de la proteinkinasa, concretamente las formas $-\beta$, $-\gamma$ y $-\alpha$.^{25,26} La activación de esta proteinkinasa C conlleva grandes alteraciones en la expresión de genes, así como la reducción del efecto vasodilatador del óxido nítrico endotelial y el aumento del efecto vasoconstrictor de la endotelina-1.²⁷ Esta activación mantenida de la PKC va a conducir a un ambiente intracelular que a largo plazo generará daño celular.

Finalmente, otro mecanismo de daño celular en la diabetes es **el incremento en la actividad de la vía hexosamina**. La mayor parte de la glucosa intracelular es metabolizada por la vía de la glucólisis, primero a glucosa-6-P y ésta a su vez a fructosa-6-P, para posteriormente continuar el resto del proceso glucolítico. Una pequeña parte de la fructosa-6-P puede entrar en una vía de señalización intracelular en la que la enzima GFAT (GlucosaminaFructosa-6-amidotransferasa) la convierte en glucosamina-6-fosfato y finalmente a UDP (UridinaDifosfato) N-acetilglucosamina. Este producto metabólico puede modificar la expresión de genes ocasionando por ejemplo, un incremento de los niveles del TGF-B1 y PA-1 que causan daño en los vasos sanguíneos.²⁸

Estos cuatro mecanismos se piensa que pueden ser iniciados por la superproducción de anión superóxido y otros metabolitos del estrés oxidativo por parte de la cadena transportadora de electrones de la mitocondria en respuesta a la hiperglucemia intracelular. El anión superóxido inhibe la actividad de la GAPDH (gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa) aumentando todos los metabolitos de la vía glucolítica que a su vez, inician los cuatro mecanismos bioquímicos descritos. Por otra parte, el anión superóxido reduce la producción de óxido nítrico dentro de la célula endotelial, lo que altera la función vascular normal.¹⁸

(ii) Anomalías fisiológicas

El sistema vascular retiniano dispone de un mecanismo de autorregulación que asegura el mismo flujo sanguíneo entre los hemisferios superior e inferior de la retina y garantiza que a pesar de que se produzcan cambios en la presión de perfusión, el flujo se mantenga constante y próximo al normal. Además a nivel uveal, el sistema nervioso simpático produce vasoconstricción de los vasos sanguíneos ante situaciones de elevación de la presión arterial, protegiendo al ojo de una perfusión excesiva. En la diabetes se origina una **alteración de los mecanismos de autorregulación**, así algunos estudios han mostrado incrementos hasta de un 15% del flujo macular en situaciones de hiperglucemia.²⁹ En situaciones de hipoxia también se ha encontrado un incremento del flujo macular hasta del 38% acompañado de un incremento del diámetro arterial y venoso.³⁰ Otra de las alteraciones más precoces en la diabetes es la **disminución de la velocidad del flujo retiniano** producida por la pérdida de pericitos endoteliales, el aumento del calibre capilar y la mayor viscosidad sanguínea.³¹ Este aumento de la viscosidad sanguínea unido a la alteración intracelular endotelial produce **daño en la pared vascular**, incrementando su permeabilidad y originando edema y exudados lipídicos. La pared vascular pierde elasticidad y capacidad de autorregulación ante situaciones de cambio de presión intravascular, generándose una situación similar a la arteriosclerosis.

(iii) Anomalías hematológicas

En la diabetes **los hematíes pierden la capacidad de deformarse** para pasar a través de los capilares retinianos. Esto es debido al aumento de la rigidez de su membrana plasmática por la glicación no enzimática y al incremento de la viscosidad intracelular producido por la hemoglobina glicosilada. La rigidez de los hematíes se relaciona con la gravedad de la retinopatía, siendo muy elevada en pacientes con retinopatía proliferativa.³² El aumento de la viscosidad plasmática, la reducción de la deformabilidad del hematíe y el aumento de la agregación plaquetaria generan un **incremento en la viscosidad sanguínea**.

En la diabetes mellitus se ha descrito la existencia de **un estado de hipercoagulabilidad** inducido básicamente por un aumento del factor VIII circulante (estimulado por la hormona de crecimiento), un aumento del fibrinógeno y una reducción de la actividad fibrinolítica. El factor VIII favorece la adhesión y la agregación de las plaquetas.³³

Los agregados de plaquetas y de glóbulos rojos pueden llegar a obstruir los pequeños vasos capilares e incluso las arteriolas de pequeño calibre dando lugar a zonas de isquemia por microtrombosis.³⁴ La presencia de estas zonas de microtrombosis ha sido confirmada en estudios de angiografía fluoresceínica y anatomía patológica, siendo evidente desde fases iniciales de la enfermedad. Las oclusiones capilares pueden preceder a los cambios oftalmoscópicos, mostrándose como zonas hipofluorescentes en la angiografía con fluoresceína.

(iv) Anomalías vasoproliferativas

La retinopatía diabética puede progresar en su evolución a un estado de severa isquemia retiniana que conduce a la formación de neovasos (angiogénesis) y a un exceso de permeabilidad de los mismos. Entre las sustancias responsables de esta angiogénesis destacan las hormonas (hormona de crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina, angiotensina II y hormonas del embarazo), los polipéptidos (factor de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento de los fibroblastos y factor transformador del crecimiento) así como los moduladores de la angiogénesis (heparán sulfato, heparina y cobre).

La isquemia ocular estimula la expresión y secreción de factores de crecimiento en las células retinianas, los cuales difunden a través de la retina para unirse a receptores específicos en las células endoteliales activando la replicación celular e incrementando la permeabilidad vascular. Entre todos los factores responsables de esta angiogénesis destaca **el papel del factor de crecimiento del endotelio vascular** (VEGF) como mediador muy significativo del proceso de neovascularización y de hiperpermeabilidad vascular.³⁵ En situaciones de hipoxia se produce un incremento en la expresión del VEGF-A que puede alcanzar hasta treinta veces su nivel basal en determinados cultivos celulares.³⁶ El VEGF-A forma parte de la familia VEGF de factores de crecimiento, incluyendo también al VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y al factor de crecimiento placentario. El VEGF-A (a partir de ahora denominado VEGF) es uno de los principales reguladores de la angiogénesis³⁷ y la permeabilidad vascular.³⁸ Existen tres tipos de receptores para el VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3),^{39,40} existiendo numerosas células a nivel retiniano capaces de expresar este factor como son las células de Müller, las células gliales, las células endoteliales, los pericitos, las células ganglionares y las células del epitelio pigmentario de la retina.⁴¹ Existen al menos cuatro isoformas mayores de VEGF-A: la 121, la 165, la 189 y la 206, y seis isoformas menores.^{42,43} Estudios recientes han identificado a la isoforma VEGF-A₁₆₅ como la forma predominante y más activa en la retinopatía diabética, constituyendo hasta el 80% del VEGF total encontrado en modelos experimentales.⁴⁴ Además de promover la angiogénesis, el

VEGF-A también afecta a la permeabilidad vascular induciendo la formación de poros en las células endoteliales⁴⁵ y alterando sus uniones intercelulares.⁴⁶ El efecto sobre la permeabilidad vascular y sobre la angiogénesis está mediado en el endotelio por el receptor transmembrana VEGFR-2. Los pacientes con retinopatía diabética tienen niveles más elevados de VEGF intravítreos que los pacientes sanos y además, en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa y edema macular, estos niveles se relacionan con el grado de hiperfluorescencia en la angiografía con fluoresceína.⁴⁷

En la diabetes también se produce una **activación de la proteinkinasa C**, sobre todo en los tejidos que con mayor frecuencia sufren complicaciones como son la retina, los glomérulos, la aorta, el corazón y los nervios periféricos. Esta activación está inducida por varios factores como son el aumento del estrés oxidativo, la síntesis de diacilglicerol y el aumento de la glicosilación de los productos de desecho. Esta proteinkinasa C junto con la hipoxia y la hiperglucemia, interviene en el aumento de expresión del VEGF. La activación de la proteinkinasa C-beta es indispensable para que el VEGF dé lugar a sus efectos sobre la permeabilidad vascular y sobre la proliferación vascular (a través de la vía de la fosforilación de la tirosina de la fosfolipasa C).²⁵

(v) Anomalías anatómicas

Las distintas alteraciones bioquímicas, endocrinas y hematológicas dan lugar a una serie de cambios anatómicos que originan gran parte de los signos clínicos de la retinopatía diabética.

En las fases iniciales de la retinopatía se produce una **pérdida de los pericitos** de la pared vascular que se observa en el examen histológico de pacientes con retinopatía diabética y algunos autores lo consideran como un hallazgo patognomónico de la enfermedad. Los pericitos son células que rodean las células endoteliales y tienen como principal función contrarrestar las presiones transmurales. Su pérdida permite la dilatación focal de la pared capilar, lo que genera la aparición de los microaneurismas.⁴⁸ En las fases iniciales de la diabetes

también se observa una **alteración de la membrana basal** con engrosamiento, vacuolización y depósito de colágeno fibrilar.⁴⁹ En este proceso se han involucrado diversos factores entre los que destacan la acción de la aldosa reductasa, que produce una degeneración progresiva de los pericitos,⁵⁰ la alteración de la síntesis de glicoproteínas modificando la composición de la membrana, y el proceso de glicación del colágeno, que facilita el engrosamiento al hacer más resistentes a la proteólisis a ciertas proteínas de membrana. Estos cambios en la membrana basal inducen un menor calibre vascular (favoreciendo la hipoxia) y estimulan la proliferación de las células endoteliales al reducirse el contacto de éstas con los pericitos.⁵¹

(c) Características clínicas y clasificación

La clasificación clínica de la retinopatía diabética más aceptada en los trabajos científicos es la establecida en el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).⁵² En esta clasificación, cada uno de los niveles está constituido por las lesiones oftalmoscópicas que se asocian a un determinado riesgo de progresión. Esta clasificación ha sido ampliamente validada para su uso en los ensayos clínicos, mostrando una alta reproducibilidad. Sin embargo, es una clasificación muy compleja y difícil de llevar a cabo en la práctica clínica diaria, ya que cada una de las 20 lesiones oftalmoscópicas deben ser graduadas en una escala del 3 al 6, comparando los hallazgos de cada paciente con fotografías estándar. El *ETDRS* también estableció una clasificación del edema macular que se utiliza como regla de oro para indicar un tratamiento láser.

El edema macular diabético se define como clínicamente significativo cuando cumple alguna de las siguientes características:

- 1.- Engrosamiento retiniano a menos de 500 micras del centro de la mácula.
- 2.- Exudación lipídica a menos de 500 micras del centro de la mácula, si se asocia con aumento del grosor retiniano.

3.- Zona de engrosamiento retiniano de 1 diámetro de papila o mayor, si dicho engrosamiento se encuentra a menos de 1 diámetro papilar del centro de la mácula.

La gran dificultad de aplicación de esta clasificación del *ETDRS* en la clínica diaria ha llevado a la creación de una nueva clasificación de la retinopatía diabética más práctica, principalmente dirigida a cuantificar la severidad de la enfermedad y su riesgo de progresión.

Esta nueva clasificación fue propuesta por el *Global Diabetic Retinopathy Project Group* basándose en evidencias de los estudios clínicos del *ETDRS*^{52,53} y el *WESDR*.^{7,8} Esta clasificación, al igual que la del *ETDRS*, considera de forma separada el edema macular y la retinopatía diabética, y se basa fundamentalmente en hallazgos oftalmoscópicos.⁵⁴ De este modo, la clasificación de la retinopatía diabética sería:

1.- Sin retinopatía aparente.

No existen lesiones en la exploración oftalmoscópica.

2.- Retinopatía diabética no proliferante leve.

Se caracteriza por la existencia únicamente de microaneurismas retinianos.

3.- Retinopatía diabética no proliferante moderada.

Se clasifica la enfermedad en este nivel cuando presenta menos de 20 hemorragias retinianas en los 4 cuadrantes y/o presenta arrosamiento venoso en un solo cuadrante. Otros hallazgos en este grado son los exudados lipídicos y algodinosos, indicando estos últimos cierta isquemia, aunque no se asocian con mayor grado de progresión.

4.- Retinopatía diabética no proliferante severa.

Se alcanza este nivel de severidad cuando existe cualquiera de las siguientes lesiones: más de 20 hemorragias intrarretinianas en los 4 cuadrantes o dilataciones venosas en 2 o más cuadrantes o anomalías vasculares intrarretinianas en un cuadrante. Este nivel de retinopatía conlleva un riesgo muy elevado de progresión a la forma proliferante (50,2%

en un año y 14,6% a la forma proliferante de alto riesgo). Si en la exploración encontramos las tres características (hemorragias severas + arrosariamiento venoso + IRMA), se considera como **muy severa** y tiene un riesgo de progresión del 45% en un año hacia la forma proliferante.

5.- Retinopatía diabética proliferante.

Se caracteriza por la presencia de neovascularización retiniana o papilar y/o hemorragia vítrea o prerretiniana. Este nivel también incluye la retinopatía diabética proliferante avanzada, que se caracteriza por la presencia de proliferaciones fibrovasculares, desprendimiento de retina traccional/regmatógeno y fondo de ojo no examinable por la opacidad vítrea.

En cuanto al edema macular diabético, se clasifica en los siguientes niveles:

1.- Sin edema macular evidente.

No hay engrosamiento retiniano ni exudación lipídica en el polo posterior.

2.- Edema macular presente.

2.1- Leve

Engrosamiento retiniano o exudación lipídica en polo posterior, pero lejos del área foveal.

2.2- Moderado

Engrosamiento retiniano o exudación lipídica próximo al centro de la mácula sin afectarla.

2.3- Severo

Engrosamiento retiniano o exudación lipídica que afecta al centro de la fovea.

Esta clasificación sólo tiene en cuenta hallazgos oftalmoscópicos, siendo complementada en muchas ocasiones por exámenes auxiliares como son la angiografía fluoresceínica y la tomografía de coherencia óptica, que pueden aportar datos de carácter pronóstico en la evolución de la enfermedad.

4. Edema macular diabético

El edema macular es la principal causa de pérdida de visión en los pacientes con diabetes mellitus. La hiperglucemia es el principal factor de riesgo para su desarrollo.⁵⁵ La incidencia del edema macular se correlaciona con la severidad de la diabetes, tanto para diabéticos *tipo 1* como *tipo 2*.⁵⁶ Una vez establecido, rara vez mejora espontáneamente. El 24% de los pacientes con edema macular clínicamente significativo (EMCS) y el 32% con EMCS afectando al centro foveal desarrollaron una pérdida moderada de visión (15 letras o más del ETDRS) en los siguientes 3 años.^{57,58}

(a) Tipos de edema macular

El edema macular se puede clasificar en **focal** o **difuso** en función del patrón de fuga en la angiografía fluoresceínica.⁵⁵ En el edema macular focal se observan puntos concretos de hiperfluorescencia debido a la fuga localizada de microaneurismas.⁵⁹ Esta fuga se piensa que es la responsable del engrosamiento retiniano. Los microaneurismas responsables suelen estar rodeados de exudados duros en forma de anillo, dando lugar a lesiones circinadas. En el edema macular difuso se aprecian extensas áreas de hiperfluorescencia procedentes de la fuga de capilares retinianos dilatados, y/o IRMA y/o arteriolas y vénulas. A diferencia del anterior, no encontramos un foco de microaneurismas concreto responsable del edema.⁵² El edema tipo difuso puede asociar edema macular cistoide cuando la acumulación de fluido ocurre principalmente en la capa plexiforme externa de la retina.⁶⁰ El edema macular focal responde al tratamiento con láser focal mientras que el tipo difuso es refractario en la mayor parte de los casos.⁶¹ El riesgo de desarrollar edema macular difuso es mayor a medida que aumenta el grado de retinopatía diabética. El riesgo de desarrollar edema difuso es 6,2 veces superior en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa muy severa respecto a los pacientes con retinopatía diabética no proliferativa severa. Este riesgo se incrementa hasta 7,7 veces en pacientes con retinopatía proliferativa.⁵²

(b) Epidemiología del edema macular

El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) estableció que el 27% de los pacientes desarrollan edema macular a los 9 años del diagnóstico de la diabetes.⁶² La frecuencia del edema macular diabético se relaciona con la severidad de la diabetes.^{7,63} En otro estudio realizado durante 10 años, el 20,1% de los pacientes menores de 30 años desarrolló edema macular, frente al 39,3% de los pacientes mayores de 30 años.⁶³

En España, un estudio realizado en Valladolid con 3544 participantes estableció una prevalencia del 5,7% de edema macular.¹⁵ Otro estudio realizado en la Comunidad de Madrid encontró una prevalencia de edema macular del 7,58% en pacientes con diabetes *tipo 1*. En pacientes con diabetes *tipo 2* sin necesidad de insulina la prevalencia fue del 2,46% mientras que, para aquellos que necesitaban insulina, la prevalencia se elevaba hasta el 11,74%.¹⁴ Los diabéticos *tipo 2* tienen una mayor tendencia a desarrollar edema macular en fases más precoces de la enfermedad (prevalencia del 3-8% en los 3 primeros años de enfermedad) que los diabéticos *tipo 1* (prevalencia del 0,5% a los 10 años de evolución).⁶⁴ Se han estudiado diversos factores sistémicos que pueden relacionarse con el desarrollo de edema macular, encontrando que la elevación tanto de la presión arterial diastólica como de los lípidos en sangre se asocia a un mayor riesgo de padecerlo.^{63,65,66}

Autor/año	N	Prevalencia global	Prevalencia DM1	Prevalencia DM2	
				NID	ID
López ¹⁵ /2002	3544	5,7%	-	-	-
Vleming ¹⁴ /2009	1393	-	7,58%	2,46%	11,74%
Santos Bueso ¹⁶ /2001	3114	5,6%			
Santos Bueso ¹⁷ /2002	762	1,42%			

Tabla 2: Resumen de estudios epidemiológicos de edema macular diabético en España.

(c) Patogénesis del edema macular

La patogénesis del edema macular es compleja y multifactorial. Se desarrolla principalmente por la **rotura de la barrera hematorretiniana** (BHR), que ocasiona una progresiva acumulación de fluido en las capas intrarretinianas de la mácula.^{67,68} La hiperglucemia produce elevación de los niveles de glucosa a nivel intracelular, lo cual induce la formación de radicales libres y la activación de la proteinkinasa C.²⁵ Aunque el elemento fundamental para el desarrollo del edema macular es la rotura de la barrera hematorretiniana, se ha demostrado que la unión vitreomacular puede contribuir significativamente a la progresión del edema macular.⁶⁴

La barrera hematorretiniana (BHR) está formada por la barrera hematorretiniana interna y la externa. La BHR interna es el complejo constituido por uniones estrechas entre las células endoteliales de los vasos retinianos y las células gliales de la retina (células de Müller y astrocitos). LA BHR externa está formada por uniones estrechas entre las células del epitelio pigmentario de la retina e incluye en su estructura zónulas occludens con desmosomas muy prominentes.⁶⁹ En los pacientes diabéticos parece existir un aumento de permeabilidad de ambas membranas, como ha sido puesto de manifiesto en distintos estudios en animales.⁷⁰ La BHR interna constituye el sitio primario de fuga responsable del edema macular.⁷⁰⁻⁷² No obstante, existe una relación entre ambas barreras, de forma que las células de epitelio pigmentario de la retina pueden estimular la proliferación de las células endoteliales y los pericitos,⁷³ así como secretar sustancias paracrinas necesarias para la supervivencia endotelial.⁷⁴

El movimiento de agua a través de la BHR es de dos tipos: pasivo (de forma bi-direccional) y activo (desde la retina hacia la coriocapilar, mediante la bomba del epitelio pigmentario de la retina). La rotura de la BHR conduce a una entrada de agua hacia la retina neurosensorial. Si el volumen de fluido supera la capacidad de eliminación se acumulará en las distintas capas intrarretinianas de la mácula, dando lugar al edema macular.

El mecanismo de rotura de la BHR es secundario a múltiples factores:⁶⁴

- cambios en las uniones estrechas
- pérdida de pericitos
- pérdida de células endoteliales
- leucostasis en vasos retinianos
- alteración en la regulación del transporte vesicular
- aumento de la permeabilidad en las membranas de las células del EPR y las células endoteliales
- activación de receptores para productos finales de la glicación
- regulación a la baja del factor neurotrófico derivado de las células gliales
- dilatación de los vasos retinianos
- tracción vitreoretiniana

Existen evidencias clínicas y anatómicas que indican que las **anomalías en la estructura de la unión vitreomacular** juegan un papel destacado en la patogénesis del edema macular.⁷⁵⁻⁷⁷ Una retina diabética comprometida por daño microvascular es muy susceptible a desarrollar o exacerbar exudación ante tracciones retinianas. Estas tracciones pueden estar originadas por restos del vítreo cortical después de un desprendimiento de vítreo posterior, por una hialoides posterior engrosada y unida firmemente a la mácula, por la existencia de membranas proliferativas o por acumulación de citoquinas en el vítreo pre-macular.⁶⁴ Existe una mayor prevalencia de edema macular en pacientes mayores de 60 años que conservan el vítreo posterior unido a la retina,^{78,79} y se han descrito resoluciones espontáneas del edema macular tras producirse un desprendimiento de vítreo posterior.^{77,80}

El desprendimiento de vítreo posterior se produce por varios mecanismos: la licuefacción del gel vítreo, la pérdida de adhesiones vitreoretinianas y la contracción del vítreo.^{64,81}

En los pacientes diabéticos la acumulación de productos finales de la glicación en el vítreo altera las uniones de las fibras de colágeno aumentando la adhesión entre el córtex posterior y la membrana limitante interna, lo que puede conducir a un desprendimiento incompleto de vítreo posterior. El riesgo de desarrollar edema macular difuso puede llegar a ser 3,4 veces menor en pacientes con desprendimiento completo de vítreo posterior, que en aquellos pacientes con un desprendimiento parcial de vítreo.^{82,83}

En algunos pacientes se puede observar oftalmoscópicamente la presencia de una membrana tensa sobre la fovea producida por un engrosamiento de la hialoides posterior. Estas membranas están íntimamente unidas a la fovea dando lugar a tracciones verticales y tangenciales.⁸⁴ La angiografía fluoresceínica suele mostrar fuga tardía en estas zonas y edema macular cistoide. El engrosamiento de la hialoides posterior se produce por infiltración de células inflamatorias y gliales.⁸⁵ Estudios con técnicas inmunohistoquímicas han detectado la presencia de citoqueratina (presente en el epitelio pigmentario de la retina) y de proteína ácida fibrilar glial (presente en células de Müller y astrocitos).⁸⁵ El desarrollo de esta membrana está ocasionado principalmente por la producción anómala en la retinopatía diabética de citoquinas y factores proliferativos como el VEGF, el factor-2 de crecimiento de los fibroblastos y la activación de la proteinkinasa C. En pacientes con retinopatía diabética proliferativa se ha podido detectar la presencia de VEGF y factor de crecimiento de fibroblastos en las células de las membranas epirretinianas.⁸⁶

Actualmente está adquiriendo gran importancia el papel de la membrana limitante interna en el desarrollo y mantenimiento del edema macular diabético. La membrana limitante interna está formada por la membrana basal de las células de Müller. En esta membrana limitante interna (MLI) se han localizado abundantes receptores para los productos finales de la glicación. Las células de Müller se extienden desde la BHR interna hasta la membrana limitante externa, por lo que la unión de estos productos a sus receptores puede inducir cambios en el microambiente a nivel del plexo capilar retiniano profundo. La activación del eje de los productos finales de la glicación puede estar relacionada con el aumento de la

permeabilidad de los vasos retinianos.⁶⁴ La vitrectomía con pelado de la membrana limitante interna ha mostrado mejorar la agudeza visual y reducir el engrosamiento macular en pacientes diabéticos, incluso en aquellos sin evidencia de engrosamiento de la hialoides posterior y en aquellos en los que se había realizado previamente una vitrectomía sin pelado de la MLI.⁸⁷⁻⁸⁹

Al igual que veíamos en la patogénesis de la retinopatía diabética, otro factor relacionado con el desarrollo del edema macular es la **alteración existente en las sustancias vasoactivas**. La hipoxia producida por la alteración microvascular en la diabetes conduce a una sobreexpresión del VEGF incrementando la permeabilidad vascular.⁴¹ Múltiples estudios sugieren que el VEGF es el principal mediador implicado en el aumento de la permeabilidad vascular retiniana.^{35,90,91} El VEGF está incrementado en la retina de ratas diabéticas y en humanos.^{64,92} El VEGF puede ser producido por células del epitelio pigmentario de la retina, células ganglionares, células gliales, neuronas y células de músculo liso.⁴¹ En la retina, se considera que las células de Müller son las principales productoras de este factor debido a su alta tasa de glucólisis.⁶⁴ El VEGF actúa promoviendo cambios conformacionales en las uniones estrechas de las células endoteliales⁶⁷ (mediante la fosforilación de las proteínas ocludina y ZO-1, que forman las uniones estrechas), e induciendo la aparición de fenestraciones en las membranas de las células endoteliales.⁴⁵

Otra molécula implicada en la génesis del edema macular es la proteinkinasa C (PKC). La activación de la PKC está asociada a un incremento de la permeabilidad en cultivos epiteliales y endoteliales.⁹³ Parece que algunas isoformas de PKC juegan un papel destacado en la permeabilidad inducida por el VEGF, así inhibidores de la PKC- β han conseguido reducir la fuga de fluoresceína inducida por el VEGF.³⁵ La activación de la PKC también produce vasoconstricción incrementando la expresión de endotelinas, especialmente la endotelina-1 (ET-1). Las endotelinas son neuromoduladores y actúan como factores de crecimiento y sustancias paracrinas. Las endotelinas interaccionan con receptores localizados en los pericitos produciendo vasoconstricción al incrementar la concentración de calcio.^{94,95}

También se han relacionado con el desarrollo del edema macular diabético otros factores vasoactivos como son:

- histamina
- angiotensina II
- metaloproteinasas de matriz
- factor derivado del epitelio pigmentario
- factor de crecimiento derivado de las plaquetas
- factor de crecimiento básico de los fibroblastos

Las células endoteliales de la retina son muy sensibles a la acción de la histamina. Muchos estudios han documentado un aumento de la síntesis vascular de histamina en la diabetes.⁹⁶⁻⁹⁹ La administración de histamina reduce la expresión de la proteína ZO-1 de la zónula occludens originando un aumento de la permeabilidad vascular.¹⁰⁰

La concentración de angiotensina II en vítreo de pacientes con diabetes se encuentra elevada, correlacionándose sus niveles con los del VEGF. Estudios experimentales ponen de manifiesto que el sistema renina-angiotensina es activado por la hiperglucemia crónica, y que la severidad de la retinopatía se correlaciona con el grado de actividad del eje.^{101,102}

Las metaloproteinasas de matriz son un grupo de enzimas que participan en la remodelación de la matriz extracelular. Se han implicado en la patogénesis del desprendimiento parcial de vítreo, en la retinopatía diabética proliferativa y en otras vítreo-retinopatías proliferativas.¹⁰³ Un estudio realizado en muestras de humor vítreo en pacientes diabéticos y no diabéticos mostró que la actividad de las metaloproteinasas (especialmente la MMP-9) era mayor en pacientes diabéticos con desprendimiento parcial de vítreo que en pacientes diabéticos con desprendimiento completo de vítreo y en pacientes no diabéticos.¹⁰³

El factor derivado del epitelio pigmentario constituye un inhibidor de la angiogénesis. La hipoxia reduce la producción de este factor, así los niveles en

vítreo son menores en pacientes con retinopatía diabética proliferativa que en pacientes no diabéticos.¹⁰⁴

El factor de crecimiento derivado de las plaquetas contribuye al mantenimiento de la BHR. In vitro, este factor promueve el crecimiento de los pericitos,¹⁰⁵ considerándose un elemento crítico de la viabilidad de los mismos.¹⁰⁶

El factor de crecimiento de los fibroblastos es producido en la retina por las células de Müller.¹⁰⁷ En la diabetes parece que existe una activación de la vía de este factor, promoviendo la proliferación de astrocitos e hialocitos en la hialoides y pudiendo alterar la interfase vitreorretiniana a nivel macular.⁶⁴

5. Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (Optical Coherence Tomography-OCT) es un método de imagen no invasivo que permite tanto la medición del grosor retiniano como el estudio de la morfología de las distintas capas de la retina y la interfase vitreoretiniana. La OCT se ha convertido en una herramienta fundamental para el estudio de las enfermedades de la mácula, especialmente en pacientes con edema macular y degeneración macular asociada a la edad, así como para el estudio de las anomalías de la superficie retiniana como ocurre en los pacientes con membranas epirretinianas o con síndrome de tracción vitreomacular.

Esta técnica se basa en el principio de la interferometría de baja coherencia para la obtención de imágenes. El instrumento utiliza ondas de luz de forma similar a las ondas de sonido empleadas por los instrumentos de ecografía para alcanzar una definición de 5-10 micras.¹⁰⁸ El OCT proyecta en la retina mediante un láser diodo un haz luminoso y compara los retardos de los ecos de la luz reflejada desde la retina con los obtenidos al reflejar el mismo haz luminoso en un espejo de referencia situado a una distancia conocida. El interferómetro del OCT combina los impulsos obtenidos de la retina y del espejo de referencia para obtener imágenes transversales de la retina. Las imágenes generadas por el aparato se encuentran en una escala de colores en función de la retrodispersión de la luz por los tejidos. La mayor reflectividad es representada por los colores del espectro blanco-rojo y representa un bloqueo total o parcial al paso de la luz, mientras que los colores negro-azul representan poca o nula resistencia.¹⁰⁹

Actualmente existen dos tipos de tecnologías de OCT, el OCT de dominio temporal y el OCT de dominio espectral. Los OCT de dominio temporal proyectan a la retina un rayo luz de 850 nm y comparan los retardos de los ecos de la luz reflejada desde la retina con los obtenidos al reflejar el mismo haz luminoso en un espejo de referencia situado a una distancia conocida. El instrumento adquiere y procesa los datos para crear imágenes, cuya combinación permite generar mapas de espesores retinianos. El OCT de dominio temporal permite realizar 400

mediciones por segundo, alcanzando una resolución aproximada de 10 micras. Estos OCT están limitados en la velocidad de captura de imágenes por el movimiento del espejo de referencia así como por las propiedades de la fuente de luz, afectando sobre todo a la adquisición de imágenes fuera del centro de la mácula.¹¹⁰

En el año 2008 aparecieron los primeros modelos comerciales de OCT de dominio espectral. Estos OCT se caracterizan por utilizar un espejo de referencia estacionario y un espectómetro para detectar el espectro de luz generado por el interferómetro. Las mediciones de espesor retiniano se obtienen al aplicar a los datos del espectro de luz la transformación de Fourier. Los OCT de dominio espectral presentan, con respecto a los OCT de dominio temporal, una mayor velocidad de adquisición de imágenes, una mayor resolución y una mejora en el registro de las imágenes. Estos OCT son capaces de medir el espesor retiniano en zonas alejadas del centro de la fovea, lo cual permite a estos instrumentos realizar reconstrucciones tridimensionales de todo el área macular.

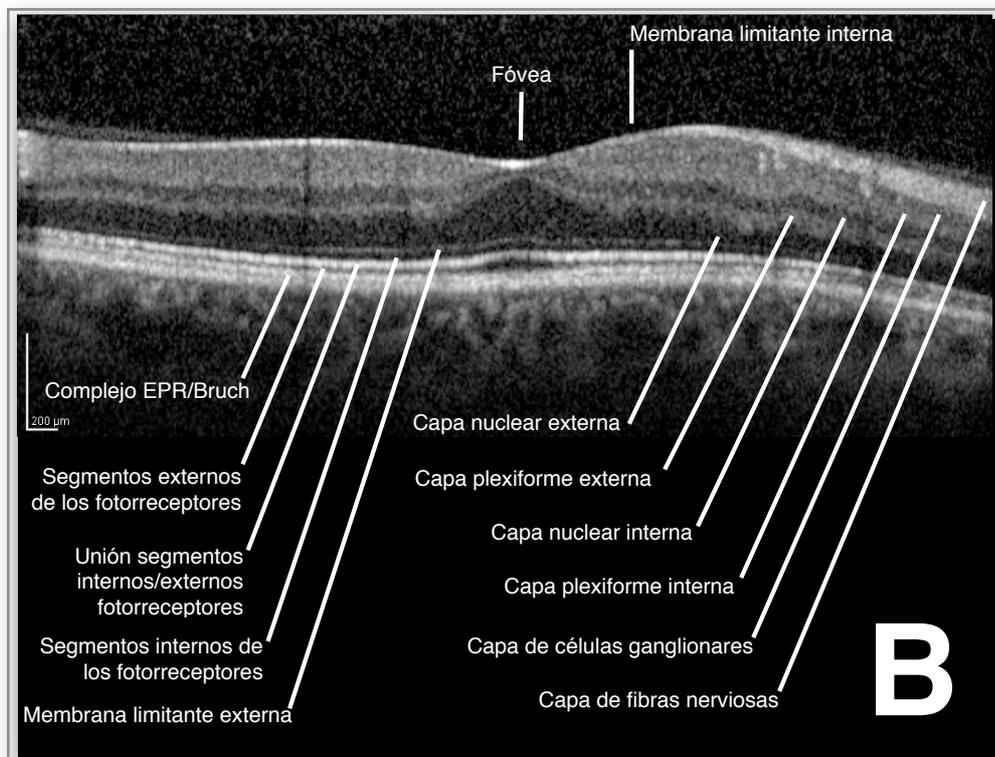
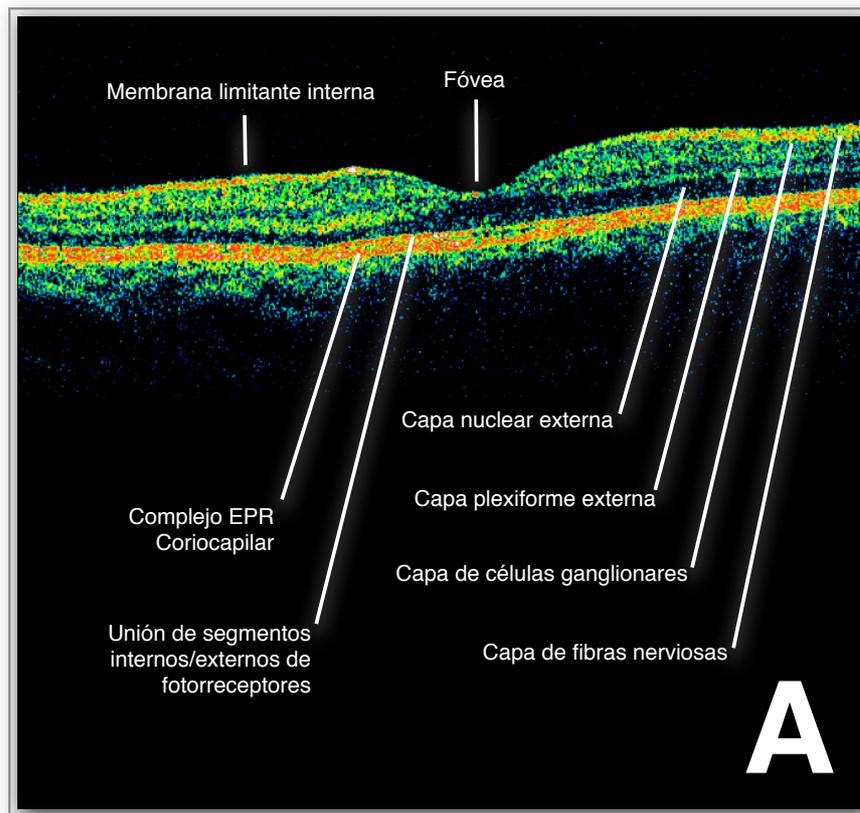


Figura 1: Imagen retiniana a nivel macular obtenida con Stratus OCT (a) y con Spectralis (b).

Una de las principales diferencias entre los OCT de dominio temporal y los de dominio espectral es que los primeros no son capaces de medir realmente punto a punto el espesor retiniano en las zonas extrafoveales. Para poder construir mapas de espesor retiniano, el OCT de dominio temporal tiene que interpolar los datos de grosor entre escáneres, por lo que las mediciones para las zonas extrafoveales no son reales. En cambio, los OCT de dominio espectral sí miden el espesor en la mayoría de los puntos de la mácula, por lo que es necesaria menos interpolación para generar los mapas maculares. Este registro y correlación de las imágenes tomográficas punto por punto les confiere un gran potencial para la comparación de un mismo paciente en dos periodos de tiempo distintos, no sólo para la fóvea central, sino para toda la mácula.

Otra diferencia importante existente entre los OCT de dominio temporal y de dominio espectral radica en el algoritmo de segmentación de la retina. Los OCT de dominio temporal miden el grosor retiniano considerando la distancia existente entre la membrana limitante interna y la unión de los segmentos externos e internos de los fotorreceptores, mientras que los OCT de dominio espectral utilizan la distancia entre la membrana limitante interna y el borde interno o externo del epitelio pigmentario de la retina. Esto implica que las mediciones realizadas con la tecnología espectral sean mayores que las obtenidas con la tecnología de dominio temporal.^{110,111}

En la actualidad existen (o existirán en plazo breve de tiempo) diez sistemas de tomografía óptica espectral: Cirrus HD (Carl Zeiss Meditec), Spectralis (Heidelberg Engineering), RTVue-100 (Optovue), Topcon 3D-1000 (Topcon), Topcon 3D-2000 (Topcon), Spectral OCT/SLO (OPKO/OTI), SOCT Copernicus (Optopol), SOCT Copernicus HR (Canon/Optopol, Inc), SDOCT (Biotigen) y Retinascan RS-3000 (Nidek).

Sistema	Resolución Axial (μm)	Escáneres-A por segundo	Características especiales
Cirrus HD	5	27000	Control pupilar del paciente, ajuste del escáner independiente de la fijación
Spectralis	7	40000	Resolución digital hasta 3,5 μm , registro punto a punto mediante fijación por láser de la imagen (TruTrack®)
RTVue-100	5	26000	Registro punto a punto mediante un sistema de alineación ocular, análisis de las drusas y caracterización Doppler del flujo sanguíneo, escáneres maculares hasta 12 milímetros
3D-OCT-1000	6	18000	Cámara no midriática asociada
Retinascan RS-3000	7	53000	Análisis de segmentación de 6 capas retinianas
Spectral OCT/SLO	5	27000	Análisis de microperimetría macular, registro punto a punto mediante sistema de alineación ocular
SOCT Copernicus	6	25000	Análisis volumétrico de los quistes intrarretinianos, registro punto a punto mediante un sistema de alineación ocular
SOCT Copernicus HR	3	50000	Instrumento con mayor resolución de imagen y velocidad de adquisición de imágenes, análisis Doppler del flujo sanguíneo
SDOCT	4	20000	Portátil para usarlo en quirófano y en pacientes pediátricos, análisis Doppler del flujo sanguíneo

Tabla 3: Características de los sistemas de tomografía espectral.

6. Telemedicina y retinopatía diabética

Los avances tecnológicos en el campo de las telecomunicaciones y la informática han permitido el desarrollo de servicios de telemedicina para el estudio de diversas enfermedades. La telemedicina permite el desarrollo de programas de salud y el intercambio de información médica a distancia. Se han desarrollado programas de telemedicina en múltiples facetas de la actividad sanitaria como la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y la educación sanitaria. La telemedicina permite la práctica de la medicina con independencia de la localización y del tiempo.

Los sistemas sanitarios de los países industrializados están soportando una población envejecida que requiere la utilización de múltiples recursos sanitarios. La telemedicina podría ser una solución a esta gran demanda al atender a un gran número de pacientes con un coste económico razonable, pero para que la telemedicina sea realmente útil debe asegurar o mejorar la capacidad de diagnóstico y/o tratamiento de los sistemas convencionales. El ahorro económico acompañado de una pérdida en la calidad del acto médico no justifica la implantación de sistemas sanitarios de telemedicina.

La oftalmología es una especialidad médica donde la telemedicina tiene gran relevancia debido al uso de la imagen para el diagnóstico de los pacientes. La telemedicina permite transmitir fácilmente imágenes o vídeos de la exploración del paciente a través de redes de datos.

La teleoftalmología está siendo utilizada en múltiples campos de la especialidad como son el diagnóstico y el seguimiento de la retinopatía diabética,¹¹² las cataratas,¹¹³ la patología del segmento anterior,¹¹⁴⁻¹¹⁶ el estrabismo,¹¹⁷ el glaucoma¹¹⁸ y la retinopatía del prematuro.¹¹⁹

En Europa se han desarrollado diversos proyectos de teleoftalmología en los últimos años. El proyecto OPTHHEL utilizó videoconferencias reales y el envío de ficheros de datos vía correo electrónico entre oftalmólogos para pacientes con diabetes.¹²⁰ Otro proyecto surgido de los datos y la experiencia obtenida en el

anterior es el TOSCA (Tele-Ophthalmological Services-Citizen-Centred Application) diseñado para reducir la incidencia de ceguera producida por la diabetes y el glaucoma.

Se han realizado programas de telemedicina utilizando lámparas de hendidura, transfiriendo las imágenes entre optometristas y oftalmólogos.¹²¹ En el año 2000 se presentó un trabajo en el que las imágenes obtenidas por enfermeras en pacientes recién operados de cataratas, trabeculectomía y cirugía combinada de glaucoma eran consultadas vía telemática por oftalmólogos.¹²²

El principal problema del empleo de lámparas de hendidura fotográficas para la realización de teleoftalmología radica en la necesidad de personal especializado en el manejo de este aparato, siendo más fácil el empleo de otros sistemas de adquisición de imágenes.

La mayor parte de los trabajos realizados en teleoftalmología se han basado en la adquisición de imágenes del fondo de ojo. Esta tecnología se comenzó a utilizar por la NASA en los años 60 para monitorizar a los astronautas en el espacio, y en 1987 se pudieron estudiar los vasos retinianos durante los vuelos espaciales mediante un nuevo sistema de angiografía digital.¹²³

Una de las aplicaciones más efectivas de la teleoftalmología es la detección y seguimiento de la retinopatía diabética. El número de pacientes con esta enfermedad en los próximos años alcanzará cifras alarmantes, calculándose que en el año 2025 existan 300 millones de personas con esta enfermedad.¹²⁴ Un diagnóstico precoz de la retinopatía diabética permite reducir el número de pacientes con pérdida visual por esta enfermedad,¹²⁵ por lo que es necesario la realización de exámenes periódicos del fondo de ojo en la diabetes. El elevado número de pacientes diabéticos así como la frecuencia de estas revisiones provoca una gran demanda de atención especializada, generando grandes listas de espera y que menos del 50% de los diabéticos sean correctamente explorados en los países desarrollados.

Tradicionalmente se ha considerado como prueba *gold standard* para el cribado diagnóstico de la retinopatía diabética la exploración funduscópica bajo

midriasis farmacológica, realizándose la gradación con 7 fotografías estereoscópicas de 35° de los 7 campos del ETDRS. Sin embargo, los nuevos aparatos de exploración oftalmoscópica han cambiado este concepto. Nuevas cámaras funduscópicas no midriáticas permiten obtener imágenes de alta calidad sin necesidad de dilatar la pupila del paciente. Se han realizado diversos estudios variando el número de campos estudiados, con o sin midriasis, para determinar el mejor método de cribado diagnóstico de la retinopatía diabética en telemedicina.

126-128

Dicho diagnóstico precoz se puede realizar simplemente con dos fotografías funduscópicas digitales de 50° para dos campos retinianos.¹²⁹ Sin embargo, la detección del edema macular diabético mediante telemedicina es más compleja, ya que la exploración con biomicroscopía bajo midriasis es superior a cualquier método de fotografía digital o estándar no estereoscópico.¹³⁰

La falta de visión estereoscópica es el principal factor limitante para la detección de edema macular diabético en las imágenes obtenidas en los sistemas de telemedicina. En la mayor parte de los casos es necesario recurrir a signos indirectos de la enfermedad para poder diagnosticarla, como es la presencia de exudados lipídicos.¹²⁷ Se están diseñando instrumentos digitales capaces de adquirir imágenes estereoscópicas del fondo de ojo, aunque necesitan midriasis farmacológica.^{131,132}

Estas limitaciones hacen pensar que es necesario utilizar nuevos aparatos que detecten directamente el edema macular diabético sin dilatar la pupila, para poder incorporarlos a los protocolos de telemedicina.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) se ha convertido en los últimos años en un método fundamental para el estudio y el diagnóstico de las enfermedades oculares. Los nuevos tomógrafos basados en tecnología de dominio espectral permiten una mayor resolución de las imágenes y una mayor velocidad de adquisición de datos en comparación con los tomógrafos basados en tecnología temporal. La tecnología del OCT se basa en el empleo de un láser para la obtención de las imágenes, no dependiendo de una luz “flash” como las cámaras funduscópicas. La reproducibilidad de los tomógrafos de coherencia óptica de

dominio temporal es mejor en condiciones de midriasis farmacológica para medir tanto el espesor retiniano como de la capa de fibras nerviosas.^{133,134} Sin embargo, los nuevos tomógrafos de coherencia óptica de dominio espectral se ven menos limitados por el tamaño pupilar en su capacidad de medición de la capa de fibras nerviosas.¹³⁵

La tomografía óptica de coherencia detecta directamente el engrosamiento retiniano sin necesidad de recurrir a signos indirectos de enfermedad macular. La introducción de estos sistemas no midriáticos de OCT como cribado diagnóstico del edema macular diabético en programas de telemedicina permitiría estudiar un amplio número de pacientes sin necesidad de requerir una consulta especializada. La tomografía óptica no midriática permitiría un rápido diagnóstico de la enfermedad macular diabética reduciendo el tiempo de espera entre la sospecha diagnóstica y el tratamiento, lo que supondría una mejora en el pronóstico visual del paciente.

II. Hipótesis

Los tomógrafos de coherencia óptica de dominio espectral disponibles en la actualidad son instrumentos adecuados para realizar un rastreo y monitorización del edema macular diabético, utilizados tanto en condiciones de midriasis farmacológica como sin dilatación pupilar. Por ello, podrían ser incorporados en un futuro en protocolos de teleoftalmología para el control de esta enfermedad.

III. Objetivos

El objetivo fundamental de esta tesis doctoral es conocer si los tomógrafos de coherencia óptica de dominio espectral son instrumentos adecuados para realizar el diagnóstico del edema macular diabético sin dilatación pupilar.

El **primer objetivo principal** consistirá en determinar si los tomógrafos de coherencia óptica espectral pueden obtener imágenes adecuadas para medir el grosor retiniano macular en pacientes diabéticos sin dilatación pupilar. Para ello estudiaremos la tasa de fracaso de los OCT espectrales y la compararemos con los sistemas basados en cámaras funduscópicas no midriáticas. Un **objetivo secundario** dentro de este apartado consistirá en determinar si el tamaño pupilar o la densidad del cristalino influyen en la capacidad del instrumento en la obtención de imágenes tomográficas, así como en su capacidad de medición.

Un **segundo objetivo principal** será comparar la **validez diagnóstica** de estos sistemas de OCT bajo condiciones no midriáticas para la medición del espesor retiniano en pacientes diabéticos frente a la obtenida con esos mismos instrumentos utilizados con midriasis farmacológica. Este análisis nos permitirá conocer si estos instrumentos podrían aplicarse como futuras herramientas de cribado diagnóstico para este tipo de pacientes. El **objetivo secundario** derivado de este análisis será conocer cuál de los tres sistemas de OCT no midriático ofrece mejores resultados de validez e interpretar las razones de dichos hallazgos.

Como **tercer objetivo principal** analizaremos la **fiabilidad** de las mediciones realizadas mediante tomografía espectral no midriática, y la compararemos con los índices de fiabilidad obtenidos con los tomógrafos espectrales utilizados con midriasis farmacológica. El **objetivo secundario** será determinar cuál de los tres sistemas de tomografía espectral presenta mejores resultados de fiabilidad al explorar nuestros pacientes y explicar las posibles razones que determinan las diferencias entre los tres tomógrafos.

IV. Material y Métodos

1. Material

(a) Sujetos

Para la realización de este estudio se han incluido pacientes diabéticos consecutivos que acudieron a las consultas externas de oftalmología del Hospital General Mancha Centro (Alcázar de San Juan, Ciudad Real) desde septiembre del 2009 hasta marzo del 2010.

(b) Exploraciones realizadas

A todos los pacientes se les realizó una exploración oftalmológica completa, incluyendo:

- Agudeza visual sin corrección (AV) y mejor agudeza visual corregida (MAVC).
- Motilidad ocular intrínseca.
- Pupíloimetría dinámica mediante Pmetrics®.
- Exploración macular con OCT Topcon 3D (programa 3D-ETDRS).
- Exploración macular con OCT Zeiss-Cirrus (programa macular-cube 512x512).
- Exploración macular con OCT Spectralis (programa Fast macular map).
- Biomicroscopía del segmento anterior.
- Biomicroscopía del polo posterior con lentes de no contacto y exploración de fondo de ojo mediante oftalmoscopia indirecta (funduscopia).
- Valoración del cristalino mediante cámara Scheimpflug (Pentacam®).

(c) Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes diabéticos, tanto tipo 1 como tipo 2, mayores de 18 años, que tras ser informados de las características y propósito de nuestro estudio aceptaron verbalmente la participación en el mismo. El diagnóstico de diabetes se consideró cuando el paciente presentaba al menos una de las siguientes características:

- uso regular de insulina para el tratamiento de la diabetes
- uso regular de antidiabéticos orales para el tratamiento de la diabetes

(d) Criterios de exclusión

No fueron incluidos para la realización de este trabajo aquellos pacientes que presentaban alguna de las siguientes características:

- cirugía ocular previa, con excepción de la cirugía de cataratas.
- patología ocular distinta a la originada por la diabetes mellitus.
- opacidad corneal que impidiera obtener imágenes de OCT.
- enfermedades sistémicas que pudieran interferir en la colaboración del paciente como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

2. Métodos

(a) Esquema de trabajo

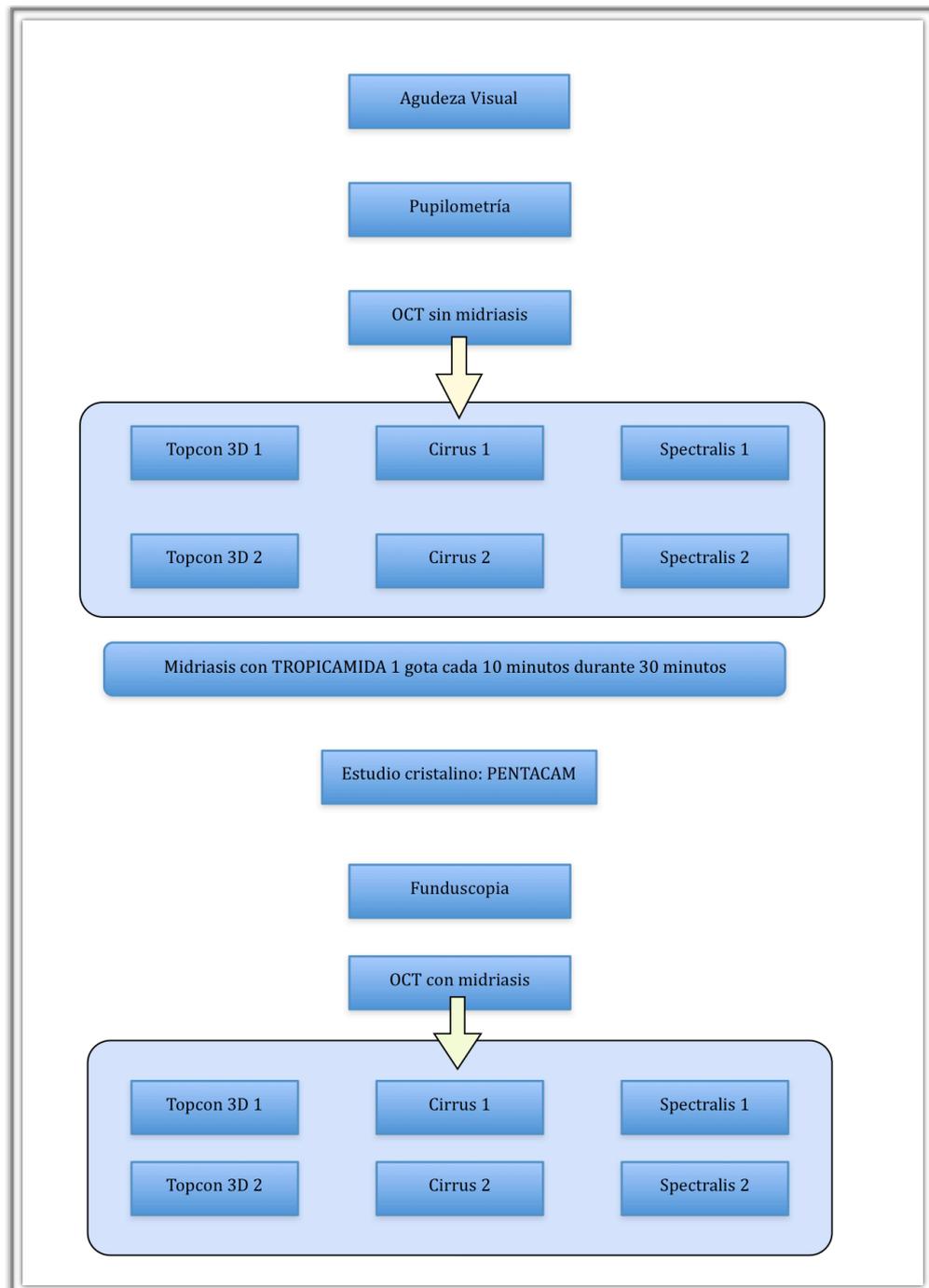


Figura 2: Esquema del diseño del estudio.

(b) Pupilometría

La medición del tamaño pupilar se ha realizado utilizando el instrumento Pmetrics® (Ivis Technologies, Taranto, Italia). Este aparato permite la medición binocular del tamaño pupilar con una precisión de 30 micras. El instrumento permite cuantificar la dinámica pupilar desde un ambiente fotópico a escotópico gracias a un control lumínico calibrado para cada intensidad lumínica. En nuestro estudio se ha determinado el tamaño pupilar medio del ojo estudiado en 6 ambientes lumínicos estandarizados: escotópico, luz artificial en espacio abierto, conducción nocturna, luz artificial en espacio cerrado, luz natural diurna en espacio cerrado y en situación fotópica.

El instrumento va acompañado de un software estadístico que permite el cálculo de la *pupila ideal*, que representa el tamaño pupilar medio estimado del paciente en función de las distintas condiciones lumínicas y sus hábitos laborales.



Figura 3: Pupilómetro Pmetrics 1.30.

(c) Pentacam HR

La Pentacam HR® es una cámara rotatoria basada en el principio de Scheimpflug para la obtención de imágenes del segmento anterior del ojo. El principio de Scheimpflug es una regla geométrica que describe la orientación del plano de foco de un sistema óptico cuando el plano de la lente no está paralelo al plano de la imagen. La cámara es una cámara digital CCD con muestreo de píxeles sincronizados. La fuente de luz consiste en un LED azul libre de UV con una longitud de onda de 475 nm. El proceso rotatorio de la cámara suministra fotos en tres dimensiones y permite que el centro de la córnea sea medido de forma precisa. La Pentacam HR® obtiene 100 imágenes del segmento anterior en menos de 2 segundos.

Este instrumento obtiene los siguientes datos de la parte anterior del globo ocular:

- topografía anterior y posterior de la córnea, así como mapas de elevación
- paquimetría de la córnea de limbo a limbo
- análisis de cámara tridimensional (volumen de la cámara anterior, ángulo de la cámara anterior)
- densidad del cristalino (cuantificación de la transmisión luminosa de la lente del cristalino)
- cálculo de LIO mejorada para pacientes después de LASIK, PRK y RK

En nuestro trabajo se ha utilizado este instrumento para estudiar la densidad del cristalino en pacientes fáquicos. Las imágenes Scheimpflug permiten una cuantificación automática y objetiva de la densidad del cristalino. Se ha documentado que medir la densidad del cristalino mediante imágenes Scheimpflug presenta una alta correlación con el sistema LOCSIII, mostrando este sistema además un buen índice de repetibilidad.¹³⁶

Existen varios modos de medición de la densidad del cristalino con la Pentacam HR:

- **lineal:** trazando una línea a lo largo del cristalino por el eje visual, obteniendo el valor medio de la opacidad del cristalino.
- **pico:** obteniendo el valor máximo de densidad del cristalino para un determinado eje.
- **tridimensional:** calculando el valor medio de densidad para un área determinada del cristalino.

En la elaboración de esta tesis se ha realizado la medición de la densitometría cristaliniana tras la dilatación pupilar con tropicamida y con fijación interna, acotando las mediciones a las imágenes del eje vertical (90°) y el horizontal (180°). Posteriormente se ha calculado la densidad del cristalino por los tres métodos, tanto el tridimensional como el pico y el lineal, utilizando para estos dos últimos los ejes verticales (90°) y horizontales (180°) de las imágenes obtenidas con la cámara Scheimpflug. Estudios previos han permitido conocer que los tres sistemas de medición tienen una buena correlación entre sí, siendo el menos repetible el sistema pico y el más reproducible el sistema tridimensional.¹³⁷



Figura 4: Imagen de la Pentacam HR utilizada para la realización de esta tesis.

(d) OCT Topcon 3D

Este OCT está formado por la combinación de una cámara funduscópica no midriática (TRC-NW200; Topcon, Tokyo, Japón) y un OCT de dominio espectral. La integración de esta cámara no midriática permite obtener imágenes en color del fondo de ojo mientras se realiza la exploración tomográfica. El OCT utiliza un diodo láser superluminescente con una longitud de onda de 840 nm y una amplitud de 50 nm. El OCT de dominio espectral Topcon 3D tiene una resolución espacial axial de 6 micras, pudiendo adquirir hasta 18000 escáneres tipo A por segundo. Este OCT emplea un software especializado que elimina los artefactos inducidos por los movimientos oculares permitiendo una correlación punto a punto de la imagen retiniana y la tomográfica.

En nuestro estudio se ha utilizado el protocolo de rastreo denominado 3D que consiste en la realización de 128x512 (verticalxhorizontal) escáneres, analizando un área macular de 6x6 milímetros. Una vez obtenidas las imágenes, las procesa para formar un mapa macular de grosores retinianos compuesto por nueve casillas organizadas en 3 círculos concéntricos con diámetros de 1, 3 y 6 milímetros, similar al mapa del ETDRS.¹³⁸ Para el cálculo del grosor retiniano en el anillo central de 1 milímetro, el OCT Topcon 3D utiliza la combinación de 1820 escáneres tipo A, y para cada uno de los sectores del anillo interno y externo se combinan 2860 y 9651 escáneres tipo A, respectivamente.



Figura 5: Imagen del Topcon 3D-1000 utilizado para la realización de esta tesis.

(e) OCT HD-Cirrus

El Cirrus HD está constituido por la combinación de un OCT de dominio espectral con un sistema de funduscopya de láser confocal. El sistema de tomografía óptica del Cirrus HD permite una resolución espacial axial de 5 micras y transversal de 15 micras, pudiendo obtener 27000 escáneres por segundo. La fuente de luz está formada por un diodo que emite una longitud de onda de 840 nm. El aparato obtiene imágenes en tiempo real del fondo de ojo mediante el sistema de láser confocal, utilizando una longitud de onda de 750 nm, alcanzando un campo de visión de 36°x30°. Este OCT permite varios patrones de exploración macular: cubo

macular 200x200, cubo macular 512x128 y 5 líneas de rastreo.¹¹⁰ En nuestro caso se ha elegido el programa de exploración cubo macular 512x128, en el que se realizan 128 líneas de escáner formadas por 512 escáneres tipo A. Este OCT tiene un sistema de fijación interno y/o externo, y además mediante una cámara infrarroja se puede visualizar en tiempo real el iris, controlando la obtención de la imagen tomográfica a través del eje visual. Esta cámara iridiana permite alinear el ojo del paciente mediante pulsaciones de ratón, evitando tener que mover palancas (joystick) como en su antecesor, el Stratus OCT. En la pantalla de captura de imágenes tomográficas, el operador puede modificar el campo de exploración sin necesidad de ajustar la fijación del paciente. El instrumento carece de láser para mantener la alineación ocular, sin embargo, mediante un sistema informático, es capaz de reconocer la zona retiniana escaneada para posteriormente poder repetir la misma exploración en el mismo paciente.

Una característica destacada de este OCT es que permite la modificación manual de la segmentación, por lo que se pueden corregir errores de segmentación y artefactos inducidos por falta de fijación del paciente. Esto puede tener gran importancia para la realización de ensayos clínicos basados en datos obtenidos con tomografía óptica de coherencia.

Un aspecto exclusivo del Cirrus HD frente a otros sistemas de tomografía es la posibilidad de visualizar capas retinianas específicas como por ejemplo, la unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores y el epitelio pigmentario de la retina.

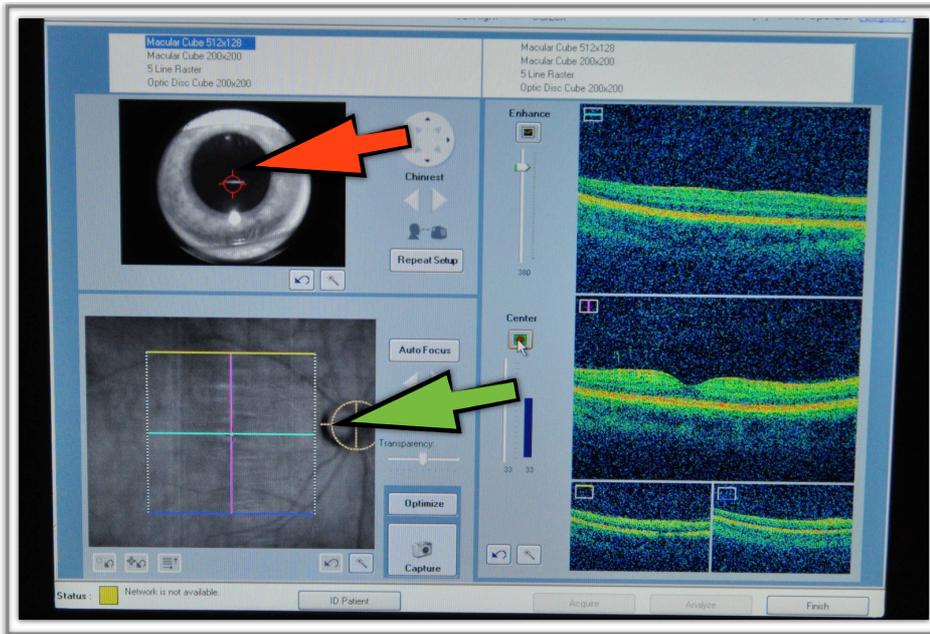


Figura 6: Pantalla de visualización del Cirrus HD. La flecha roja señala la cámara de visualización iridiana que permite alinear la captura tomográfica. La flecha verde señala la imagen fundoscópica obtenida con la cámara infrarroja, pudiendo modificar la zona de exploración (cuadro amarillo) sin necesidad de cambiar la fijación del paciente.

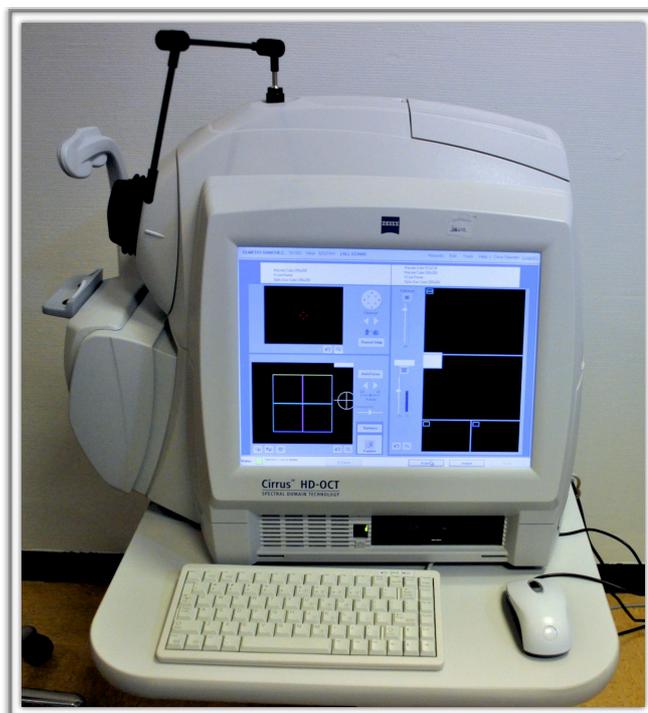


Figura 7: Imagen del Cirrus HD utilizado en la realización de esta tesis.

(f) HRA-OCT Spectralis

Este instrumento está constituido por la combinación de un sistema de imagen funduscópica confocal y un sistema de tomografía de coherencia óptica basado en dominio espectral. El sistema de dominio espectral utiliza una fuente de luz de banda ancha para simultáneamente medir distintas longitudes de onda de un espectro. El aparato obtiene 40.000 escáneres tipo A por segundo y utilizando un láser de una longitud de onda de 870 nm, permite una mayor penetración tisular frente a otros sistemas tomográficos. El OCT Spectralis tiene una resolución axial de 7 micras ópticas pero, a través de un procesamiento digital de las imágenes, puede aumentar hasta las 3,5 micras.

En cuanto a la adquisición de imágenes, el OCT Spectralis permite al oftalmólogo personalizar el protocolo de exploración ajustando la densidad de escáneres y las dimensiones del área a explorar. En nuestro estudio se empleó el protocolo predefinido en el software denominado *Fast Macular* con 25 líneas horizontales de alta resolución, formadas por 768 escáneres tipo A cada una.

Una vez realizado el estudio volumétrico, el OCT Spectralis genera mapas maculares similares al ETDRS, compuesto por 3 círculos concéntricos de 1, 3 y 6 milímetros.

El OCT Spectralis incluye un modo de fijación interno y/o externo, pero además incorpora el sistema TruTrack™ por el que mediante un láser, se monitoriza constantemente la posición ocular, compensando los movimientos oculares en la obtención de las imágenes y analizando siempre la misma zona retiniana. Este sistema permite alinear la imagen funduscópica y la imagen tomográfica, pudiendo obtener hasta 100 escáneres tipo B de la misma localización. Esta precisión en la exploración origina una mejor repetibilidad y una mejor reproducibilidad de las mediciones realizadas con este instrumento.



Figura 8: Imagen del OCT Spectralis utilizado en la realización de esta tesis.

(g) Protocolo de exploración con OCT

Los tres sistemas de OCT utilizados en la elaboración de esta tesis se colocaron en la misma sala, realizándose la toma de imágenes con la luz artificial apagada. La habitación carecía de ventanas por lo que de este modo se aseguraba mantener las mismas condiciones de luminosidad de la sala para todas las exploraciones. Se realizaron dos mediciones de espesor retiniano antes y dos después de la dilatación con los tres aparatos de tomografía espectral.



Figura 9: Imagen de la sala de pruebas donde se situaron los tres sistemas de tomografía espectral para asegurar las mismas condiciones de luminosidad.

En el Topcon 3D al paciente se le hacía mirar al punto interno de fijación foveal y se realizaba un escáner 3D sin obtener fotografía de fondo de ojo, ya que el flash altera el tamaño pupilar. Después se cambiaba de ojo y se obtenía el correspondiente escáner 3D macular. Tras explorar los dos ojos al paciente, se le separaba de la mentonera para posteriormente volver a colocarlo y repetir otra vez la exploración. Esto permite medir la repetibilidad del aparato al ser utilizado por un

mismo observador, ya que si se realizaran los 2 OCT seguidos de cada ojo, el índice de repetibilidad obtenido podría ser mayor que el real al utilizar el mismo enfoque y la misma posición del paciente.

Para el Cirrus HD se repetía el mismo protocolo de captación de imágenes utilizando el estudio *Cubo macular 512x128*. El modo de fijación utilizado también fue el modo interno centrado a nivel foveal. Después de escanear los dos ojos se separaba al paciente del aparato para posteriormente volver a repetir las mediciones; de esta forma se ha podido estudiar correctamente la repetibilidad.

En el caso del OCT Spectralis se empleó el estudio *Fast macular raster* con control interno de fijación, manteniendo el mismo protocolo de cambio de ojo y de recolocación del paciente entre la primera y segunda medida.

Con el fin de evitar sesgos inducidos por el cansancio de los pacientes y por el efecto aprendizaje, el orden de exploraciones con cada sistema de OCT fue aleatorio.

Para analizar los datos y poder ser comparables en los tres sistemas de OCT, se utilizó el mapa macular *similar al ETDRS* (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). El mapa macular *similar al ETDRS* divide la mácula en nueve campos, siendo el centro del mismo el grosor foveal central. Los campos integran un círculo central de 1000 micras de diámetro, un anillo interno de 3 mm de diámetro y un anillo externo de 6 mm de diámetro. Este protocolo permite evaluar la totalidad de la mácula, ya que ésta presenta un diámetro aproximado de 5,5 mm. Los campos del mapa macular de 6 mm se han denominado *similar al ETDRS* porque corresponden a las distancias empleadas en ese estudio para la evaluación fotográfica de la mácula.¹³⁹

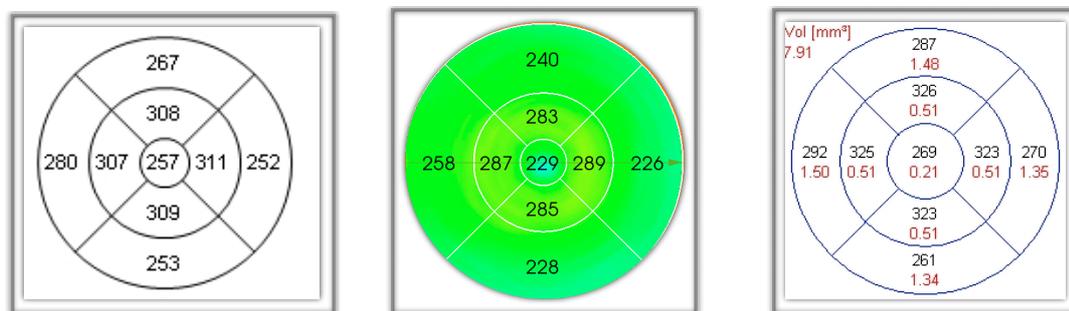


Figura 10: Mapas de grosores retinianos en Cirrus, Topcon 3D y Spectralis.

Los nueve campos maculares estudiados fueron la zona foveal, la zona superior interna, la zona nasal interna, la zona inferior interna, la zona temporal interna, la zona superior externa, la zona nasal externa, la zona inferior externa y la zona temporal externa.

Una vez obtenidas las imágenes del OCT, cada aparato procesó las imágenes mediante su correspondiente algoritmo intrínseco de segmentación para poder formar el mapa de grosores retinianos. El algoritmo de segmentación determina la localización de los límites anterior y posterior de la retina para posteriormente medir la distancia en micras entre ambas estructuras. Se definió fracaso en la obtención de las imágenes tomográficas como aquellas imágenes que mostraban fallos en el algoritmo de segmentación a nivel de la fovea. Los datos de estos pacientes fueron excluidos de los cálculos para la realización de esta tesis.

Los estudios de validez de las pruebas diagnósticas se realizan mediante la comparación de un nuevo instrumento frente a una prueba diagnóstica establecida como *gold standard* para la enfermedad estudiada. Clásicamente se ha considerado como prueba *gold standard* del edema macular diabético la detección del mismo mediante la exploración con lámpara de hendidura en ojos con midriasis o la detección en fotografías estereoscópicas.^{57,112} En estos estudios se han empleado los criterios definidos por el ETDRS para determinar si el paciente tiene edema macular diabético. Existen multitud de trabajos publicados que han validado la capacidad diagnóstica del OCT para el edema macular diabético clínicamente

significativo comparado con las variables *gold standard* tradicionales (imágenes funduscópicas y/o exploración con lámpara de hendidura).¹⁴⁰⁻¹⁵⁰

En estos estudios se han utilizado distintos puntos de corte de grosor retiniano a nivel central para definir la presencia de edema macular: 230 micras,¹⁴² 250 micras,^{140,144} 265 micras¹⁴⁷ y 300 micras.¹⁴⁶ En función de estos valores, los estudios han mostrado distintos valores de sensibilidad y especificidad para la prueba, siendo la sensibilidad máxima para valores de corte de 230-250 micras y siendo máxima la especificidad para valores de 300 micras.

Un dato que debemos tener en cuenta al considerar un valor de corte para definir el edema macular es que la mayoría de los estudios anteriormente mencionados utilizaron OCT de dominio temporal, por lo que los valores de grosor retiniano son menores que los obtenidos con los OCT de dominio espectral.¹¹¹

En nuestra tesis se necesita comparar los parámetros de validez obtenidos con los OCT espectrales al usarlos sin dilatación frente a los parámetros obtenidos cuando estos aparatos exploran a los mismos pacientes tras la midriasis farmacológica. Para poder realizar esta comparación, se ha definido el edema macular diabético diagnosticado por OCT como un espesor retiniano superior a 270 μm en la zona foveal del mapa retiniano y un espesor superior a 350 μm para el resto de zonas maculares.¹⁵¹ Determinar un mismo punto de corte nos va a permitir estudiar si se produce un descenso en los parámetros de validez externa e interna al utilizar los OCT sin dilatación pupilar.

En los últimos años la medición del grosor retiniano mediante OCT ha ido ganando popularidad hasta convertirse en una herramienta imprescindible para la valoración del edema macular.^{140,152,153} El grosor retiniano medido con OCT ha sido adoptado como variable principal de medición del edema macular diabético en diversos ensayos clínicos realizados por el Diabetic Clinical Research network (DRCR.net). Una de las principales ventajas de utilizar la medición con OCT es la de generar datos de tipo cuantitativo, frente a los datos de tipo cualitativo ofrecidos por la exploración con imágenes estereoscópicas o con lámpara de hendidura. Por esa razón, se ha realizado un segundo análisis de los OCT no midriáticos comparándolos directamente con sus homólogos utilizados con midriasis

farmacológica. Para ello, se ha utilizado un criterio común de edema macular diabético, definido como la presencia de un engrosamiento retiniano superior a 270 μm en el milímetro central del mapa del ETDRS, para poder comparar los distintos índices de validez y fiabilidad entre ambas situaciones.

(h) Estadística

Los datos han sido recogidos y estudiados utilizando el programa informático Excel for Mac 2008 (Redmont, Microsoft) en un sistema informático MacPro Quad-core Early 2009 y Macbook Late 2010 (Apple, California) para su posterior análisis estadístico. Este análisis se ha realizado utilizando el programa Stata versión 10.1 para Mac, añadiendo los módulos *DIAGT*, *BATPLOT* y *CONCORD*.

El tamaño muestral necesario para nuestro trabajo se ha calculado basándonos en un reciente estudio de edema macular diabético mediante Cirrus HD que determinó que el grosor macular medio de los pacientes con edema macular diabético era de $400 \pm 93 \mu\text{m}$.¹¹¹ De este modo, utilizando un nivel de significación bilateral (α) de 0,05 y una potencia estadística ($1-\beta$) de 0,90, se ha determinado que es necesario estudiar 57 ojos para detectar una diferencia de un 20% en el espesor macular retiniano en un diseño experimental de muestras pareadas. En la realización de esta tesis se ha considerado como unidad de análisis ojos estudiados.

En primer lugar se estudió si las variables del estudio seguían una distribución normal gaussiana mediante el contraste de hipótesis de *Kolmogorov-Smirnov* y *Shapiro-Wilk*, con el fin de aplicar test paramétricos o no paramétricos.

Los parámetros de validez calculados en esta tesis han sido:

- Sensibilidad.
- Especificidad.
- Valor predictivo positivo y negativo.
- Razón de verosimilitudes positivas y negativas.
- Curvas ROC, cálculo del área bajo la curva.

Las curvas ROC obtenidas con cada aparato fueron comparadas mediante un contraste de hipótesis de Chi^2 para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas en la capacidad diagnóstica de los tomógrafos.

La concordancia entre las mediciones realizadas con el OCT sin dilatación pupilar y con dilatación ha sido estudiada mediante dos técnicas estadísticas: el coeficiente de correlación intraclase y el cálculo de los límites de acuerdo entre pruebas diagnósticas propuesto por Bland y Altman.¹⁵⁴

La posible influencia del tamaño pupilar y la densidad del cristalino sobre la tasa de fracaso en la obtención de imágenes de tomografía ha sido estudiada mediante un análisis de regresión logística exacta multivariante y univariante. Mediante un contraste de hipótesis de t de student se ha estudiado si existen diferencias en los valores medios de densidad cristaliniana entre los casos en los que ocurrió un fallo en el algoritmo de segmentación y aquellos en los que no se produjo. Para estudiar si la dilatación pupilar influye en las mediciones obtenidas con cada OCT se ha realizado un contraste de hipótesis mediante un test de Wilcoxon para muestras pareadas entre los datos de espesor retiniano obtenidos antes y después de la midriasis farmacológica. La posible influencia del tamaño pupilar y la densidad del cristalino sobre la intensidad de señal obtenida con cada sistema OCT ha sido analizada mediante un test de correlación no paramétrico de ambas variables con respecto a la intensidad de señal.

En la realización de este análisis de validez y fracaso en la obtención de imágenes se han utilizado las primeras mediciones obtenidas con cada aparato antes y después de la dilatación pupilar.

La repetibilidad de las mediciones obtenidas con cada instrumento ha sido analizada mediante el coeficiente de repetibilidad de Bland y Altman. Esta repetibilidad ha sido estudiada utilizando las dos mediciones que se realizaban con cada aparato de OCT antes y después de la dilatación. El coeficiente de repetibilidad se define como las dos desviaciones estándar de las diferencias entre pares de mediciones obtenidas en los mismos sujetos y durante la misma visita, dividida por la media de cada par de lecturas. La *British Standards Institution* recomienda estudiar la repetibilidad y reproducibilidad de los instrumentos mediante esta técnica de Bland y Altman.¹⁵⁵

El estudio de repetibilidad se ha completado mediante un contraste de homogeneidad utilizando un test de Wilcoxon para muestras pareadas entre las primeras y segundas mediciones realizadas con cada OCT antes y después de la dilatación pupilar, así como con el cálculo del coeficiente de correlación intraclase entre ambas mediciones.

V. Resultados

1. Características demográficas de los pacientes

Setenta ojos de treinta y cinco pacientes se incluyeron para la realización de esta tesis. De ellos, 20 eran hombres y 15 eran mujeres, con una edad media de $62,89 \pm 14,19$ años, siendo 29 pacientes diabéticos tipo 2, mientras que 6 eran diabéticos tipo 1.

La duración media de la diabetes en nuestros pacientes fue de $13,62 \pm 7,83$ años, (mediana: 12 años) con un valor mínimo de 2 años y un valor máximo de 34 años.

En cuanto a las características oftalmológicas de los ojos estudiados, presentaban una agudeza visual media de $0,57 \pm 0,27$ siendo la media de la mejor agudeza visual corregida de $0,66 \pm 0,28$. El 88,57% (62/70) de los ojos eran fágucos y ninguno recibía medicación oftalmológica.

La gradación de la retinopatía diabética se realizó en base a la clasificación propuesta por el *Global Diabetic Retinopathy Project Group*. Según esta clasificación, el 14,28% (10/70) de nuestros ojos no tenía ningún grado de retinopatía diabética, el 25,7% (18/70) presentaban un grado de retinopatía leve, el 20% (14/70) tenía un grado de retinopatía moderada, 22,8% (16/70) sufría retinopatía severa, siendo el grado de retinopatía diabética muy severa en el 2,8% (2/70). Un 14,28% (10/70) de los ojos presentaron retinopatía diabética de tipo proliferativo.

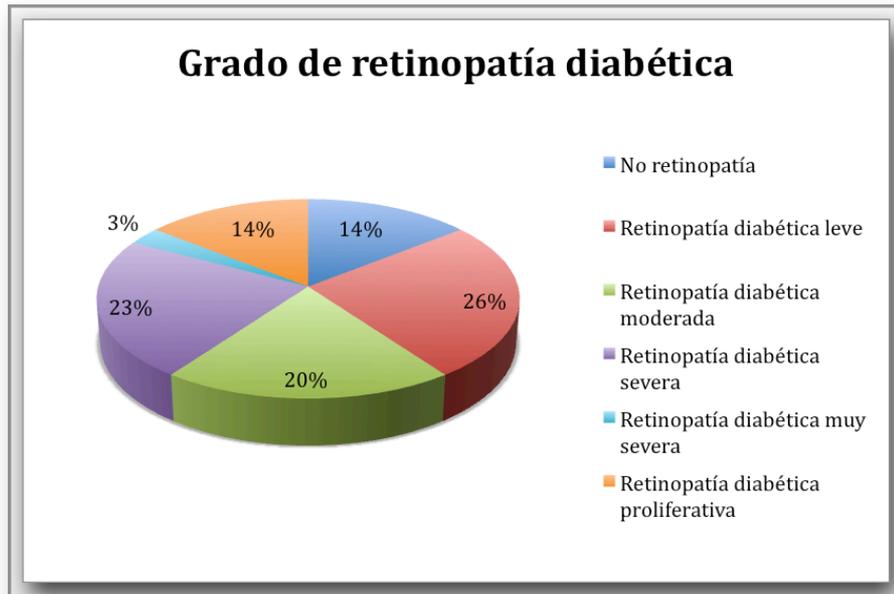


Figura 11: Representación gráfica del grado de retinopatía diabética.

El 80% (56/70) de los ojos no había recibido ningún tratamiento con láser para el control de la retinopatía diabética o del edema macular. El 20% (14/70) recibieron láser, siendo de tipo focal en dos ojos, de tipo panfotocoagulación en 6 ojos y de ambos tipos en 6 ojos.



Figura 12: Representación gráfica de los pacientes tratados con láser.

2. Tamaño pupilar

En todos los pacientes se realizó antes de la dilatación farmacológica una medición dinámica del tamaño pupilar en 6 ambientes lumínicos. En la tabla siguiente se muestran los valores medios del tamaño pupilar:

	Ambiente fotópico	Luz natural en espacio cerrado	Luz artificial en espacio cerrado	Luz artificial en espacio abierto	Ambiente nocturno en espacio abierto	Ambiente escotópico
Media	3,66	4,00	4,17	4,73	4,31	4,83
Des. estándar	0,72	0,79	0,78	0,77	0,76	0,77
Mediana	3,56	4,02	4,10	4,74	4,23	4,80
Máximo	5,77	6,20	6,19	6,30	6,24	6,70
Mínimo	2,17	2,29	2,39	2,92	2,53	3,05

Tabla 4: Medidas de dispersión y localización del tamaño pupilar en distintos ambientes lumínicos.

El análisis de normalidad para el tamaño pupilar mostró que en los 6 ambientes lumínicos, la variable tamaño pupilar se aproximaba a una distribución normal. Para comprobarlo, se realizaron los test de *Kolmogorov-Smirnov* y *W* de *Shapiro-Wilk*.

3. Cristalino

Sesenta y dos cristalinios fueron analizados mediante la cámara Pentacam, determinando su densidad en el eje vertical (90°) y en el horizontal (180°) con las tres técnicas descritas anteriormente (modo pico, lineal y tridimensional). Ninguna de las variables medidas con este instrumento siguió la distribución normal gaussiana.

	Media	Desviación Típica	Mediana	Test Kolmogorov	W de Shapiro
Modo Lineal	10,26	1,77	9,90	0,12 Evidencia probable en contra de la normalidad	W:0,95 p<0,05 Rechazar la normalidad
Modo Pico	18,85	6,48	17,80	0,15 Evidencia fuerte en contra de la normalidad	W:0,76 p<0,05 Rechazar la normalidad
Modo 3D	10,47	1,66	10,20	0,10 Evidencia probable en contra de la normalidad	W:0,96 p<0,05 Rechazar la normalidad

Tabla 5: Valores de densidad del cristalino obtenidos con Pentacam en el eje vertical y en el tridimensional.

	Media	Desviación Típica	Mediana	Test Kolmogorov	W de Shapiro
Modo Lineal	10,57	2,03	10,30	0,10 Evidencia probable en contra de la normalidad	W:0,93 p<0,05 Rechazar la normalidad
Modo Pico	19,94	5,58	19,00	0,17 Evidencia fuerte en contra de la normalidad	W:0,84 p<0,05 Rechazar la normalidad
Valor 3D máximo	34,99	20,89	27,50	0,19 Evidencia fuerte en contra de la normalidad	W:0,84 p<0,05 Rechazar la normalidad

Tabla 6: Valores de densidad del cristalino obtenidos con Pentacam en el eje horizontal y valor de densidad máxima cristaliniana medida en el modo tridimensional.

4. Estudio estadístico descriptivo y de normalidad de los grosores retinianos medidos con OCT

En este apartado mostramos los estadísticos descriptivos (mediana y rango) de las medidas de espesor retiniano obtenidas para cada OCT antes y después de la dilatación en la primera y segunda medida. Los datos se han organizado según el mapa macular diseñado por el ETDRS, que como ya hemos comentado divide la mácula en 9 regiones: Fóvea, Nasal1, Nasal2, Temporal1, Temporal2, Superior1, Superior2, Inferior1 e Inferior2.

El estudio de normalidad realizado mediante los test de *Kolmogorov-Smirnov* y *W* de *Shapiro-Wilk* mostraron que el espesor retiniano medido con los tres sistemas de OCT no se ajustaba a una distribución normal. Se realizó un contraste de sumas de rangos de Wilcoxon para muestras pareadas para conocer si las medidas de espesor retiniano a nivel foveal obtenidas con los tres OCT antes (Topcon 3D: 264,5 μm , Cirrus HD: 287,5 μm , Spectralis: 302 μm) y después de la dilatación (Topcon 3D: 258,5 μm , Cirrus HD: 287,5 μm , Spectralis: 298,5 μm) eran iguales entre aparatos. El resultado mostró que los valores de espesor foveal obtenidos con los tres OCT eran diferentes de forma estadísticamente significativa, tanto con dilatación pupilar como sin midriasis ($p=0,00$).



Figura 13: Correlación del mapa ETDRS macular con la imagen funduscópica.

	Topcon 3D	Topcon 3D midriasis	Cirrus HD	Cirrus HD midriasis	Spectralis	Spectralis midriasis
Fóvea	264,5(35-723)	258,5 (89-744)	287,5 (220-773)	287,5 (168-768)	302 (232-794)	298,5 (233-796)
	258 (34-743)	258 (64-742)	289 (220-766)	286 (168-768)	300,5 (231-789)	300 (232-794)
Nasal 1	310 (35-602)	316 (45-669)	338 (281-670)	335,5 (283-662)	354,5 (286-743)	351 (285-726)
	311 (67-631)	314 (31-692)	338 (282-712)	334 (278-671)	349,5 (258-731)	351 (281-726)
Nasal 2	282 (76-405)	283 (101-471)	305 (254-476)	305,5 (253-492)	319 (254-554)	313,5 (253-538)
	284 (67-471)	281 (72-495)	303,5 (260-512)	306 (255-502)	316,5 (250-543)	312,5 (249-542)
Temporal 1	296 (26-587)	300 (37-614)	318,5 (268-681)	319,5 (273-647)	333 (269-704)	334,5 (279-674)
	296 (22-604)	299 (52-594)	318,5 (266-632)	320,5 (270-637)	333,5 (269-700)	334,5 (284-673)
Temporal 2	251,5 (30-459)	251,5 (48-451)	275 (230-493)	275 (233-480)	291 (233-523)	291,5 (233-527)
	255,5 (26-459)	253 (30-450)	274 (228-523)	275,5 (240-492)	294 (236-521)	292 (234-533)
Superior 1	304 (25-552)	306,5 (169-589)	331,5 (262-642)	330 (283-639)	346,5 (262-665)	344,5 (285-689)
	305,5 (27-550)	306 (168-575)	331 (263-659)	327,5 (274-633)	345 (263-658)	344,5 (264-689)
Superior 2	258,5 (13-442)	260 (122-512)	282,5 (242-725)	283 (249-551)	297,5 (230-684)	298 (249-611)
	258,5 (32-453)	258 (124-461)	281,5 (242-775)	285,5 (250-551)	295,5 (231-726)	298,5 (250-591)
Inferior 1	310 (28-741)	310,5 (165-696)	329,5 (196-708)	329 (191-759)	345 (206-764)	342,5 (205-687)
	307 (38-708)	309,5 (175-689)	331 (186-703)	331 (186-759)	342 (203-591)	344,5 (206-693)
Inferior 2	264 (47-512)	263,5 (166-451)	283,5 (191-492)	280 (192-524)	294 (203-591)	295,5 (205-541)
	263,5 (30-515)	260 (166-485)	284 (189-498)	280,5 (191-515)	295,5 (250-599)	295,5 (204-550)

Tabla 7: Valores de mediana y rango de espesor retiniano (micras) obtenidos con cada sistema de OCT antes y después de la dilatación en la primera medida (casilla superior) y segunda medida (casilla inferior) en cada zona macular.

5. Fracaso en la obtención de imágenes tomográficas para aplicar el algoritmo de segmentación

En nuestro estudio, no se pudieron obtener imágenes adecuadas con el OCT Topcon 3D sin dilatación en 8 de los 70 ojos (11,42%). Se entiende por imágenes no adecuadas aquellas en las que se produjo un fallo en el algoritmo de segmentación a nivel foveal.

Después de la dilatación, este OCT fracasó en 5 de estos 8 ojos, lo que supone un porcentaje global del 7,14% (5 de 70 ojos estudiados). En los otros dos tipos de OCT no se detectaron fallos en el algoritmo de segmentación a nivel foveal en ninguna de las imágenes tomográficas obtenidas, tanto sin dilatación como tras la midriasis.

En el Cirrus HD, en todos los pacientes la intensidad de señal de las imágenes obtenidas fue superior a 6 (mediana: 8, rango: 6-10).

Al estudiar más detenidamente los pacientes en los que el OCT Topcon 3D no pudo aplicar correctamente este algoritmo antes de la dilatación, observamos que el 87,5% (7 de 8) eran pacientes con cristalino.

Si comparamos la media de los parámetros de densidad del cristalino de estos casos con fracaso frente al resto, observamos que en casi todos los parámetros estos ojos tienen valores más elevados sobre todo en la densidad máxima calculada con el método 3D, siendo estadísticamente significativa la diferencia en la densidad máxima medida con el sistema 3D y la densidad pico medida en el eje horizontal.

En la tabla 8 se muestran los valores medios de la densidad del cristalino para los pacientes en los que se produjo un fallo en el algoritmo de segmentación sin dilatación con el Topcon 3D y los valores medios para los pacientes en los que sí fue posible obtener imágenes sin fallo de segmentación.

	Fracaso en segmentación			Sin fracaso en segmentación			p
	Media±DS	Mediana	Rango	Media±DS	Mediana	Rango	
Densidad 3D	10,85±1,33	11,1	9-12,3	10,36±1,7	10	7,7-14,6	0,46
Densidad máxima en 3D	46,67±23,67	56,1	16-80,8	32,48±19,07	25,55	10,6-95,7	0,03
Densidad Lineal Vertical	10,91±1,74	11,8	9-13,3	10,15±1,8	9,8	7,6-14,5	0,29
Densidad Lineal Horizontal	11,35±2,12	11,1	8,3-14	10,44±2,05	9,95	7,3-18,6	0,27
Densidad Pico Vertical	22,08±15,19	18	10,7-54,8	18,31±4,47	17,6	10,3-31,4	0,15
Densidad Pico Horizontal	26,8±10,65	19,5	18-42,6	18,92±3,90	18,65	10,1-31	0,00
PNS	0,74±0,58	1	0-1	0,92±0,69	1	0-2	0,48

Tabla 8: Valores de densidad del cristalino en los que fracasó el Topcon 3D sin midriasis en la aplicación de su algoritmo de segmentación.

Un factor que podría influir para no poder obtener imágenes el Topcon 3D podría ser el tamaño pupilar, así observamos que el tamaño pupilar medio para las condiciones de luz de la sala es menor en los ojos en que fracasa (3,98 mm) frente al tamaño pupilar en los que no fracasa (4,25 mm), aunque no llega a alcanzar significación estadística esta diferencia ($p=0,37$). En el caso del ojo pseudofáquico en el que no se pudo obtener la imagen de OCT, también observamos que el tamaño pupilar es menor (4,01 mm) que la media del tamaño pupilar de pacientes intervenidos de cataratas en los que sí se pudo calcular el espesor retiniano (4,21 mm).

El Topcon 3D también fue incapaz de medir el grosor de la retina en 5 ojos fáquicos tras la dilatación pupilar. En la tabla 9 mostramos los resultados de los valores medios de la densidad del cristalino en los pacientes en los que fracasa el

instrumento así como los valores cristalinianos de los ojos en los que sí se pudo realizar la medición. En este caso, el único parámetro que mostró una diferencia estadísticamente significativa fue la densidad máxima medida mediante el sistema 3D.

	Fracaso en segmentación			Sin fracaso en segmentación			p
	Media±DS	Mediana	Rango	Media±DS	Mediana	Rango	
Densidad 3D	10,42±1,33	11,1	9-11,9	10,42±1,69	10,05	7,7-14,6	0,99
Densidad máxima en 3D	53,62±22,42	56,1	31-80,8	32,72±19,26	25,55	10,6-95,7	0,02
Densidad Lineal Vertical	11,06±1,91	11,8	9-13,3	10,16±1,78	9,8	7,6-14,5	0,29
Densidad Lineal Horizontal	11,12±2,42	11,1	8,3-14	10,50±2,04	10,01	7,3-18,6	0,52
Densidad Pico Vertical	17,82±4,88	18	13,2-25,2	18,85±6,72	17,6	10,3-54,8	0,73
Densidad Pico Horizontal	22,8±9,13	19,2	18-39,1	19,58±5,24	18,7	10,1-42,6	0,22
PNS	0,60±0,54	1	0-1	0,90±0,68	1	0-2	0,33

Tabla 9: Valores de densidad del cristalino en los que fracasó el Topcon 3D con midriasis en la aplicación de su algoritmo de segmentación.

El análisis de la influencia de la densidad del cristalino en la capacidad del Topcon 3D para la obtención de imágenes tomográficas adecuadas para aplicar su algoritmo de segmentación ha sido completado mediante un estudio estadístico de regresión logística exacta de tipo multivariante.

La función logística es aquella que halla para cada individuo según los valores de un factor predictor (x), la probabilidad (p) de que presente el efecto o desenlace estudiado. La expresión de la función logística es:

$$p = \frac{e^{a+bx}}{1 + e^{a+bx}}$$

Una transformación logarítmica de dicha ecuación, a la que se llama logit, consiste en convertir la probabilidad p en odds y extraer su logaritmo neperiano; entonces la ecuación se simplifica, ya que se demuestra que:

$$\text{logit} = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \ln(\text{odds}) = a + bx$$

La transformación logarítmica es necesaria para adaptarse a un fenómeno como la probabilidad cuyos límites teóricos son tan estrechos como 0 y 1. Con esta prueba determinamos las Odds ratio de probabilidad de fracaso en la obtención de imágenes en función de los distintos parámetros de medición de densidad del cristalino; además el análisis se complementa con un contraste de hipótesis de Chi^2 para determinar si la influencia de las variables es estadísticamente significativa.

Tras realizar este análisis, encontramos que las únicas variables que podrían influir en el fracaso del Topcon 3D no midriático son la densidad máxima del cristalino medido con el sistema 3D (OR 1,033, $p < 0,05$) y el valor del pico de máxima densidad en el meridiano horizontal (OR 1,20, $p < 0,05$) y en el vertical (OR 1,08, $p < 0,05$).

	Odds ratio	Intervalo confianza (95%)	Nivel signif.
Densidad 3D	1,18	0,73 -1,88	0,46
Densidad máxima en 3D	1,03	0,99-1,07	0,03
Densidad Lineal Vertical	1,24	0,81-1,91	0,30
Densidad Lineal Horizontal	1,20	0,84-1,70	0,27
Densidad Pico Vertical	1,08	1,02-1,16	0,03
Densidad Pico Horizontal	1,20	1,05-1,41	0,00
PNS	0,64	0,14-2,50	0,55

Tabla 10: Resumen del análisis de regresión logística exacta entre los parámetros de densidad cristalina y el fracaso del Topcon 3D sin midriasis.

Cuando realizamos este mismo estudio estadístico en ojos con midriasis, observamos que la única variable estadísticamente significativa que induce el fracaso del OCT en la obtención de imágenes adecuadas para aplicar el algoritmo es la densidad máxima del cristalino medida con el sistema 3D (OR 1,033, $p < 0,05$).

	Odds ratio	Intervalo confianza (95%)	Nivel signif.
Densidad 3D	0,99	0,54-1,70	1,00
Densidad máxima en 3D	1,03	1,00-1,07	0,02
Densidad Lineal Vertical	1,29	0,78-2,12	0,30
Densidad Lineal Horizontal	1,13	0,73-1,68	0,52
Densidad Pico Vertical	0,97	0,78-1,11	0,69
Densidad Pico Horizontal	1,07	0,93-1,21	0,20
PNS	0,48	0,07-2,40	0,48

Tabla 11: Resumen del análisis de regresión logística exacta entre los parámetros de densidad cristalina y el fracaso del Topcon 3D con midriasis.

Otro factor que podría dificultar la exploración del paciente con tomografía óptica podría ser el tamaño pupilar con el que se realiza la prueba. Para poder estudiar la influencia de este factor sobre la tasa de fracasos hemos realizado un estudio de regresión logística entre el tamaño pupilar medido en las condiciones lumínicas donde se realiza la prueba (que equivalía al parámetro *night driving* del pupilómetro) y la tasa de fracasos en la aplicación del algoritmo de segmentación con el Topcon 3D.

	Odds ratio	Intervalo confianza (95%)	Nivel signif.
Tamaño pupilar en "night driving"	0,14	3,20E ⁻⁰⁶ -0,65	0,32

Tabla 12: Estudio de regresión logística entre tamaño pupilar y fracaso en la obtención de imágenes.

Como podemos observar tras realizar este análisis, no encontramos relación estadísticamente significativa entre este tamaño pupilar y la posibilidad de que fracasase el aparato en la aplicación de su algoritmo a nivel foveal.

6. Influencia del tamaño pupilar y la densidad cristaliniana en la calidad de la imagen tomográfica

Los tres sistemas de tomografía espectral permiten obtener índices de la intensidad de señal recibida por el aparato. Los tres instrumentos utilizan distintas variables para cuantificar esta intensidad, así el Topcon 3D utiliza el índice SNR (rango de 0-100), el Cirrus utiliza el índice de intensidad de señal (rango de 0-10) y el Spectralis el valor en decibelios de la señal recibida.

En la tabla 13 se muestra un resumen de los principales estadísticos calculados para la intensidad de señal en los tres OCT antes y después de la dilatación. Se ha realizado un contraste de hipótesis mediante una prueba de suma de rangos de Wilcoxon para muestras pareadas para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre el valor medio de intensidad de señal antes y después de la midriasis farmacológica.

	Topcon 3D	Topcon 3D midriasis	Cirrus HD	Cirrus HD midriasis	Spectralis	Spectralis midriasis
Media±DS	50,35±13,89	53,96±13,02	7,67±1,15	7,72±1,12	21,82±4,85	23,31±5,13
Mediana	51,90	54,05	8	8	21	23,5
Rango	17,84-72,73	22,48-79,7	6-10	6-10	14-34	12-35
Distribución normal	No	No	No	No	No	No
Wilcoxon para muestras pareadas	p=0,00		p=0,46		p=0,16	

Tabla 13: Valores de intensidad de señal con los tres sistemas de OCT.

La intensidad de la señal tomográfica obtenida con el Topcon 3D sin dilatación es inferior de forma estadísticamente significativa a la obtenida con el mismo OCT tras la midriasis. En los otros dos sistemas de OCT no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las intensidades antes y después de la dilatación.

Se ha realizado un estudio de correlación no paramétrico (Rho de Spearman) para conocer si existe relación entre la densidad cristaliniiana medida con el Pentacam y la intensidad de señal obtenida con cada instrumento antes y después de la dilatación pupilar.

	Topcon 3D	Topcon 3D midriasis	Cirrus HD	Cirrus HD midriasis	Spectralis	Spectralis midriasis
Densidad 3D	-0,02 p=0,82	0,05 p=0,68	-0,26 p=0,04	-0,12 p=0,36	0,06 p=0,6	0,10 p=0,41
Densidad máxima en 3D	-0,18 p=0,04	-0,21 p=0,03	-0,39 p=0,00	-0,28 p=0,02	-0,09 p=0,47	-0,11 p=0,38
Densidad Lineal Vertical	0,01 p=0,92	0,04 p=0,74	-0,30 p=0,01	-0,15 p=0,23	-0,03 p=0,81	0,12 p=0,36
Densidad Lineal Horizontal	-0,007 p=0,95	0,05 p=0,70	-0,22 p=0,08	-0,11 p=0,36	0,09 p=0,45	0,11 p=0,38
Densidad Pico Vertical	-0,06 p=0,60	0,07 p=0,56	-0,23 p=0,07	-0,11 p=0,36	-0,08 p=0,54	0,07 p=0,58
Densidad Pico Horizontal	-0,03 p=0,76	0,01 p=0,90	-0,33 p=0,01	-0,17 p=0,17	0,09 p=0,45	0,04 p=0,75
PNS	-0,02 p=0,82	0,06 p=0,62	-0,23 p=0,07	-0,16 p=0,22	0,11 p=0,36	0,14 p=0,28

Tabla 14: Resumen del estudio de correlación (Rho de Spearman y nivel de significación) entre intensidad de señal y valores de densidad cristaliniiana estudiada con Pentacam.

En el Topcon 3D, con y sin dilatación pupilar, la densidad máxima del cristalino medida mediante el sistema 3D mostró una correlación negativa sobre la intensidad de señal recibida por el OCT. En el caso de Cirrus HD no midriático se detectó que la densidad medida con el sistema 3D, la densidad máxima en 3D, la densidad medida con el sistema lineal en el eje vertical y la densidad medida con el sistema pico en el eje horizontal ocasionaban de una forma estadísticamente significativa una reducción de la intensidad de señal. Para el Cirrus HD con midriasis sólo alcanzó significación estadística la densidad máxima del cristalino medida con el sistema 3D. La intensidad de señal obtenida con el Spectralis no se correlacionó de forma estadísticamente significativa con ningún parámetro de densidad cristaliniana.

De igual forma, se estudió la correlación del tamaño pupilar medido antes de la dilatación con la intensidad de señal obtenida con cada OCT. No se evidenció que el tamaño pupilar se relacionara de forma estadísticamente significativa con la intensidad de señal, recordando que las condiciones de la sala en las que fueron obtenidas las imágenes correspondían a un ambiente nocturno en espacio abierto o "night driving".

	Topcon 3D	Cirrus HD	Spectralis
Ambiente fotópico	-0,07 p=0,54	0,09 p=0,43	-0,07 p=0,51
Luz natural en espacio cerrado	-0,20 p=0,08	0,05 p=0,67	-0,08 p=0,48
Luz artificial en espacio cerrado	-0,11 p=0,34	0,09 p=0,44	-0,07 p=0,51
Luz artificial en espacio abierto	-0,08 p=0,46	0,10 p=0,36	-0,08 p=0,48
Ambiente nocturno en espacio abierto	-0,12 p=0,29	0,08 p=0,49	-0,14 p=0,23
Ambiente escotópico	-0,07 p=0,54	0,09 p=0,43	-0,07 p=0,51

Tabla 15: Resumen del estudio de correlación (Rho de Spearman y nivel de significación) entre el tamaño pupilar y la intensidad de la señal del OCT.

7. Estudio de validez y seguridad del OCT

La validez de un test diagnóstico se define como la capacidad de esa prueba de medir lo que realmente debe medir. Las principales medidas de validez son la sensibilidad y la especificidad. Como seguridad entendemos la probabilidad de que un paciente tenga o no la enfermedad en función de obtener un resultado positivo o negativo en una prueba diagnóstica. La seguridad va a venir determinada por el cálculo del valor predictivo positivo y negativo, estando influenciado este cálculo por la prevalencia de la patología a estudiar.

La primera dificultad que encontramos en nuestro trabajo es determinar el *gold standard* que defina la presencia de edema macular diabético. Hemos realizado los cálculos en primer lugar considerando como *gold standard* la presencia de edema macular en la oftalmoscopia con lámpara de hendidura, ya que se trata de una variable tradicionalmente utilizada en los estudios de validez de métodos de diagnóstico precoz del edema macular diabético. En segundo lugar, hemos realizado los cálculos de sensibilidad y especificidad de cada OCT sin dilatación frente al diagnóstico de edema macular obtenido con el mismo OCT bajo midriasis. Recordamos que definimos edema macular diabético como un engrosamiento retiniano mayor de 270 micras en la región foveal y mayor de 350 micras en el resto zonas maculares del mapa de la ETDRS.

(a) OCT frente a biomicroscopía en la REGIÓN FOVEAL

(i) Índices de validez

La prevalencia de edema macular diabético según la oftalmoscopia en nuestra muestra resultó de un 52,9% (IC al 95% de 40,6%-64,9%). La tabla 16 muestra los niveles de sensibilidad y especificidad para los distintos instrumentos en condiciones de midriasis y no midriasis.

	Sensibilidad	Especificidad
Topcon 3D sin midriasis	75,8%	75,9%
Topcon 3D con midriasis	68,6%	76,7%
Cirrus HD sin midriasis	94,6%	78,8%
Cirrus HD con midriasis	89,2%	78,8%
Spectralis sin midriasis	97,3%	60,6%
Spectralis con midriasis	91,9%	72,7%

Tabla 16: Valores de sensibilidad y especificidad de los tres sistemas de OCT no midriáticos y midriáticos utilizando como referencia la biomicroscopía.

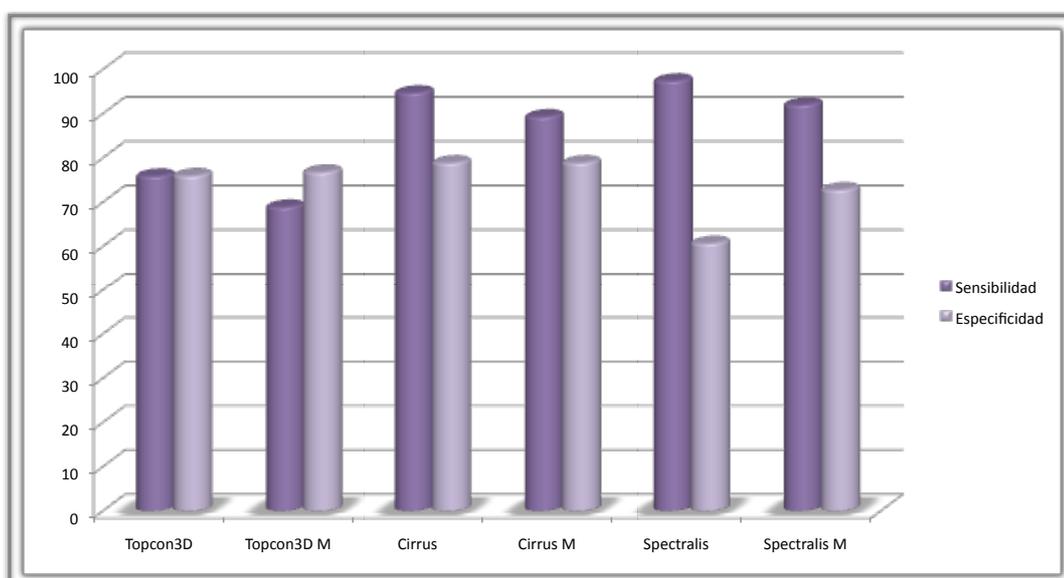


Figura 14: Sensibilidad y especificidad de los OCT espectrales en el diagnóstico del edema macular diabético.

La prevalencia de edema macular diabético (definido como un grosor retiniano a nivel foveal mayor de 270 μm) detectada con los OCT sin midriasis fue del 51,61% utilizando el Topcon 3D, del 60% utilizando el Cirrus HD y del 70% con Spectralis. La prevalencia de edema macular diabético para ese mismo punto de corte detectada con los OCT con midriasis fue del 47,69% utilizando el Topcon 3D, del 57,14% al usar el Cirrus HD y del 61,43% con el Spectralis.

Para estudiar la validez externa del OCT en el diagnóstico del edema macular diabético hemos calculado también el valor predictivo positivo y negativo para cada OCT con y sin dilatación pupilar. El valor predictivo positivo representa la probabilidad de que un individuo esté enfermo cuando la prueba muestra un resultado positivo. El valor predictivo negativo indica la probabilidad de que un individuo esté sano si el resultado de la prueba es negativo.

	VPP	VPN
Topcon 3D sin midriasis	78,1%	67,6%
Topcon 3D con midriasis	77,4%	73,3%
Cirrus HD sin midriasis	83,3%	92,9%
Cirrus HD con midriasis	82,5%	86,7%
Spectralis sin midriasis	73,5%	95,2%
Spectralis con midriasis	79,1%	88,9%

Tabla 17: Valores predictivos positivos y negativos de los tres sistemas de OCT no midriáticos y midriáticos utilizando como referencia la biomicroscopía.

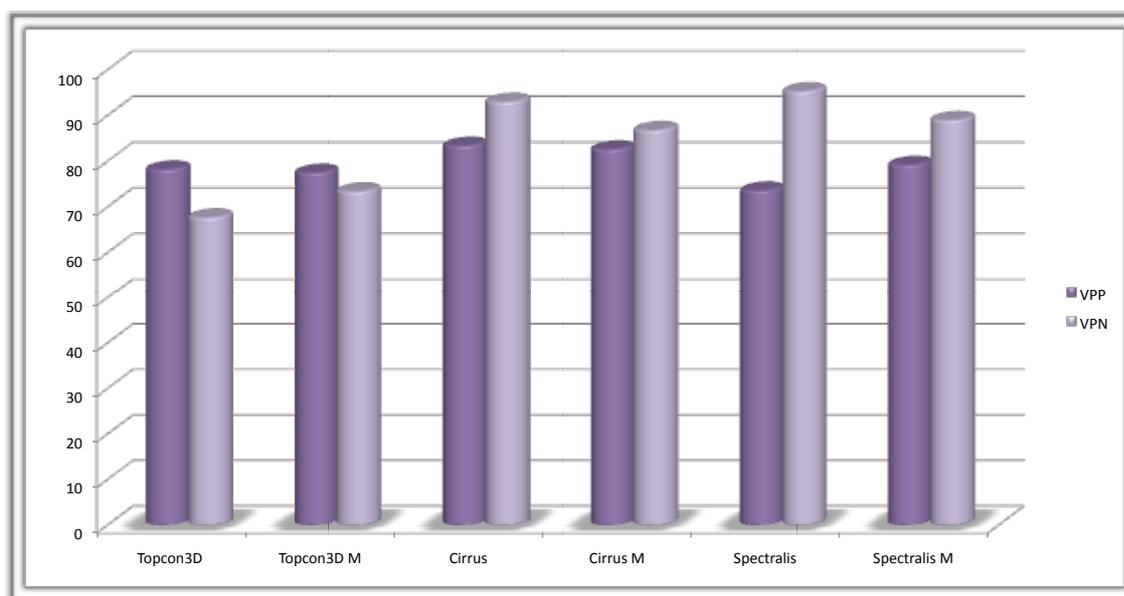


Figura 15: Valores predictivos positivos y negativos de los OCT espectrales en el diagnóstico del edema macular diabético.

Ya hemos comentado que los valores predictivos positivos y negativos están determinados por la prevalencia de la enfermedad estudiada. Otros índices de validez independientes de la prevalencia que podemos calcular son la razón de verosimilitudes positiva y la negativa. La razón de verosimilitudes ofrece la ventaja de que relaciona la sensibilidad y la especificidad de una prueba diagnóstica en un solo índice, y puede servir como parámetro de comparación entre diferentes pruebas para un mismo diagnóstico.

La razón de verosimilitudes positiva (RV+) se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo entre los sanos, es decir, representa el cociente entre la sensibilidad y la fracción de falsos positivos (1-especificidad):

$$RV+ = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$$

La razón de verosimilitudes negativa (RV-) se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado negativo en presencia de enfermedad entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma. Es por tanto el cociente entre la fracción de falsos negativos (1-sensibilidad) y la especificidad:

$$RV- = \frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

Estos dos índices reflejan la probabilidad de obtener un resultado positivo en una prueba en un paciente enfermo (RV+) y la probabilidad de tener un resultado negativo en un paciente sano (RV-).

	RV+	RV-
Topcon 3D sin midriasis	3,14	0,32
Topcon 3D con midriasis	2,94	0,41
Cirrus HD sin midriasis	4,46	0,07
Cirrus HD con midriasis	4,2	0,14
Spectralis sin midriasis	2,47	0,04
Spectralis con midriasis	3,37	0,11

Tabla 18: Razones de verosimilitud positiva y negativa de los tres sistemas de OCT no midriáticos y midriáticos utilizando como referencia la biomicroscopía.

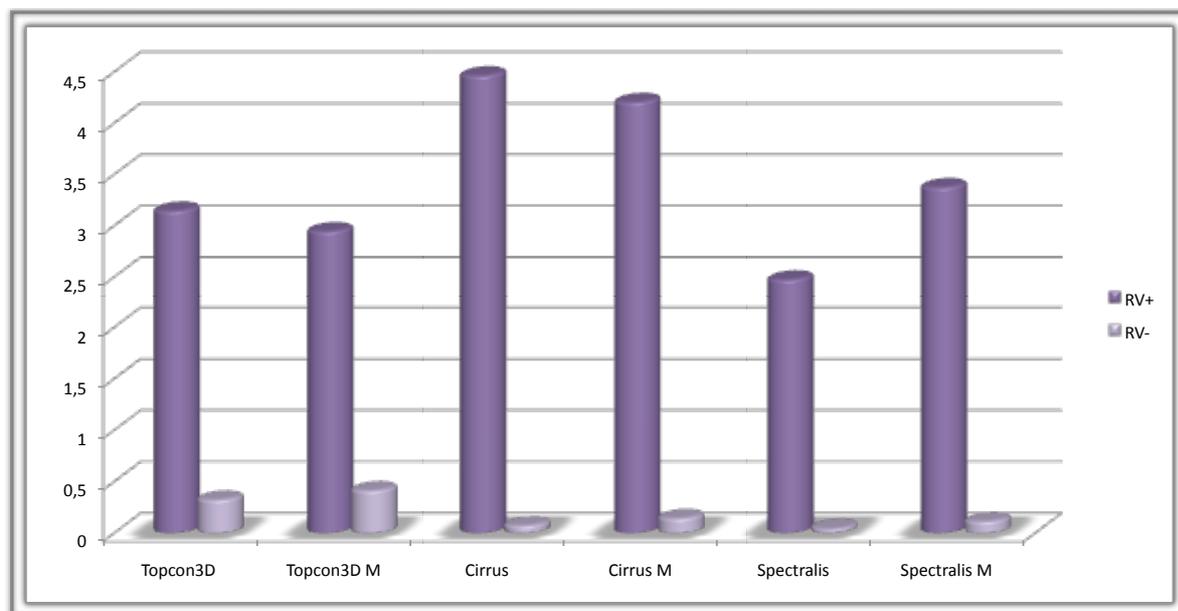


Figura 16: Razón de verosimilitudes positiva y negativa de los distintos OCT espectrales para el diagnóstico del edema macular diabético.

Se realizó un subanálisis de los datos de grosor retiniano obtenidos con cada tipo de OCT en los que el diagnóstico de edema macular diabético obtenido por OCT fue distinto al diagnóstico clínico para intentar identificar causas de discrepancias entre ambas exploraciones.

	Edema macular diagnosticado clínicamente y no detectado por OCT	Edema macular detectado por OCT y no diagnosticado clínicamente
Topcon 3D sin midriasis	12,9%(8/62)	11,29%(7/62)
Topcon 3D midriasis	16,9%(11/65)	10,76%(7/65)
Cirrus HD sin midriasis	2,80%(2/70)	10,00%(7/70)
Cirrus HD midriasis	5,71%(4/70)	10,00%(7/70)
Spectralis sin midriasis	1,42%(1/70)	18,57%(13/70)
Spectralis midriasis	4,28%(3/70)	12,80%(9/70)

Tabla 19: Porcentaje de casos en los que se produjo discrepancia entre pruebas diagnósticas.

Se separaron los pacientes en dos grupos, los diagnosticados de edema macular por OCT y aquellos en los que se descartó el edema macular por este aparato y se calcularon las medias de los grosores retinianos obtenidos en la región foveal para los pacientes con edema macular diabético en la lámpara de hendidura y en los que no se observa dicha patología. Para conocer si existían diferencias estadísticamente significativas entre las medias de grosor realizamos un contraste de hipótesis mediante el test de la U de Mann-Whitney.

El resultado de este contraste de hipótesis se muestra en la siguiente tabla:

	EMCS + en lámpara	EMCS - en lámpara	Nivel significación
TOPCON 3D	441,56±135,28	285,42±9,34	p=0,002
CIRRUS HD	417,22±153,75	289,85±18,37	p=0,0024
SPECTRALIS	422,88±155,96	307,38±43,16	p=0,0005

Tabla 20: Características de los casos diagnosticados de edema macular por OCT.

(ii) Curvas ROC

Hasta ahora hemos abordado el estudio de la validez de los distintos OCT en el diagnóstico del edema macular considerando el resultado obtenido con este aparato de una forma dicotómica, con un punto de corte arbitrario a partir del cual obtenemos el diagnóstico de enfermedad. Para poder generalizar nuestro estudio a otros puntos de corte se han construido curvas ROC, representando gráficamente los pares (1-especificidad, sensibilidad) obtenidos al considerar todos los posibles valores de corte de la prueba. La curva ROC es la representación gráfica de la discriminación. Se entiende como área bajo la curva ROC (AUC) la probabilidad de clasificar correctamente a un par de individuos sano y enfermo (positivo o negativo) seleccionados al azar.

$$AUC = \text{Prob}(X_{\text{positivo}} > X_{\text{negativo}})$$

Los valores del área bajo la curva van entre 0,5 (igual que el azar) y el máximo que es 1. Se suele aceptar como valor aceptable de discriminación cuando su valor supera el 0,7. El área bajo dicha curva se convierte así en el mejor indicador de la capacidad predictiva de la prueba, independiente de la prevalencia de la enfermedad en la población de referencia y en base al cual podremos establecer

comparaciones entre el mismo OCT usando ojos con y sin dilatación pupilar, así como entre distintos aparatos.^{156,157}

Cuando se dispone de dos (o más) pruebas para abordar el diagnóstico de un mismo problema clínico, el cálculo del área bajo la curva brinda un método conveniente para comparar globalmente su exactitud diagnóstica relativa. En principio, al comparar dos pruebas preferiremos la que tenga mayor área bajo la curva, por ser la de mayor exactitud diagnóstica de las dos. Desde un punto de vista estadístico el problema es valorar si la diferencia observada entre las áreas bajo la curva calculadas para dos pruebas distintas es debida a la variabilidad inherente al muestreo o es más bien atribuible a una diferencia real en la exactitud de ambas pruebas. Podemos enunciar este problema como un contraste de la hipótesis nula de igualdad de las dos áreas bajo la curva, que denotaremos por AUC_A y AUC_B , frente a una alternativa bilateral. En general, se dispone de los valores para las dos pruebas en una única muestra de pacientes. Para realizar nuestra comparación de áreas bajo la curva, utilizamos el método de chi cuadrado de comparación de áreas bajo la curva propuesto por DeLong.¹⁵⁸

H_0 : No existen diferencias en el área bajo la curva entre ambas pruebas.

H_1 : Sí existen diferencias en el área bajo la curva entre ambas pruebas.

En nuestro trabajo, las curvas ROC se han creado mediante un sistema no paramétrico,¹⁵⁸ ya que los valores de espesor retiniano foveal no cumplen los criterios de la distribución normal gaussiana. En primer lugar vamos a comparar mediante estas gráficas y el parámetro de área bajo la curva, la validez diagnóstica de cada aparato de OCT en pacientes sin midriasis frente a usarlo en pacientes con dilatación pupilar.

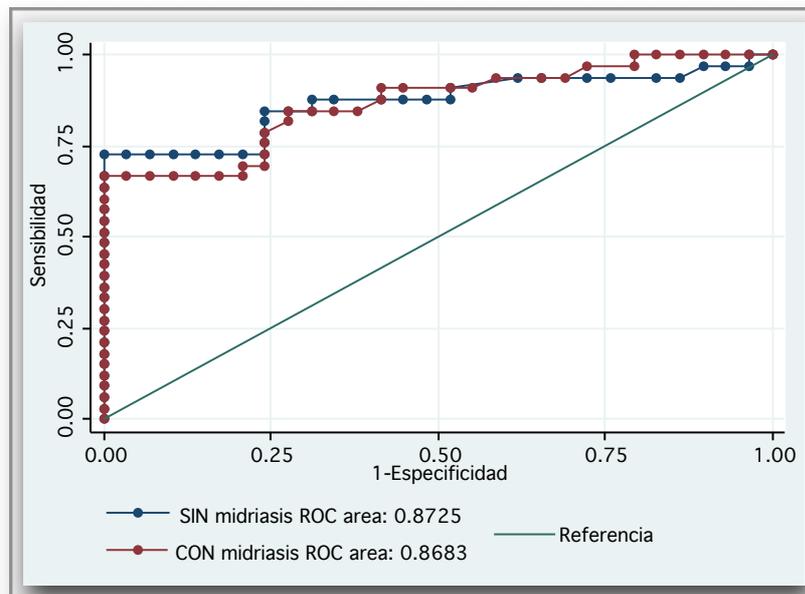


Figura 17: Curva ROC de Topcon 3D en ojos con midriasis y sin midriasis en el diagnóstico del edema macular diabético.

	Área bajo curva	Des. estándar	Intervalo confianza (95%)
Topcon 3D sin midriasis	0,87	0,04	0,77-0,96
Topcon 3D con midriasis	0,86	0,04	0,78-0,95

Tabla 21: Resumen de valores del AUC para Topcon 3D.

H_0 : área (Topcon 3D) = área (Topcon 3D con midriasis)

$\chi^2 = 0,03$ Prob $> \chi^2 = 0,87$

En este primer OCT observamos un comportamiento de la curva ROC muy parecido al utilizar el aparato con dilatación pupilar y sin ella, siendo levemente superior el valor del área bajo la curva al utilizar el Topcon3D sin dilatación pupilar. Al estudiar el contraste de hipótesis para el área bajo la curva, no encontramos evidencias estadísticamente significativas para poder rechazar la hipótesis nula de no diferencias entre ambas curvas.

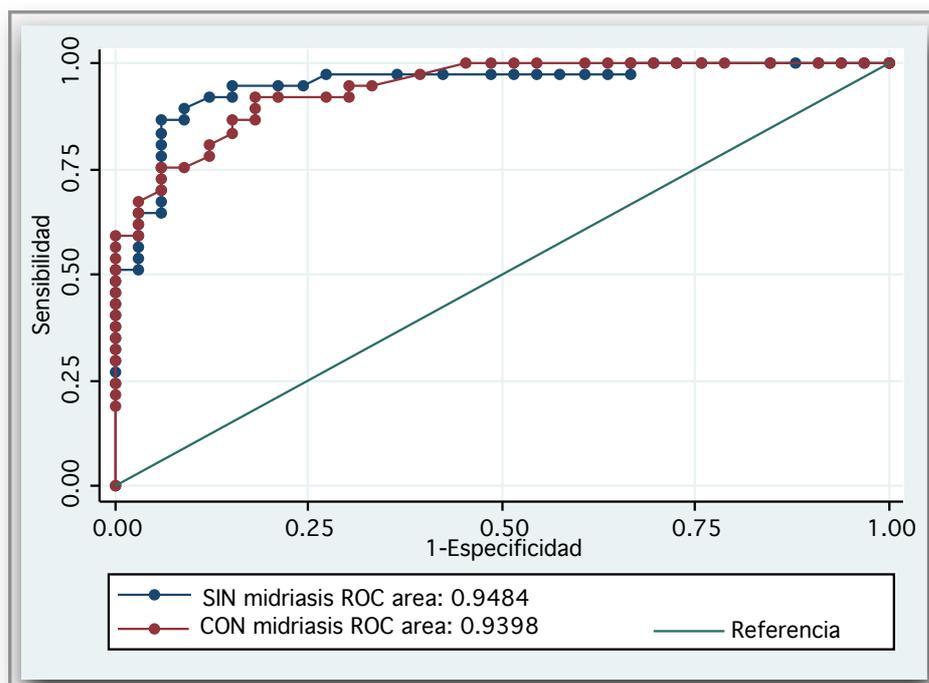


Figura 18: Curva ROC de Cirrus HD en ojos con midriasis y sin midriasis en el diagnóstico del edema macular diabético.

	Área bajo curva	Des. estándar	Intervalo confianza (95%)
Cirrus HD sin midriasis	0,94	0,02	0,89-0,99
Cirrus HD con midriasis	0,93	0,02	0,89-0,98

Tabla 22: Resumen de valores del AUC para Cirrus HD.

H_0 : área (Cirrus HD) = área (Cirrus HD con midriasis)

$\text{Chi}^2 = 0,21$ $\text{Prob} > \text{Chi}^2 = 0,64$

En el caso del CirrusHD observamos que el valor del área bajo la curva es ligeramente superior al estudiar ojos sin dilatación pupilar. Sin embargo, mediante el contraste de hipótesis no se pudo rechazar la hipótesis nula de no diferencias entre ambas áreas.

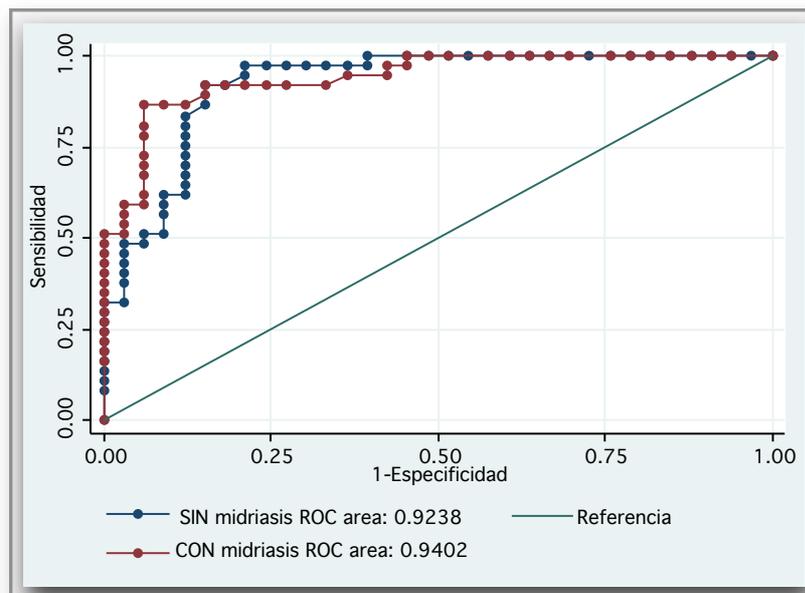


Figura 19: Curva ROC de Spectralis en ojos con midriasis y sin midriasis en el diagnóstico del edema macular diabético.

	Área bajo curva	Des. estándar	Intervalo confianza (95%)
Spectralis sin midriasis	0,92	0,03	0,85-0,98
Spectralis con midriasis	0,94	0,02	0,88-0,99

Tabla 23: Resumen de valores del AUC para Spectralis.

H_0 : área (Spectralis) = área (Spectralis con midriasis)

$\text{Chi}^2 = 0,40$ $\text{Prob} > \text{Chi}^2 = 0,52$

El área bajo la curva en este OCT también es muy elevada, con valores por encima del 0,9 en ambas situaciones, indicando que son instrumentos con una elevada validez para el diagnóstico del edema macular diabético en comparación

con el *gold standard*. Al realizar el contraste de hipótesis no podemos rechazar tampoco la hipótesis nula de que ambas áreas son iguales.

Mediante estas curvas ROC también podemos mostrar la capacidad diagnóstica de los tres sistemas de OCT en ojos sin dilatación pupilar, y compararlos entre sí:

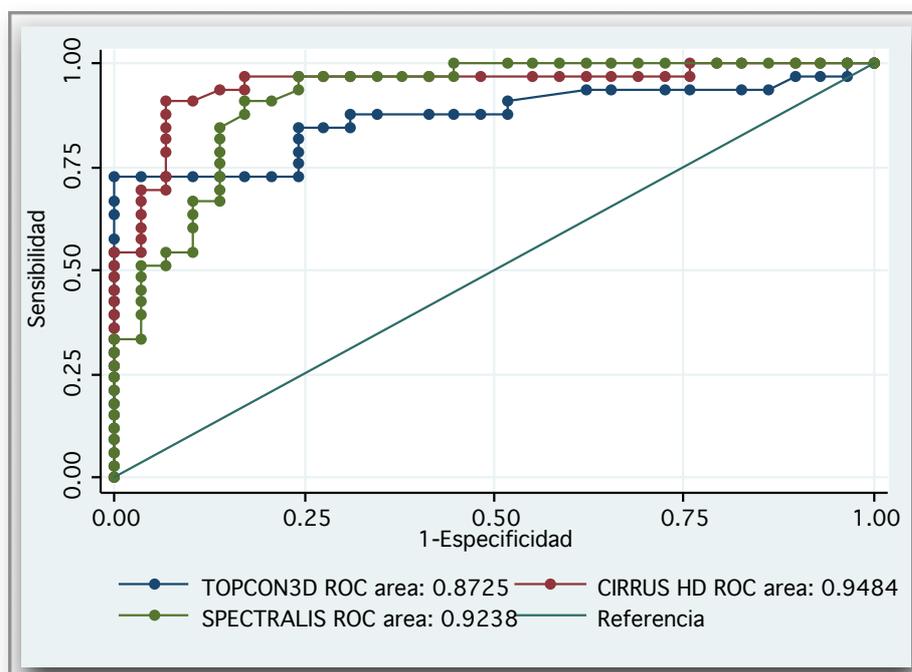


Figura 20: Comparación de curvas ROC de los tres sistemas de OCT en el diagnóstico del edema macular diabético sin dilatación pupilar.

En cuanto a comparación mediante contraste de hipótesis del área bajo la curva obtenida con cada OCT no midriático, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el Topcon 3D y el Cirrus HD:

H_0 : área (Topcon 3D) = área (Cirrus HD)

$\text{Chi}^2 = 4,25$ **$\text{Prob} > \text{Chi}^2 = 0,03$**

No se pudo rechazar la hipótesis nula en el resto de comparaciones de aparatos sin usar la midriasis, ni entre el OCT Spectralis y el Topcon 3D ni entre el Spectralis y el Cirrus HD.

H_0 : área (Topcon 3D) = área (Spectralis)

$\text{Chi}^2 = 0,90$ $\text{Prob} > \text{Chi}^2 = 0,34$

H_0 : área (Cirrus HD) = área (Spectralis)

$\text{Chi}^2 = 0,95$ $\text{Prob} > \text{Chi}^2 = 0,32$

También obtuvimos en nuestro trabajo las correspondientes curvas ROC para el diagnóstico del edema macular diabético mediante los tres sistemas de OCT en ojos tras la midriasis farmacológica:

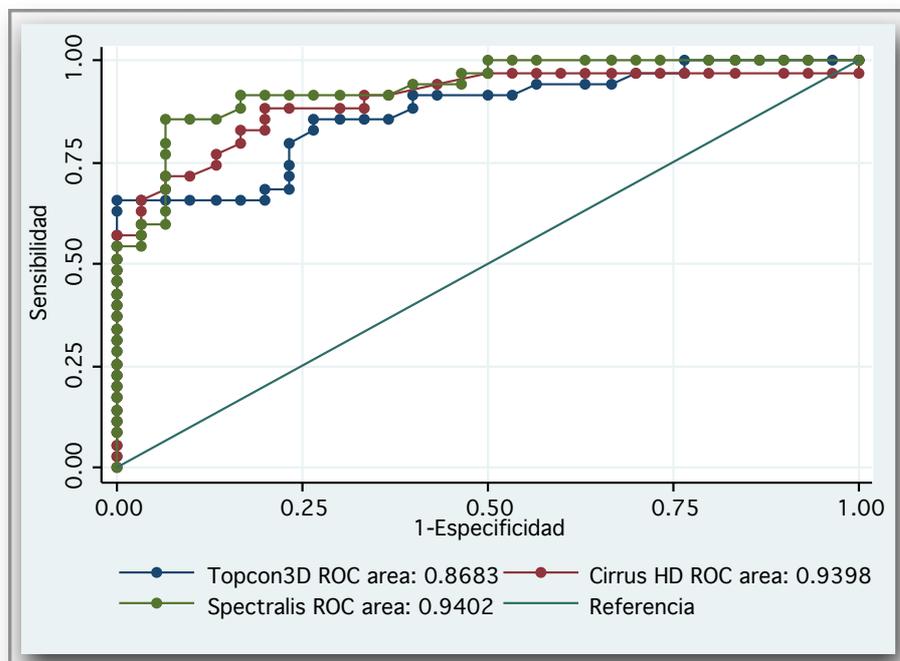


Figura 21: Comparación de curvas ROC de los tres sistemas de OCT en el diagnóstico del edema macular diabético con dilatación pupilar.

En este caso, el contraste de hipótesis para determinar si existían diferencias o no entre el área bajo la curva de los tres sistemas de OCT en ojos dilatados no fue capaz de rechazar la hipótesis nula en ninguna circunstancia:

$$H_0: \text{área (Topcon 3D)} = \text{área (Cirrus HD)}$$

$$\text{Chi}^2 = 0,48 \quad \text{Prob} > \text{Chi}^2 = 0,48$$

$$H_0: \text{área (Topcon 3D)} = \text{área (Spectralis)}$$

$$\text{Chi}^2 = 3,04 \quad \text{Prob} > \text{Chi}^2 = 0,08$$

$$H_0: \text{área (Cirrus HD)} = \text{área (Spectralis)}$$

$$\text{Chi}^2 = 0,89 \quad \text{Prob} > \text{Chi}^2 = 0,34$$

El empleo en la práctica clínica médica de una prueba diagnóstica exige la elección de un valor de corte. En nuestro caso, hemos elegido un valor de punto de corte de espesor retiniano para definir edema macular guiados por las publicaciones previas realizadas para esta patología. Sin embargo, el considerar un valor de corte implica que vamos a obtener unos valores de sensibilidad y especificidad concretos, y variando este punto de corte se modificarán estos valores. En general, se busca una prueba diagnóstica que esté equilibrada en cuanto a la sensibilidad y a la especificidad. El cálculo de las curvas ROC nos permite conocer los valores de sensibilidad, especificidad, RV+ y RV- para cada punto de corte, ayudándonos a elegir el valor a partir del cual consideramos enfermedad.

A continuación presentamos los valores de sensibilidad, especificidad, RV+ y RV- obtenidos para diferentes puntos de corte en los tres sistemas de OCT al estudiar pacientes sin dilatación pupilar.

TOPCON 3D

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified	LR+	LR-
(>= 201)	100.00%	3.45%	54.84%	1.0357	0.0000
(>= 218)	96.97%	3.45%	53.23%	1.0043	0.8788
(>= 220)	96.97%	6.90%	54.84%	1.0415	0.4394
(>= 223)	96.97%	10.34%	56.45%	1.0816	0.2929
(>= 226)	93.94%	13.79%	56.45%	1.0897	0.4394
(>= 227)	93.94%	17.24%	58.06%	1.1351	0.3515
(>= 228)	93.94%	24.14%	61.29%	1.2383	0.2511
(>= 232)	93.94%	27.59%	62.90%	1.2973	0.2197
(>= 234)	93.94%	34.48%	66.13%	1.4338	0.1758
(>= 235)	93.94%	37.93%	67.74%	1.5135	0.1598
(>= 236)	90.91%	48.28%	70.97%	1.7576	0.1883
(>= 237)	87.88%	48.28%	69.35%	1.6990	0.2511
(>= 240)	87.88%	51.72%	70.97%	1.8203	0.2343
(>= 243)	87.88%	55.17%	72.58%	1.9604	0.2197
(>= 245)	87.88%	58.62%	74.19%	2.1237	0.2068
(>= 246)	87.88%	65.52%	77.42%	2.5485	0.1850
(>= 248)	87.88%	68.97%	79.03%	2.8316	0.1758
(>= 259)	84.85%	68.97%	77.42%	2.7340	0.2197
(>= 264)	84.85%	72.41%	79.03%	3.0758	0.2092
(>= 265)	84.85%	75.86%	80.65%	3.5152	0.1997
(>= 267)	81.82%	75.86%	79.03%	3.3896	0.2397
(>= 268)	78.79%	75.86%	77.42%	3.2641	0.2796
(>= 271)	75.76%	75.86%	75.81%	3.1385	0.3196
(>= 273)	72.73%	75.86%	74.19%	3.0130	0.3595
(>= 280)	72.73%	79.31%	75.81%	3.5152	0.3439
(>= 282)	72.73%	82.76%	77.42%	4.2182	0.3295
(>= 283)	72.73%	86.21%	79.03%	5.2727	0.3164
(>= 284)	72.73%	89.66%	80.65%	7.0303	0.3042
(>= 297)	72.73%	93.10%	82.26%	10.5455	0.2929
(>= 299)	72.73%	96.55%	83.87%	21.0909	0.2825
(>= 303)	72.73%	100.00%	85.48%		0.2727
(>= 308)	66.67%	100.00%	82.26%		0.3333
(>= 311)	63.64%	100.00%	80.65%		0.3636
(>= 322)	57.58%	100.00%	77.42%		0.4242
(>= 326)	54.55%	100.00%	75.81%		0.4545
(>= 328)	51.52%	100.00%	74.19%		0.4848
(>= 348)	48.48%	100.00%	72.58%		0.5152
(>= 358)	45.45%	100.00%	70.97%		0.5455
(>= 383)	42.42%	100.00%	69.35%		0.5758
(>= 399)	39.39%	100.00%	67.74%		0.6061

CIRRUS HD

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified	LR+	LR-
(>= 220)	100.00%	0.00%	52.86%	1.0000	
(>= 221)	100.00%	3.03%	54.29%	1.0312	0.0000
(>= 227)	100.00%	6.06%	55.71%	1.0645	0.0000
(>= 230)	100.00%	9.09%	57.14%	1.1000	0.0000
(>= 233)	100.00%	12.12%	58.57%	1.1379	0.0000
(>= 235)	100.00%	15.15%	60.00%	1.1786	0.0000
(>= 236)	100.00%	24.24%	64.29%	1.3200	0.0000
(>= 239)	100.00%	27.27%	65.71%	1.3750	0.0000
(>= 245)	100.00%	30.30%	67.14%	1.4348	0.0000
(>= 254)	100.00%	33.33%	68.57%	1.5000	0.0000
(>= 255)	97.30%	33.33%	67.14%	1.4595	0.0811
(>= 256)	97.30%	36.36%	68.57%	1.5290	0.0743
(>= 257)	97.30%	39.39%	70.00%	1.6054	0.0686
(>= 258)	97.30%	42.42%	71.43%	1.6899	0.0637
(>= 259)	97.30%	45.45%	72.86%	1.7838	0.0595
(>= 260)	97.30%	48.48%	74.29%	1.8887	0.0557
(>= 263)	97.30%	51.52%	75.71%	2.0068	0.0525
(>= 265)	97.30%	57.58%	78.57%	2.2934	0.0469
(>= 266)	97.30%	63.64%	81.43%	2.6757	0.0425
(>= 268)	97.30%	72.73%	85.71%	3.5676	0.0372
(>= 269)	94.59%	75.76%	85.71%	3.9020	0.0714
(>= 273)	94.59%	78.79%	87.14%	4.4595	0.0686
(>= 280)	94.59%	84.85%	90.00%	6.2432	0.0637
(>= 282)	91.89%	84.85%	88.57%	6.0649	0.0956
(>= 284)	91.89%	87.88%	90.00%	7.5811	0.0923
(>= 287)	89.19%	90.91%	90.00%	9.8108	0.1189
(>= 288)	86.49%	90.91%	88.57%	9.5135	0.1486
(>= 289)	86.49%	93.94%	90.00%	14.2703	0.1439
(>= 290)	83.78%	93.94%	88.57%	13.8243	0.1726
(>= 294)	81.08%	93.94%	87.14%	13.3784	0.2014
(>= 295)	78.38%	93.94%	85.71%	12.9324	0.2302
(>= 299)	75.68%	93.94%	84.29%	12.4865	0.2589
(>= 300)	70.27%	93.94%	81.43%	11.5946	0.3165
(>= 305)	67.57%	93.94%	80.00%	11.1486	0.3452
(>= 306)	64.86%	93.94%	78.57%	10.7027	0.3740
(>= 308)	64.86%	96.97%	80.00%	21.4054	0.3623
(>= 310)	62.16%	96.97%	78.57%	20.5135	0.3902
(>= 312)	59.46%	96.97%	77.14%	19.6216	0.4181
(>= 319)	56.76%	96.97%	75.71%	18.7297	0.4459
(>= 320)	54.05%	96.97%	74.29%	17.8378	0.4738
(>= 323)	51.35%	96.97%	72.86%	16.9459	0.5017
(>= 332)	51.35%	100.00%	74.29%		0.4865
(>= 358)	48.65%	100.00%	72.86%		0.5135
(>= 361)	45.95%	100.00%	71.43%		0.5405
(>= 366)	43.24%	100.00%	70.00%		0.5676
(>= 374)	40.54%	100.00%	68.57%		0.5946
(>= 383)	37.84%	100.00%	67.14%		0.6216
(>= 394)	35.14%	100.00%	65.71%		0.6486

SPECTRALIS

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified	LR+	LR-
(>= 232)	100.00%	0.00%	52.86%	1.0000	
(>= 233)	100.00%	3.03%	54.29%	1.0312	0.0000
(>= 235)	100.00%	6.06%	55.71%	1.0645	0.0000
(>= 238)	100.00%	9.09%	57.14%	1.1000	0.0000
(>= 240)	100.00%	12.12%	58.57%	1.1379	0.0000
(>= 241)	100.00%	15.15%	60.00	1.1786	0.0000
(>= 244)	100.00%	18.18%	61.43%	1.2222	0.0000
(>= 245)	100.00%	21.21%	62.86%	1.2692	0.0000
(>= 247)	100.00%	24.24%	64.29%	1.3200	0.0000
(>= 248)	100.00%	27.27%	65.71%	1.3750	0.0000
(>= 256)	100.00%	33.33%	68.57%	1.5000	0.0000
(>= 257)	100.00%	36.36%	70.00%	1.5714	0.0000
(>= 258)	100.00%	39.39%	71.43%	1.6500	0.0000
(>= 259)	100.00%	42.42%	72.86%	1.7368	0.0000
(>= 260)	100.00%	45.45%	74.29%	1.8333	0.0000
(>= 261)	100.00%	48.48%	75.71%	1.9412	0.0000
(>= 262)	100.00%	51.52%	77.14%	2.0625	0.0000
(>= 265)	100.00%	54.55%	78.57%	2.2000	0.0000
(>= 266)	100.00%	60.61%	81.43%	2.5385	0.0000
(>= 272)	97.30%	60.61%	80.00%	2.4699	0.0446
(>= 278)	97.30%	63.64%	81.43%	2.6757	0.0425
(>= 279)	97.30%	66.67%	82.86%	2.9189	0.0405
(>= 280)	97.30%	69.70%	84.29%	3.2108	0.0388
(>= 284)	97.30%	72.73%	85.71%	3.5676	0.0372
(>= 289)	97.30%	75.76%	87.14%	4.0135	0.0357
(>= 292)	97.30%	78.79%	88.57%	4.5869	0.0343
(>= 296)	94.59%	78.79%	87.14%	4.4595	0.0686
(>= 297)	91.89%	81.82%	87.14%	5.0541	0.0991
(>= 299)	91.89%	84.85%	88.57%	6.0649	0.0956
(>= 301)	86.49%	84.85%	85.71%	5.7081	0.1593
(>= 303)	83.78%	87.88%	85.71%	6.9122	0.1845
(>= 305)	81.08%	87.88%	84.29%	6.6892	0.2153
(>= 306)	78.38%	87.88%	82.86%	6.4662	0.2460
(>= 308)	75.68%	87.88%	81.43%	6.2432	0.2768
(>= 310)	72.97%	87.88%	80.00%	6.0203	0.3075
(>= 312)	70.27%	87.88%	78.57%	5.7973	0.3383
(>= 314)	67.57%	87.88%	77.14%	5.5743	0.3691
(>= 315)	64.86%	87.88%	75.71%	5.3513	0.3998
(>= 316)	62.16%	87.88%	74.29%	5.1284	0.4306
(>= 319)	62.16%	90.91%	75.71%	6.8378	0.4162
(>= 320)	59.46%	90.91%	74.29%	6.5405	0.4459
(>= 323)	56.76%	90.91%	72.86%	6.2432	0.4757
(>= 324)	51.35%	90.91%	70.00%	5.6486	0.5351
(>= 332)	51.35%	93.94%	71.43%	8.4730	0.5179
(>= 348)	48.65%	93.94%	70.00%	8.0270	0.5466
(>= 358)	48.65%	96.97%	71.43%	16.0540	0.5296
(>= 366)	45.95%	96.97%	70.00%	15.1622	0.5574
(>= 374)	43.24%	96.97%	68.57%	14.2703	0.5853
(>= 375)	40.54%	96.97%	67.14%	13.3784	0.6132
(>= 383)	37.84%	96.97%	65.71%	12.4865	0.6410

Los anteriores datos muestran que para el Topcon 3D el punto de corte de mejor relación sensibilidad/especificidad corresponde a un valor de 265 μm . El Cirrus HD mostró la mejor relación sensibilidad/especificidad para un punto de corte de 284 y 287 μm . Por su parte, en el Spectralis se encontró la mejor relación sensibilidad/especificidad en un punto de corte de 292 y 299 μm .

(b) Estudio de espesores retinianos antes y después de la dilatación

Uno de los objetivos principales de la presente tesis es determinar si la dilatación pupilar influye en la medición de los espesores retinianos al utilizar los nuevos tomógrafos de dominio espectral. Para estudiar la influencia de la dilatación pupilar en la medición de estos aparatos realizamos un contraste de hipótesis para conocer si existen diferencias entre la media de los espesores retinianos medidos antes y después de la dilatación pupilar utilizando los datos obtenidos en las primeras medidas de cada OCT. Al tratarse de datos que no siguen una distribución normal gaussiana hemos utilizado el test no paramétrico de Wilcoxon para muestras pareadas.

El nivel de significación considerado para realizar este contraste de hipótesis fue del 5%.

En las tablas 24, 25 y 26 mostramos los valores medios de espesor retiniano obtenidos con cada tipo de OCT para cada zona macular antes y después de la dilatación pupilar, junto con el correspondiente nivel de significación del test de Wilcoxon.

Sólo se observaron diferencias significativas en la zona nasal 1 con Topcon 3D (medidas superiores en midriasis). Las medidas en la zona inferior 2 fueron también significativamente menores tras la midriasis con Topcon 3D, aunque aquí las diferencias no superaron las 3 micras de discrepancia.

	No midriasis	Midriasis	Nivel signif.
Fóvea	323,46±131,73	320,03±133,67	0,07
Nasal1	331,93± 67,46	342,87± 84,39	0,00
Nasal2	290,80±40,71	292,51±46,64	0,21
Temporal1	333,54±98,50	338,5±86,70	0,99
Temporal2	269,43±60,34	275,24±52,94	0,67
Superior1	334,93±68,30	338,19±79,02	0,15
Superior2	274,64±40,07	278,08±44,07	0,17
Inferior1	343,19±104,01	345,85±99,42	0,43
Inferior2	286,35± 63,02	284,04±56,74	0,02

Tabla 24: Medias del espesor retiniano antes y después de la midriasis farmacológica, Topcon 3D (micras).

	No midriasis	Midriasis	Nivel signif.
Fóvea	337,8±135,29	338,45±133,73	0,92
Nasal1	360,32± 79,39	357,57± 75,76	0,21
Nasal2	315,04±46,90	314,45±46,37	0,67
Temporal1	355,71± 89,24	354,5±87,19	0,79
Temporal2	296,94±57,49	293,85±53,58	0,38
Superior1	361,3±84,26	359,42±76,26	0,57
Superior2	304,17±69,43	301,3±53,92	0,88
Inferior1	343,19±84,83	355,62±87,21	0,66
Inferior2	303,14± 55,21	304,84±61,61	0,63

Tabla 25: Medias del espesor retiniano antes y después de la midriasis farmacológica, Cirrus HD (micras).

	No midriasis	Midriasis	Nivel signif.
Fóvea	349,71±137,21	347,12±136,26	0,98
Nasal1	378± 82,55	374,52± 83,91	0,07
Nasal2	330,2±55,83	328,85±57,75	0,23
Temporal1	371,25±93,52	367,01±86,83	0,62
Temporal2	309,1±61,94	306,07±55,89	0,86
Superior1	377,37±88,29	372,38±82,05	0,37
Superior2	316,85±68,35	316,97±64,10	0,27
Inferior1	367,14±81,72	366,31±84,86	0,64
Inferior2	313,71± 64,75	313,67±60,35	0,43

Tabla 26: Medias del espesor retiniano antes y después de la midriasis farmacológica, Spectralis (micras).

(c) OCT frente a biomicroscopía usando TODA LA REGIÓN MACULAR

Una de las principales ventajas de los nuevos sistemas de OCT espectrales frente a los OCT de dominio temporal es que permiten crear mapas de grosor retiniano con mediciones reales, sin interpolar datos de espesor retiniano. En nuestro trabajo hemos medido el espesor retiniano en 9 regiones maculares, considerando la presencia de edema macular cuando el grosor sobrepasaba las 270 micras en el área foveal y las 350 micras en el resto de zonas. Utilizando estos datos hemos considerado el diagnóstico de edema macular diabético cuando el grosor retiniano superaba en al menos una zona macular esos espesores retinianos. Esta variable obtenida con cada uno de los 3 tipos de OCT antes y después de la dilatación pupilar la hemos contrastado con el *gold standard* tradicional del edema macular para determinar los distintos índices de validez de los OCT de dominio espectral.

La prevalencia del edema macular fue del 56,45%, 64,29% y 80% para el Topcon 3D, Cirrus HD y Spectralis respectivamente al usarlos sin dilatación pupilar y considerando toda la región macular. La prevalencia del edema macular fue del 53,85%, 60% y 71,43% para el Topcon 3D, Cirrus HD y Spectralis respectivamente al usarlos con midriasis farmacológica.

	Sensibilidad	Especificidad
Topcon 3D sin midriasis	78,8%	69%
Topcon 3D con midriasis	74,3%	70%
Cirrus HD sin midriasis	97,3%	72,7%
Cirrus HD con midriasis	91,9%	75,8%
Spectralis sin midriasis	89,2%	30,3%
Spectralis con midriasis	91,9%	51,5%

Tabla 27: Valores de sensibilidad y especificidad de los tres sistemas de OCT incluyendo en el análisis toda la región macular frente a la biomicroscopía como referencia.

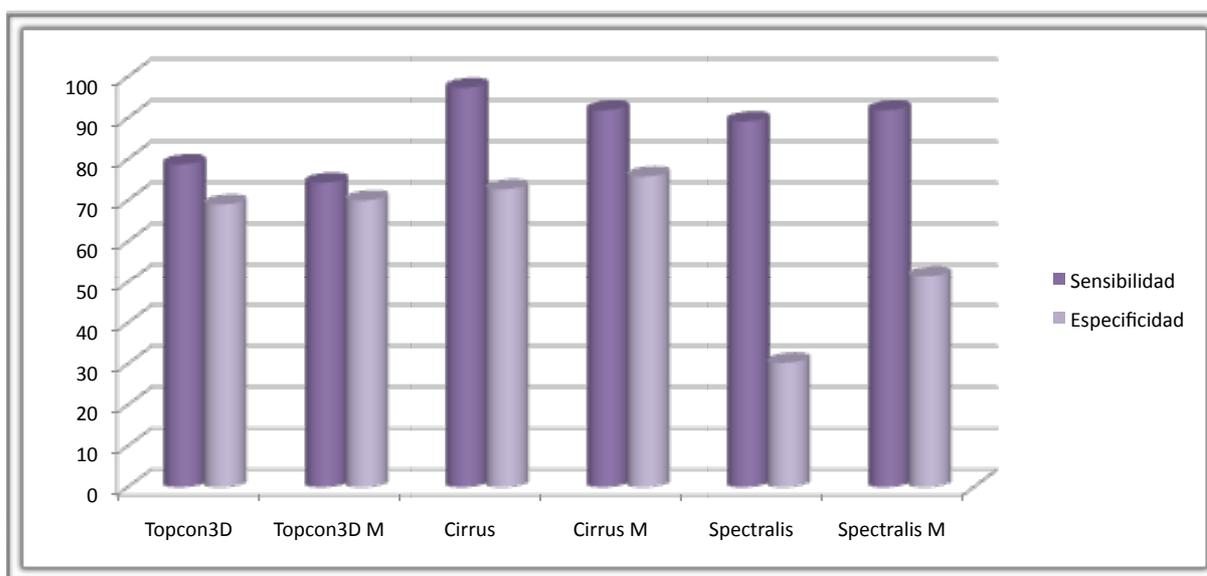


Figura 22: Sensibilidad y especificidad de los OCT para el edema macular diabético al estudiar todas las zonas maculares.

También hemos calculado los valores predictivos positivos y negativos de cada sistema de OCT al considerar todas las regiones maculares.

	VPP	VPN
Topcon 3D sin midriasis	74,3%	74,1%
Topcon 3D con midriasis	74,3%	70%
Cirrus HD sin midriasis	80%	96%
Cirrus HD con midriasis	81%	89,3%
Spectralis sin midriasis	58,9%	71,4%
Spectralis con midriasis	68%	85,0%

Tabla 28: Valores predictivos positivos y negativos de los tres sistemas de OCT incluyendo en el análisis toda la región macular frente a la biomicroscopía como referencia.

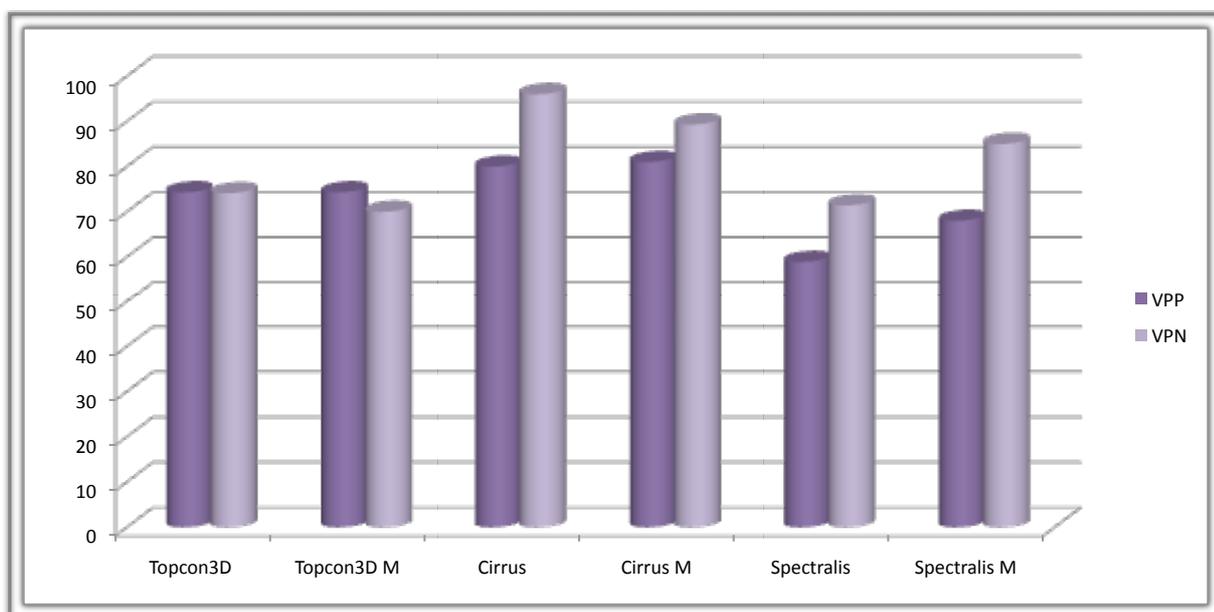


Figura 23: VPP y VPN de los OCT para el edema macular diabético al estudiar todas las zonas maculares.

Por último hemos estudiado las razones de verosimilitudes positivas y negativas para los 3 OCT.

	RV+	RV-
Topcon 3D sin midriasis	2,54	0,31
Topcon 3D con midriasis	2,48	0,37
Cirrus HD sin midriasis	3,57	0,04
Cirrus HD con midriasis	3,79	0,11
Spectralis sin midriasis	1,28	0,36
Spectralis con midriasis	1,90	0,16

Tabla 29: Razones de verosimilitud positivas y negativas de los tres sistemas de OCT incluyendo en el análisis toda la región macular frente a la biomicroscopía como referencia.

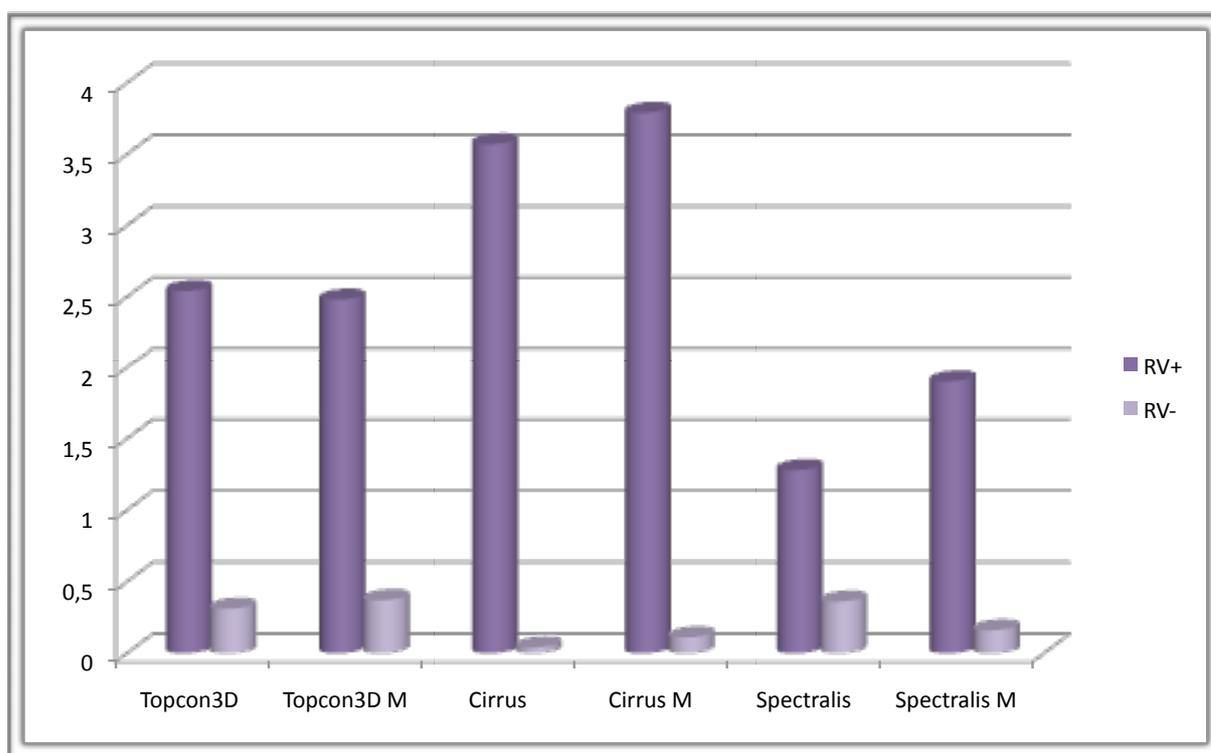


Figura 24: RV+ y RV- de los OCT para el edema macular diabético al estudiar todas las zonas maculares.

(d) OCT sin midriasis frente a OCT tras dilatación pupilar en la REGIÓN FOVEAL**(i) Índices de validez**

Un segundo método de estudiar la validez del OCT sin dilatación pupilar para la detección del edema macular es comparar cada instrumento contra sí mismo después de la midriasis farmacológica. Para ello hemos elegido un mismo punto de corte, 270 micras a nivel foveal, para definir el diagnóstico de edema macular. Al realizar este tipo de comparación estamos intentando valorar la influencia del tamaño pupilar en la medición del espesor retiniano, existiendo un margen de error producido por la variabilidad intratest propia de cada OCT. En este caso, también hemos retirado del análisis los ojos en los que no se obtuvo una imagen correcta para realizar la medición del espesor retiniano (8 ojos utilizando el Topcon 3D sin dilatación y 5 ojos utilizando el Topcon 3D con midriasis farmacológica).

La prevalencia del edema macular en midriasis (*gold standard*) fue del 47,69%, 57,14% y 61,43% con Topcon 3D, Cirrus HD y Spectralis respectivamente.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	RV+	RV-
Topcon 3D	93,3%	87,5%	87,5%	93,3%	7,47	0,08
Cirrus HD	95%	86,7%	90,5%	92,9%	7,12	0,06
Spectralis	100%	77,8%	87,8%	100%	4,50	0,00

Tabla 30: Resumen de índices de validez usando como gold standard el OCT EN MIDRIASIS.

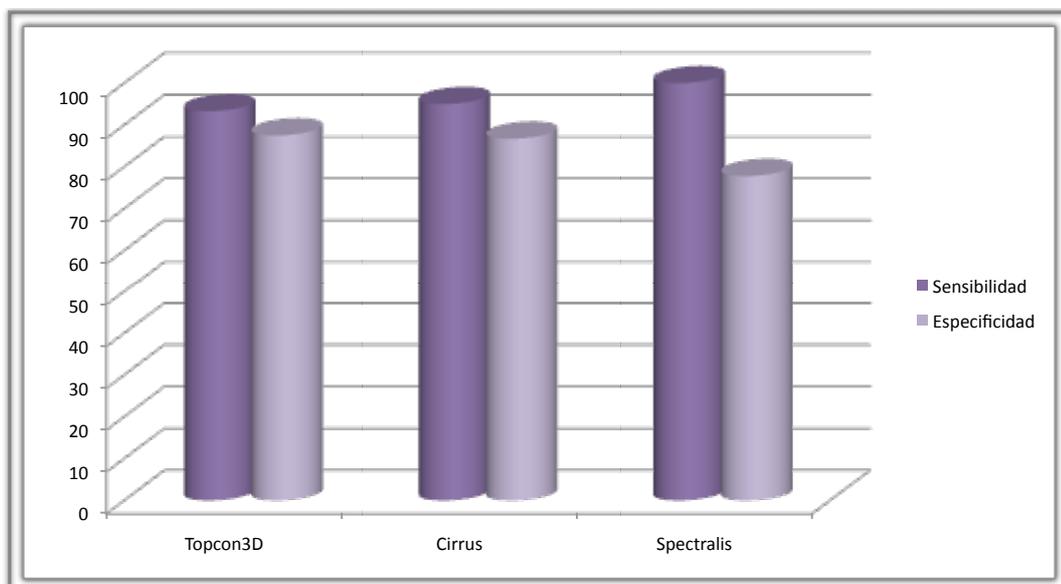


Figura 25: Sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del edema macular diabético de cada OCT usando el OCT en midriasis como gold standard.

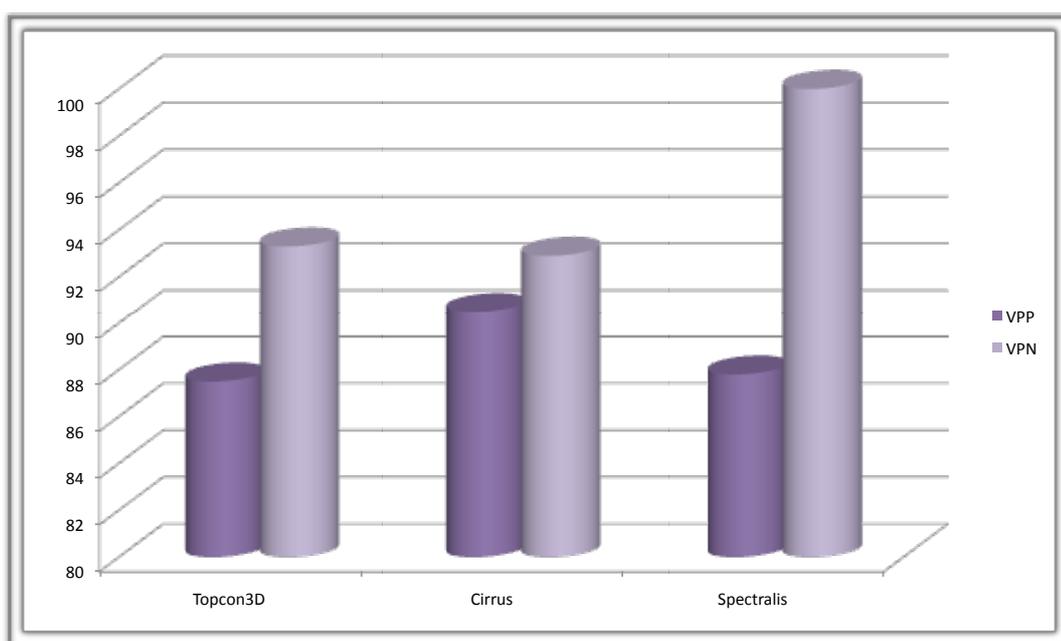


Figura 26: VPP y VPN en el diagnóstico del edema macular diabético de cada OCT usando el OCT en midriasis como gold standard.

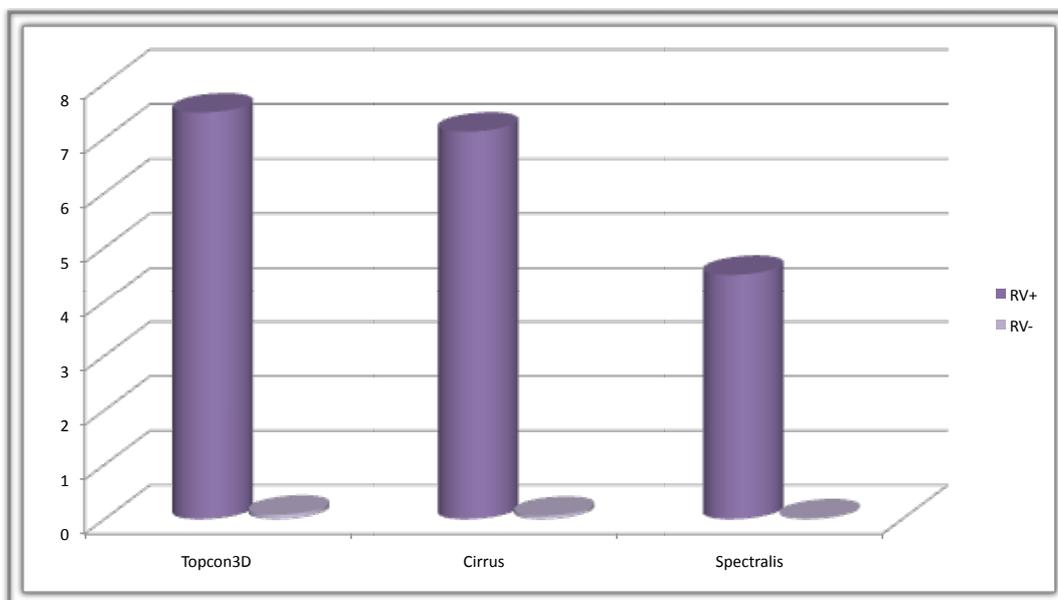


Figura 27: RV+ y RV- en el diagnóstico del edema macular diabético de cada OCT usando el OCT en midriasis como gold standard.

(ii) Estudio de correlación

Para estudiar el grado de asociación entre los valores de espesor foveal medidos antes y después de la dilatación pupilar hemos realizado un estudio de correlación de Spearman para cada tipo de OCT. En la tabla 31 resumimos los valores de Rho obtenidos para cada tipo de OCT, junto con su nivel de significación y a continuación mostramos las correspondientes gráficas de correlación entre las mediciones foveales realizadas antes y después de la dilatación pupilar:

	Rho de Spearman	Nivel significación
Topcon 3D	0,90	p<0,01
Cirrus HD	0,86	p<0,01
Spectralis	0,87	p<0,01

Tabla 31: Rho de Spearman entre espesor foveal medido antes y después de la dilatación pupilar.

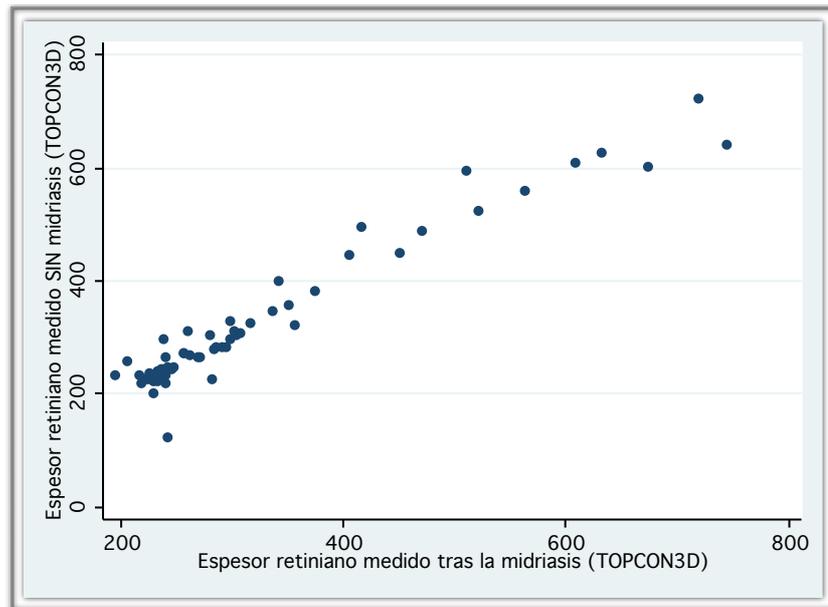


Figura 28: Gráfica de correlación entre la medición del grosor foveal con y sin midriasis usando el Topcon 3D.

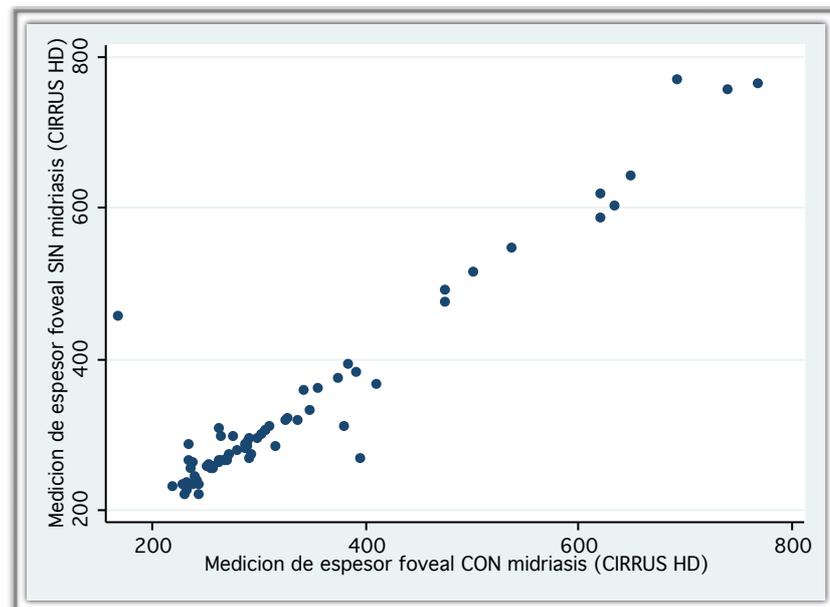


Figura 29: Gráfica de correlación entre la medición del grosor foveal con y sin midriasis usando el Cirrus HD.

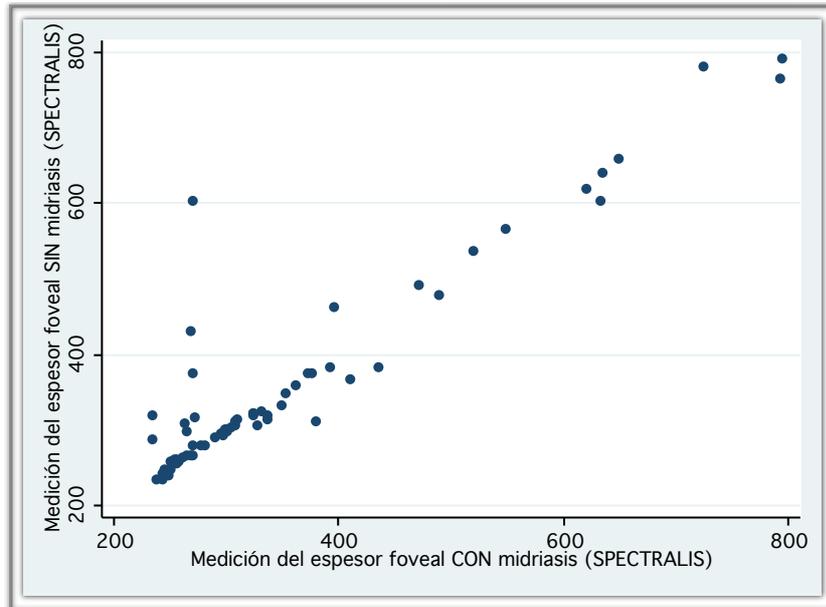


Figura 30: Gráfica de correlación entre la medición del grosor foveal con y sin midriasis usando el Spectralis.

(iii) Curvas ROC

De la misma forma que hemos estudiado para distintos puntos de corte la sensibilidad y especificidad del OCT no midriático con respecto a la biomicroscopía con lámpara de hendidura, vamos a representar a continuación las curvas ROC de cada OCT no midriático utilizando como *gold standard* el diagnóstico de edema macular obtenido con cada correspondiente OCT después de la midriasis farmacológica. También se ha calculado el área bajo la curva ROC correspondiente para poder comparar la capacidad diagnóstica de los tres sistemas entre sí.

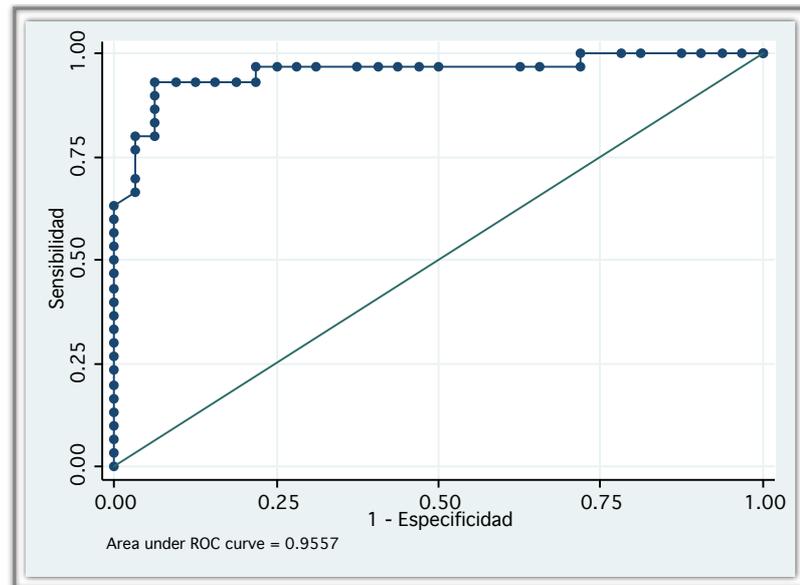


Figura 31: Curva ROC del edema macular diabético diagnosticado con Topcon 3D no midriático, utilizando como gold standard el Topcon 3D en midriasis.

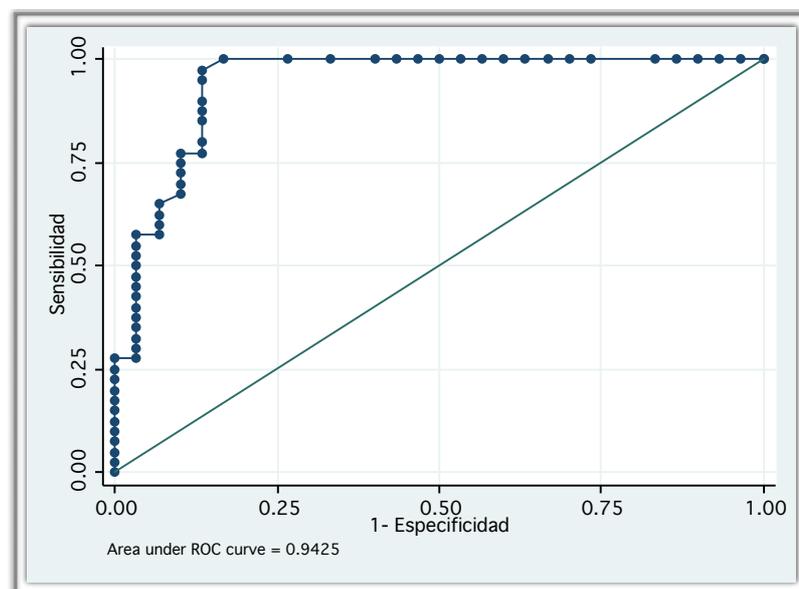


Figura 32: Curva ROC del edema macular diabético diagnosticado con Cirrus HD no midriático, utilizando como gold standard el Cirrus HD en midriasis.

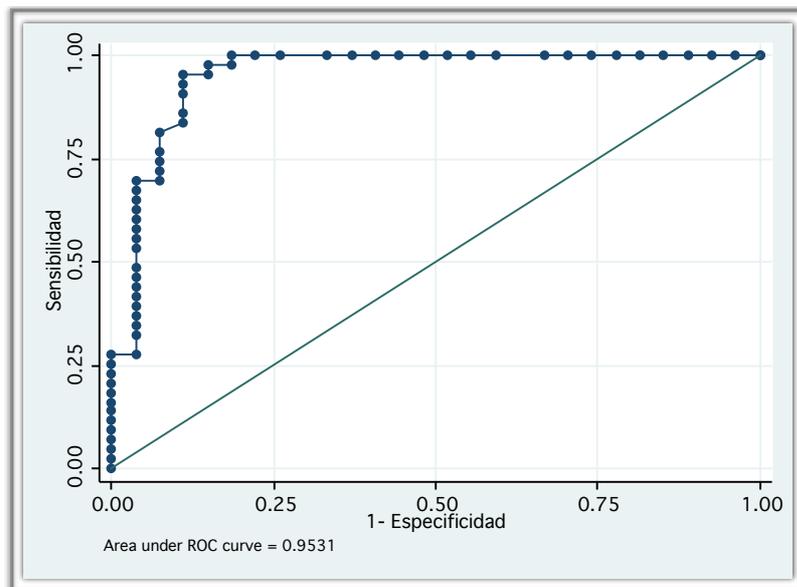


Figura 33: Curva ROC del edema macular diabético diagnosticado con Spectralis no midriático, utilizando como gold standard el Spectralis en midriasis.

	Área bajo curva	Des. estándar	Intervalo confianza (95%)
Topcon 3D no midriático	0,95	0,02	0,90-1,000
Cirrus HD no midriático	0,94	0,03	0,88-1,000
Spectralis no midriático	0,95	0,02	0,89-1,000

Tabla 32: Resumen del AUC de cada OCT no midriático frente a su homólogo con dilatación como gold standard de edema macular diabético.

(e) Estudio del coeficiente de correlación intraclase

Cuando un nuevo instrumento está desarrollado es de interés evaluar si el nuevo aparato puede reproducir los mismos resultados que un instrumento ya conocido o un *gold standard*. La concordancia es un reflejo de la conformidad con el estándar. El coeficiente de correlación intraclase se ha aceptado como el índice de concordancia para datos continuos.¹⁵⁹ El coeficiente de correlación intraclase se interpreta de acuerdo con la escala propuesta por Landis y Koch,¹⁶⁰ que en función del valor de este coeficiente determina el grado de acuerdo entre pruebas diagnósticas:

Valor	Grado de acuerdo
0	Pobre
0,01-0,20	Leve
0,21-0,40	Regular
0,41-0,60	Moderado
0,61-0,80	Substancial
0,81-1,00	Casi perfecto

Tabla 33: Criterios de Landis y Koch para la interpretación del coeficiente de correlación intraclase.

El coeficiente de correlación intraclase se ha calculado mediante un modelo de efectos mixtos para muestras pareadas.

	Topcon 3D	Cirrus HD	Spectralis
Fóvea	0,96 (p=0,00)	0,98 (p=0,00)	0,97 (p=0,00)
Nasal 1	0,84 (p=0,00)	0,97 (p=0,00)	0,92 (p=0,00)
Nasal 2	0,95 (p=0,00)	0,97 (p=0,00)	0,95 (p=0,00)
Temporal 1	0,91 (p=0,00)	0,96 (p=0,00)	0,93 (p=0,00)
Temporal 2	0,84 (p=0,00)	0,93 (p=0,00)	0,94 (p=0,00)
Superior 1	0,90 (p=0,00)	0,95 (p=0,00)	0,95 (p=0,00)
Superior 2	0,94 (p=0,00)	0,92 (p=0,00)	0,98 (p=0,00)
Inferior 1	0,97 (p=0,00)	0,96 (p=0,00)	0,95 (p=0,00)
Inferior 2	0,94 (p=0,00)	0,93 (p=0,00)	0,97 (p=0,00)

Tabla 34: Coeficiente de correlación intraclase y nivel de significación entre la primera medida sin dilatar y la primera en midriasis.

Para conocer la posible influencia de la fijación del paciente en el coeficiente de correlación intraclase hemos calculado dicho coeficiente en la región foveal estratificando a los pacientes por su agudeza visual, clasificándolos en dos grupos, los de agudeza visual menor de 0,5 y los de agudeza visual de 0,5 o mejor.

	Topcon 3D	Cirrus HD	Spectralis
<0,5	0,83	0,95	0,93
≥0,5	0,96	0,97	0,97

Tabla 35: Coeficiente de correlación intraclase entre OCT no midriático y midriático para la región foveal ajustado por agudeza visual.

El coeficiente de correlación resultó inferior en los tres OCT en aquellos pacientes con peor agudeza visual, especialmente en el Topcon 3D con un descenso de 0,13 puntos.

También se ha estudiado la posible influencia del grosor macular sobre el coeficiente de correlación intraclase en los tres OCT. Para ello se ha estratificado a los pacientes en dos grupos en función del espesor retiniano a nivel foveal y se ha calculado el correspondiente coeficiente de correlación intraclase. Este coeficiente fue peor a mayor espesor retiniano en los tres instrumentos.

	Topcon 3D	Cirrus HD	Spectralis
>350 μm	0,83	0,90	0,94
200-350 μm	0,92	0,97	0,97

Tabla 36: Coeficiente de correlación intraclase entre OCT no midriático y midriático para la región foveal ajustado por espesor retiniano.

(f) Método de acuerdo de Bland y Altman

En los últimos años ha alcanzado gran difusión el método de Bland y Altman¹⁵⁴ para analizar la concordancia entre dos instrumentos diagnósticos que utilizan las mismas unidades de medida. Este método consiste en representar gráficamente la diferencia entre las dos observaciones contra su media. La ventaja principal de este estudio de concordancia es que permite examinar rápidamente la magnitud de las discrepancias entre los dos instrumentos y su relación con la magnitud de la medición.

En nuestro trabajo, para construir las gráficas de Bland y Altman medimos en cada región del mapa macular del ETDRS el espesor retiniano con un OCT antes y después de la dilatación pupilar. De este modo obtenemos para cada zona macular dos datos de grosor retiniano obtenidos de forma distinta. Después representamos en una gráfica cada par de datos, de forma que en el eje de abscisas situamos la

media de las dos mediciones y en el eje de ordenadas la diferencia de espesor retiniano obtenida antes y después de la dilatación pupilar.

Cada gráfica de Bland-Altman suele ir acompañada por los *límites de acuerdo* entre los dos métodos de medición, los cuales son definidos como la diferencia media más y menos 1,96 veces la desviación estándar de las diferencias.

Este método tiene la ventaja sobre la *r* de Pearson de que informa explícitamente sobre la magnitud de las discrepancias entre cada par de observaciones. Se ha argumentado que tiene la ventaja de que es independiente de la variación en la muestra de observaciones.

A continuación mostramos los resultados obtenidos al aplicar el método de Bland-Altman para la medición del espesor retiniano en cada zona de la mácula con cada tipo de OCT, antes y después de la dilatación pupilar.

En las gráficas se han incluido los valores de los *límites de acuerdo* y la media de las diferencias. Además se ha calculado el porcentaje de ojos en los que las mediciones sobrepasaron los *límites de acuerdo*, junto con el valor del espesor retiniano medido sin dilatación en estos casos.

(i) Área foveal

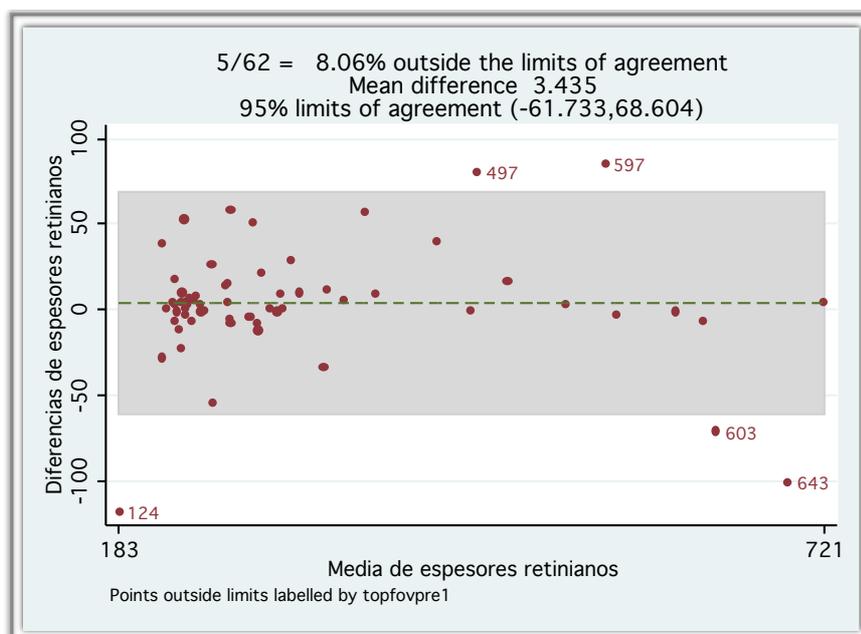


Figura 34: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en el área foveal.

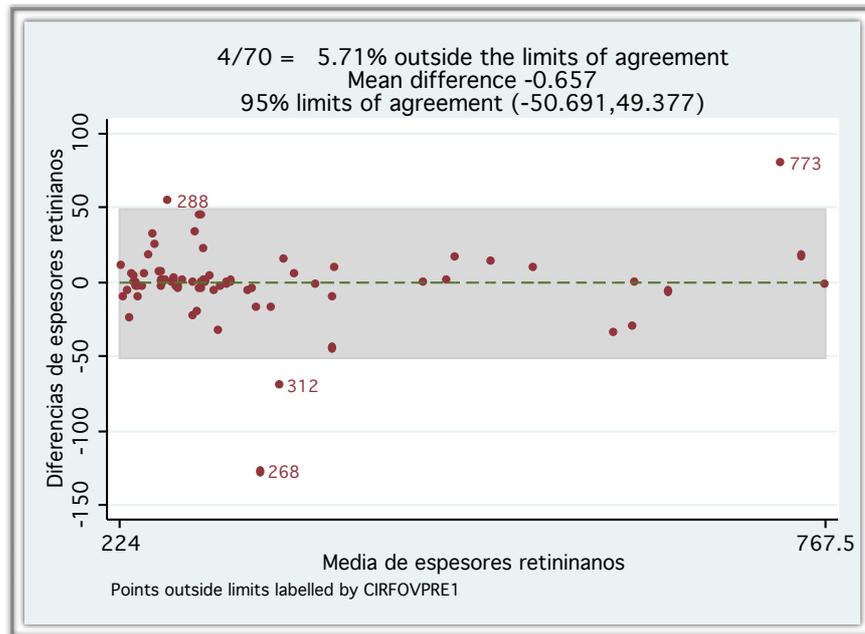


Figura 35: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en el área foveal.

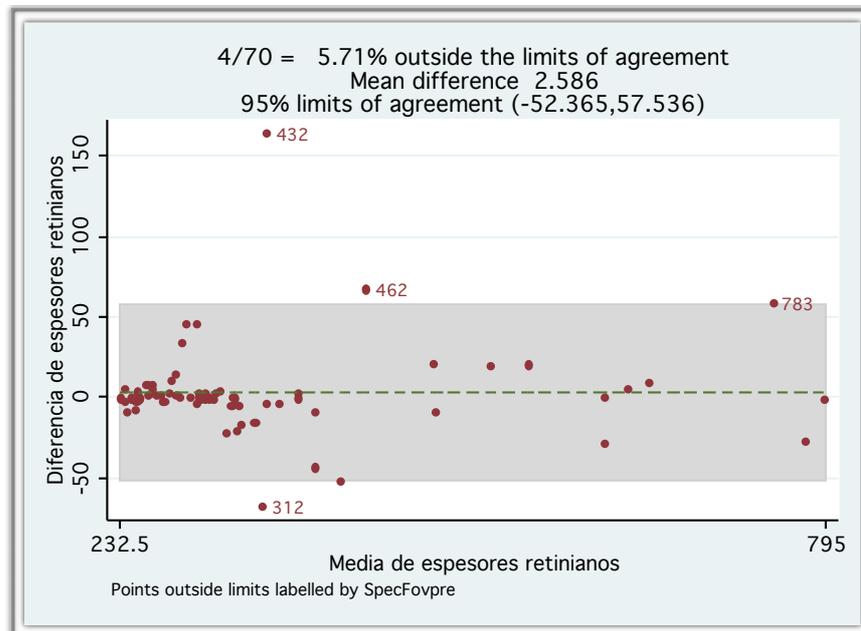


Figura 36: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en el área foveal.

(ii) Zona nasal 1

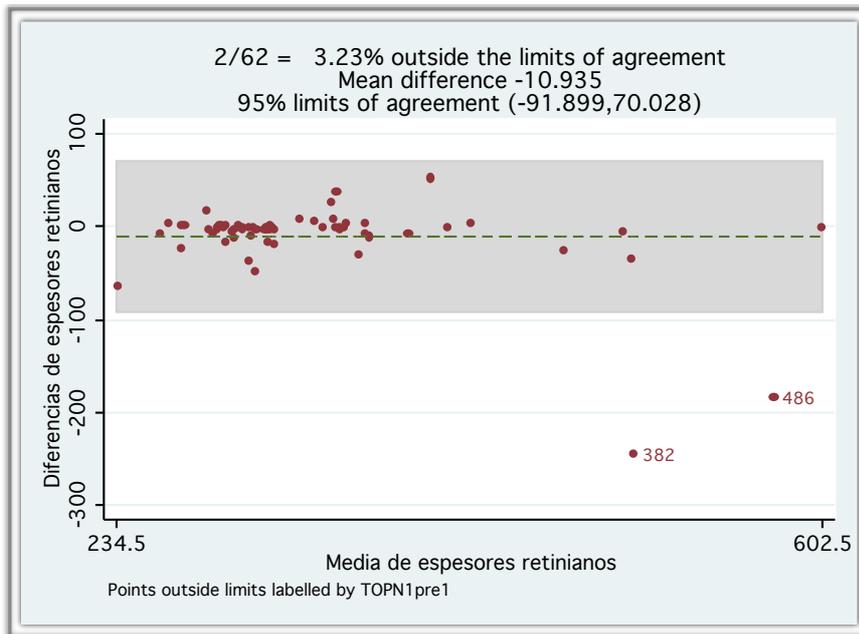


Figura 37: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en la zona nasal 1.

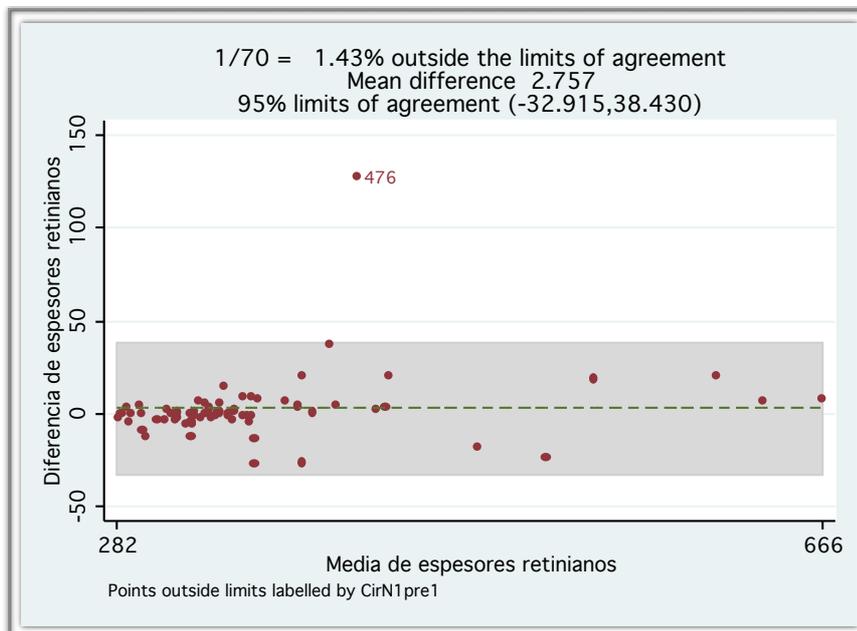


Figura 38: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en la zona nasal 1.

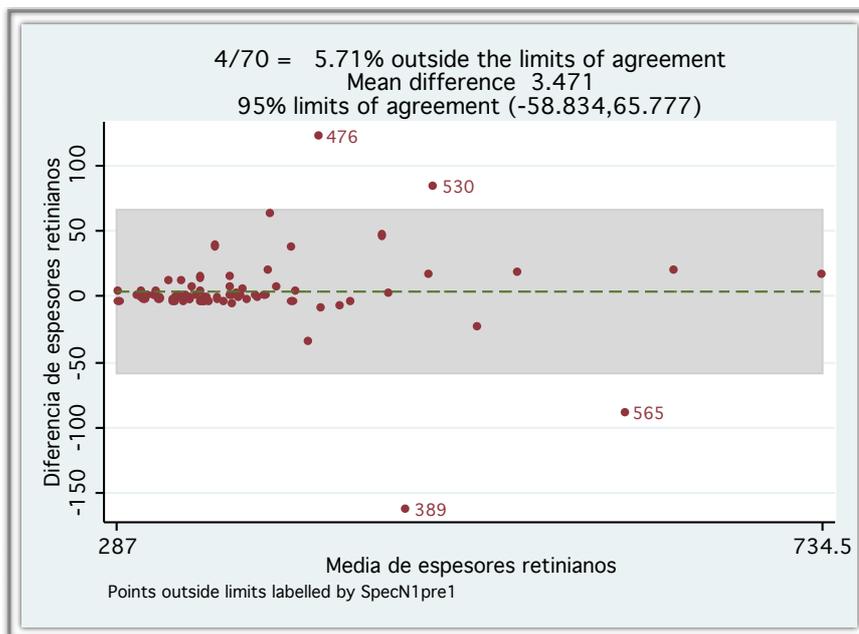


Figura 39: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en la zona nasal 1.

(iii) Zona nasal 2

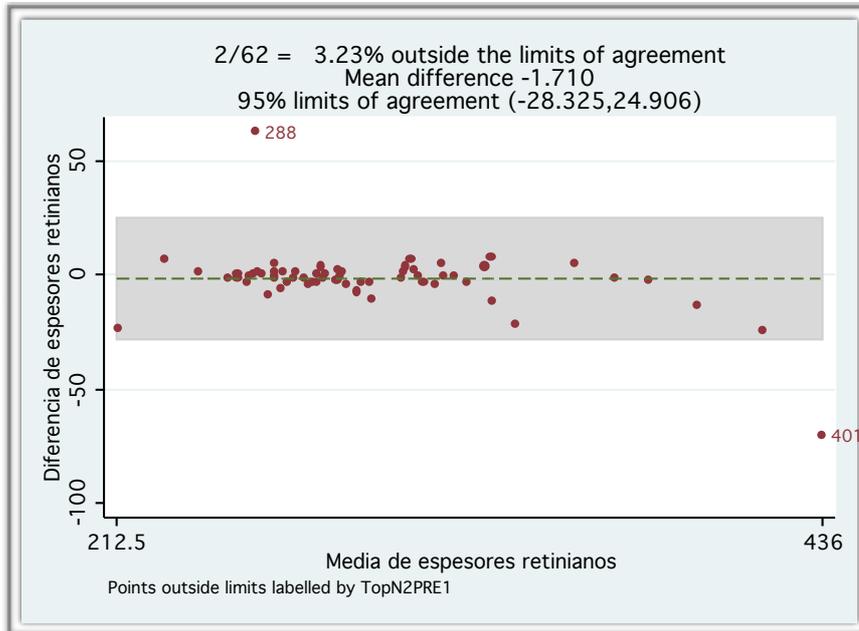


Figura 40: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en la zona nasal 2.

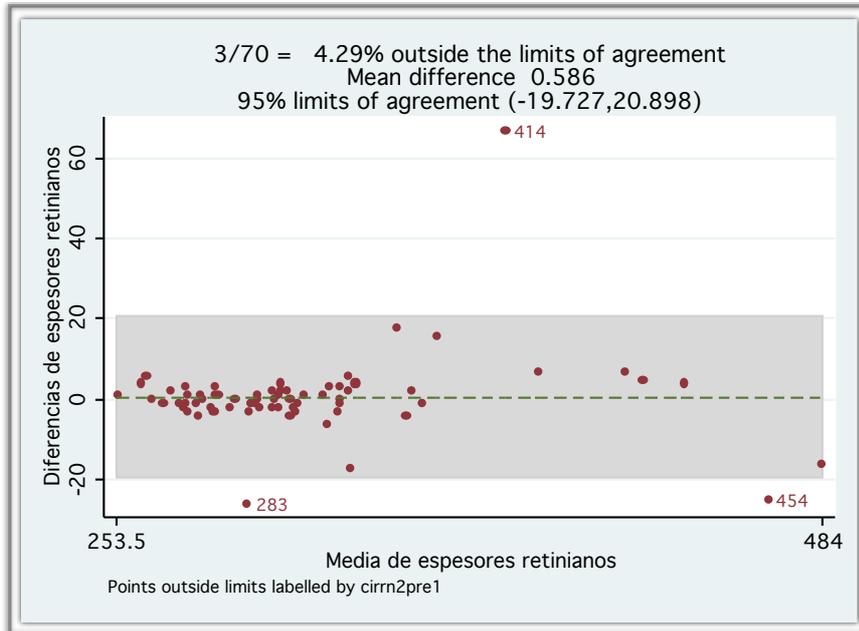


Figura 41: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en la zona nasal 2.

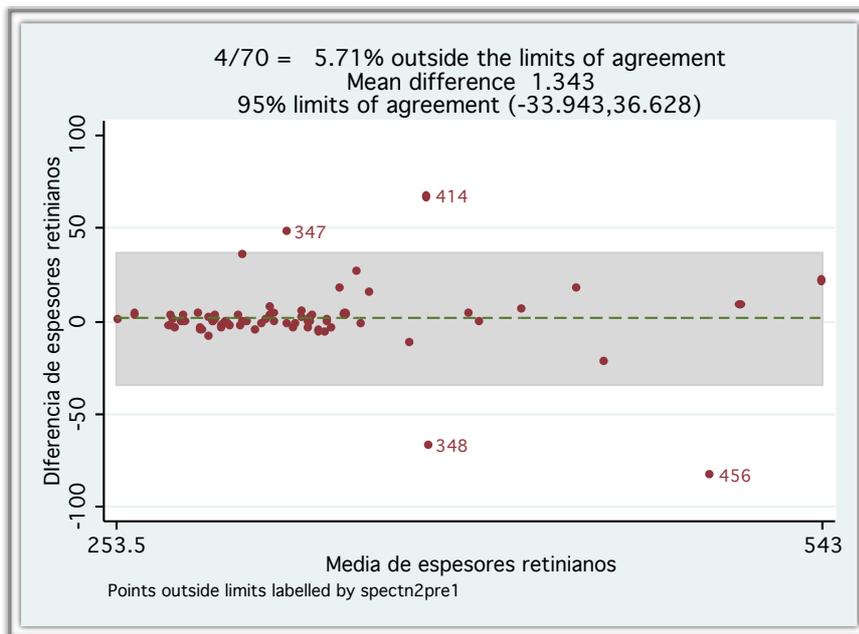


Figura 42: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en la zona nasal 2.

(iv) Zona temporal 1

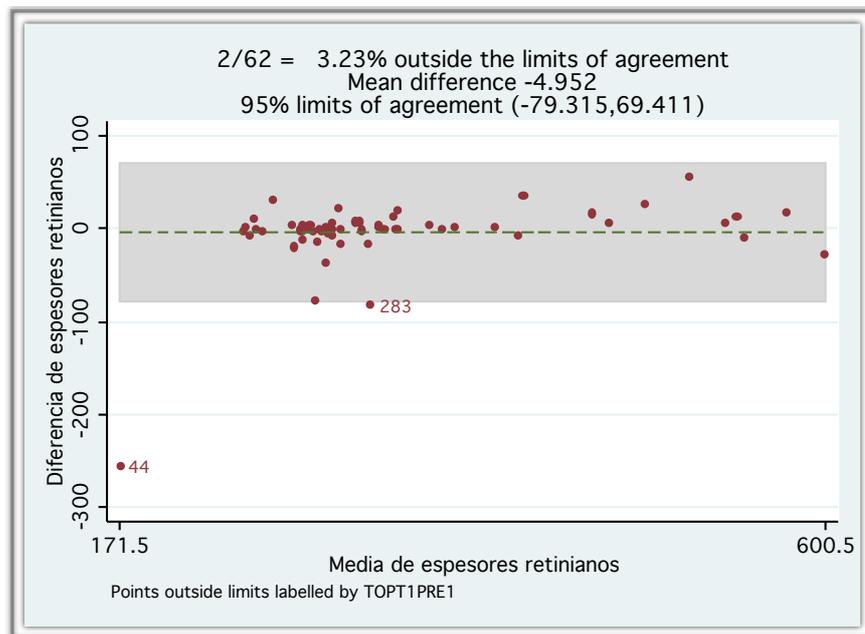


Figura 43: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en la zona temporal 1.

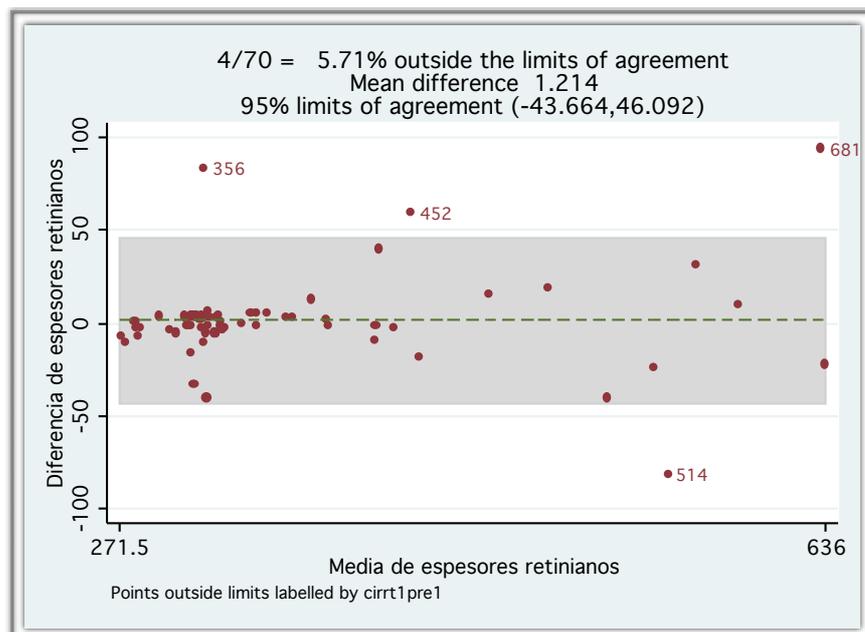


Figura 44: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en la zona temporal 1.

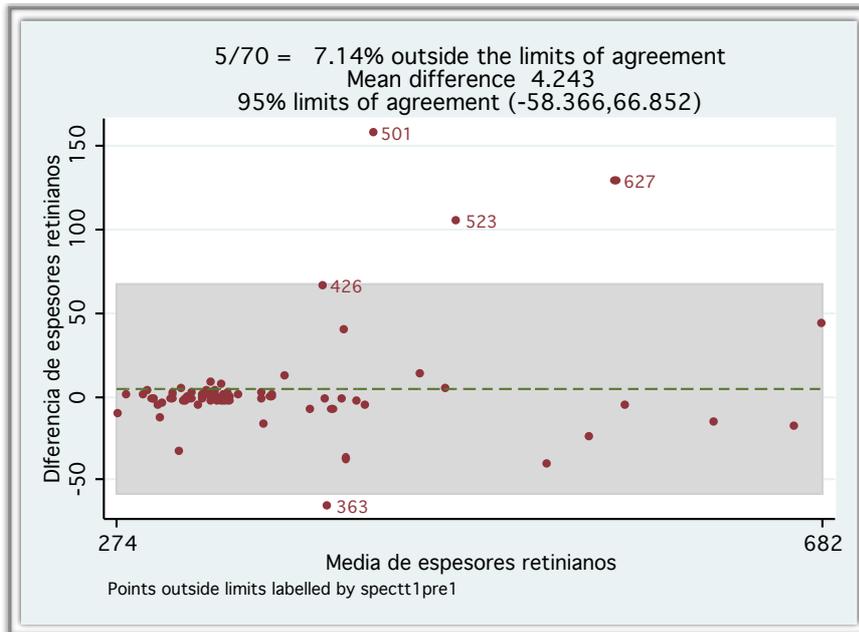


Figura 45: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en la zona temporal 1.

(v) Zona temporal 2

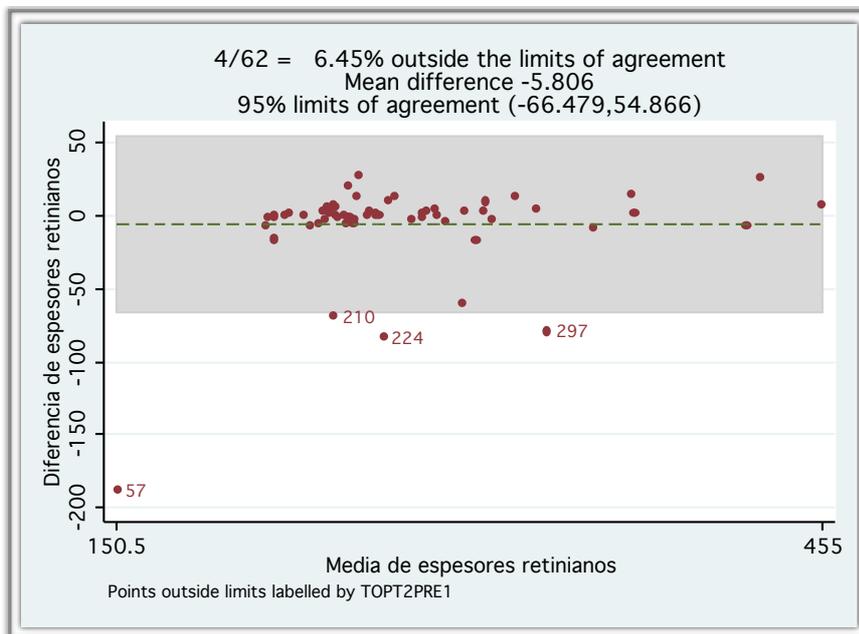


Figura 46: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en la zona temporal 2.

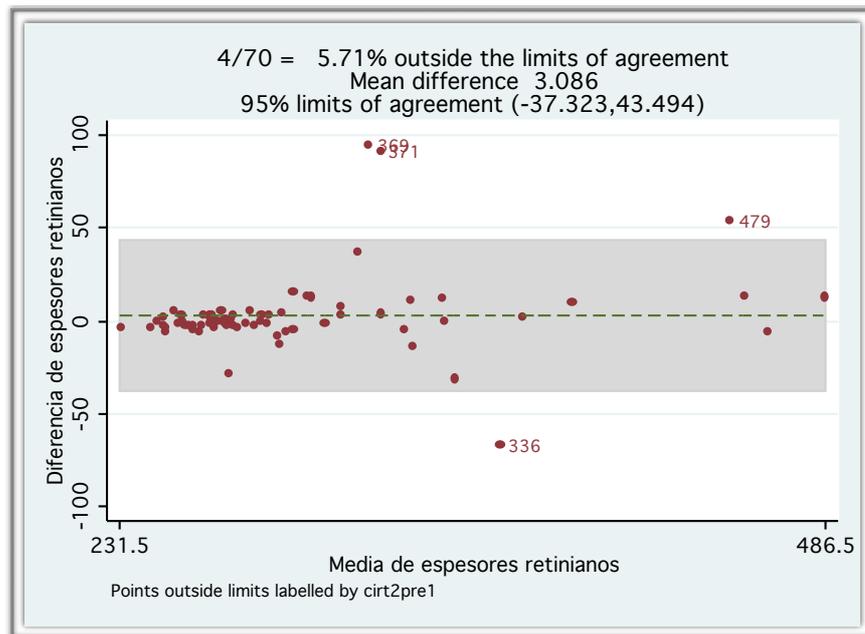


Figura 47: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en la zona temporal 2.

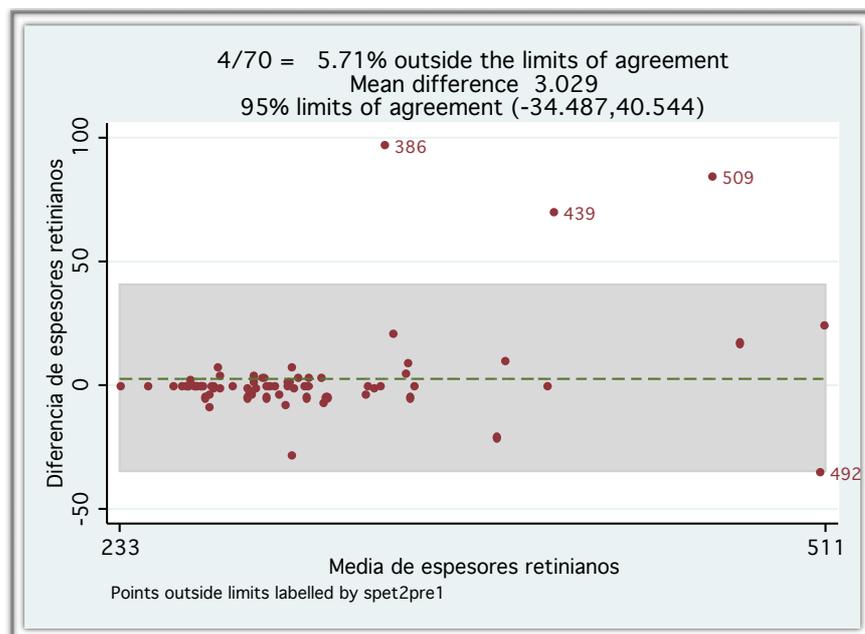


Figura 48: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en la zona temporal 2.

(vi) Zona superior 1

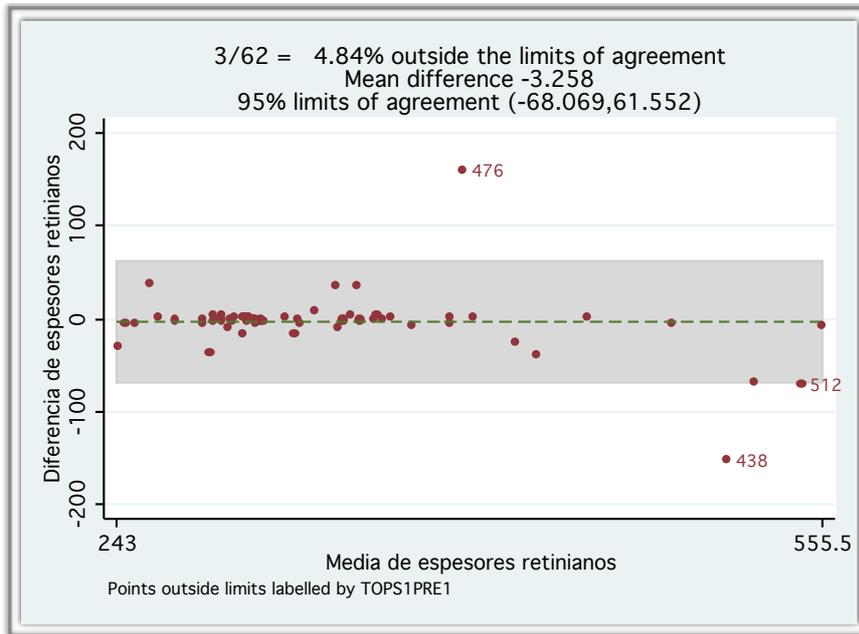


Figura 49: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en la zona superior 1.

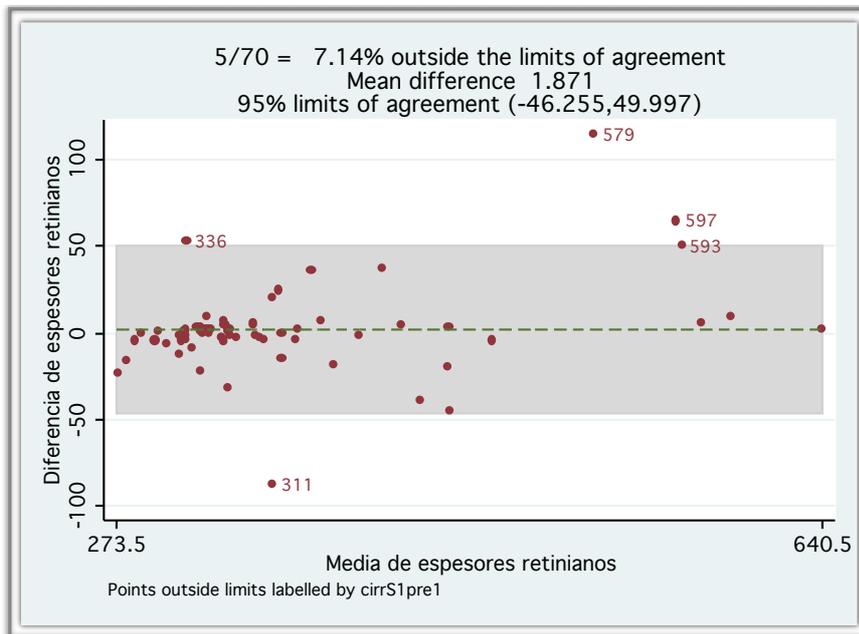


Figura 50: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en la zona superior 1.

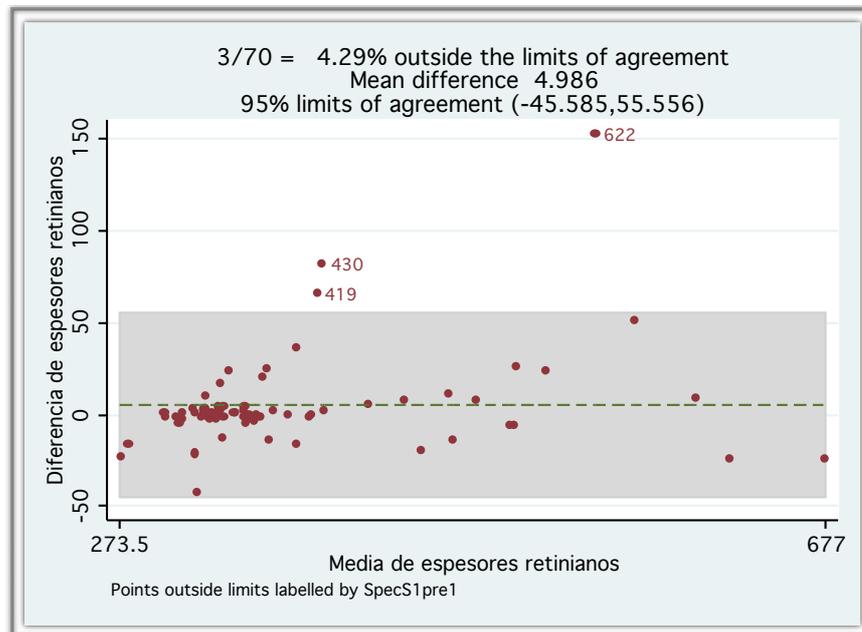


Figura 51: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en la zona superior 1.

(vii) Zona superior 2

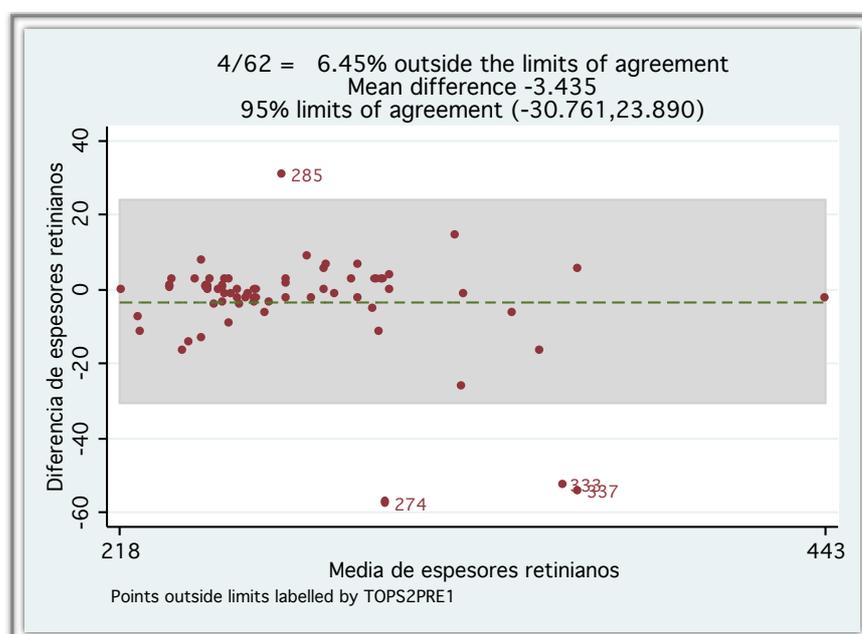


Figura 52: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en la zona superior 2.

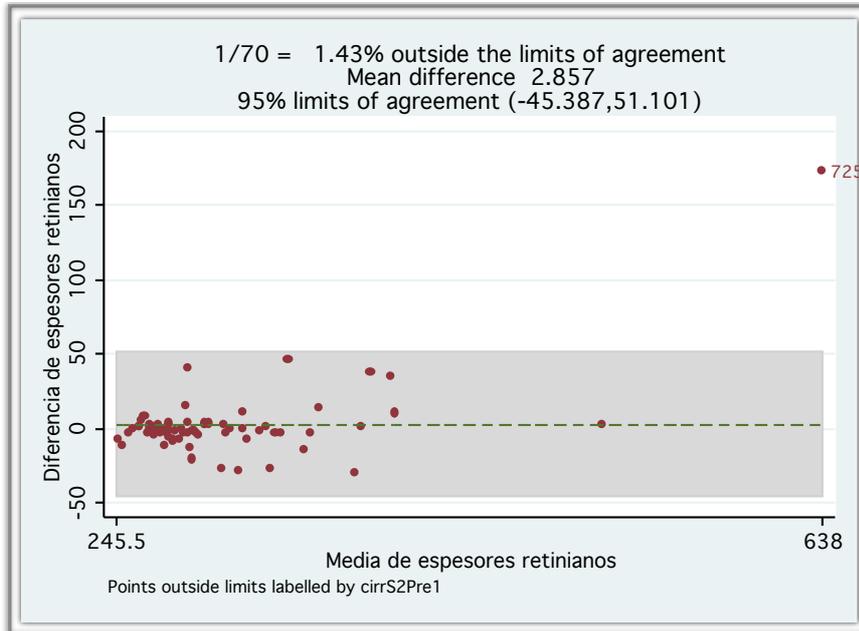


Figura 53: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en la zona superior 2.

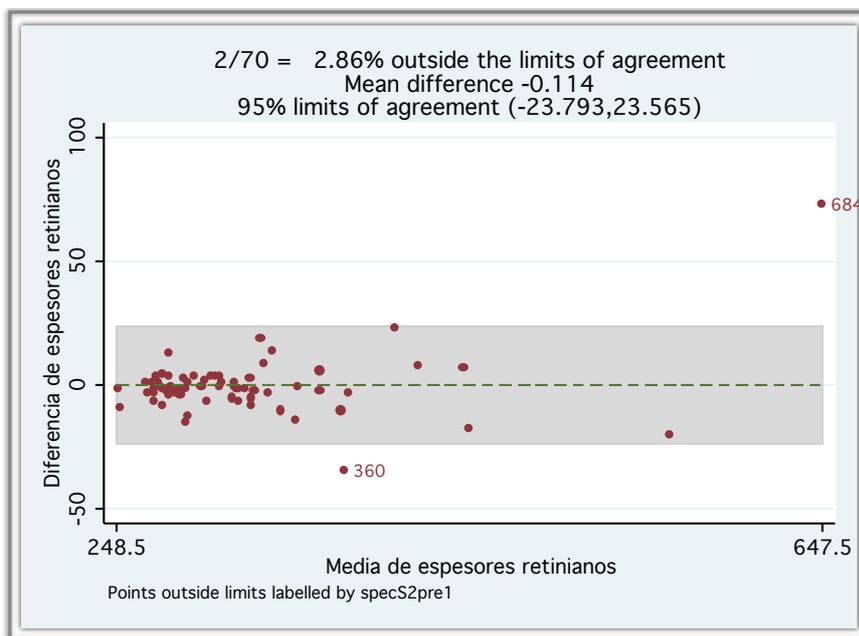


Figura 54: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en la zona superior 2.

(viii) Zona inferior 1

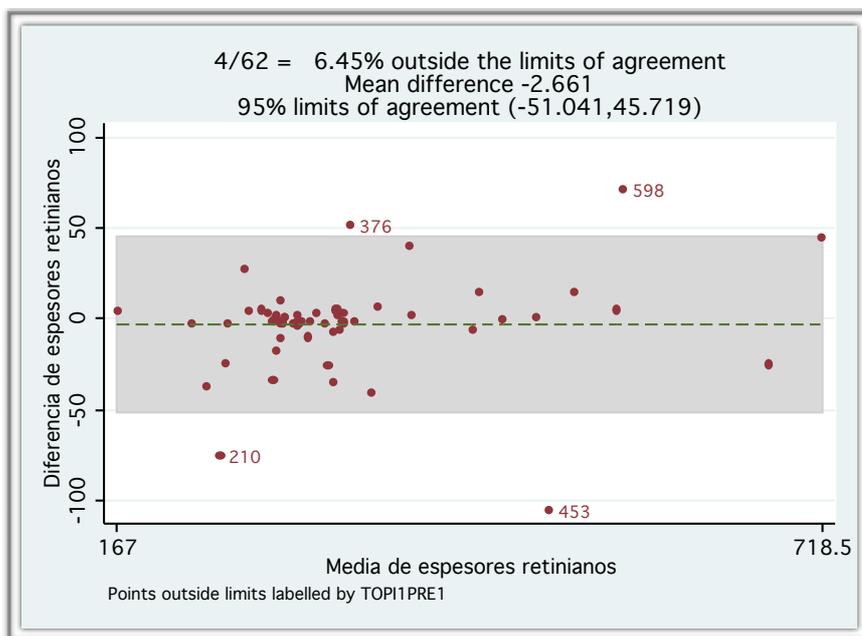


Figura 55: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en la zona inferior 1.

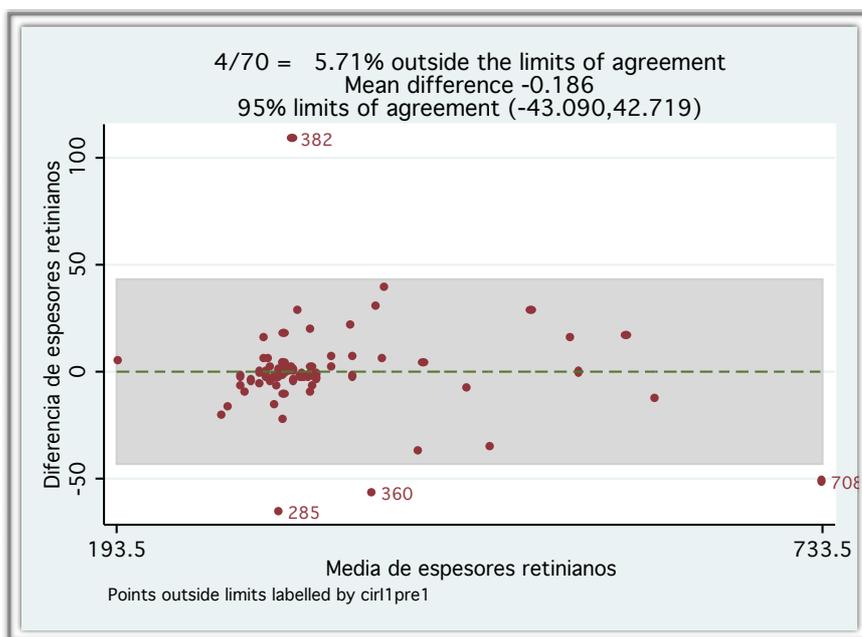


Figura 56: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en la zona inferior 1.

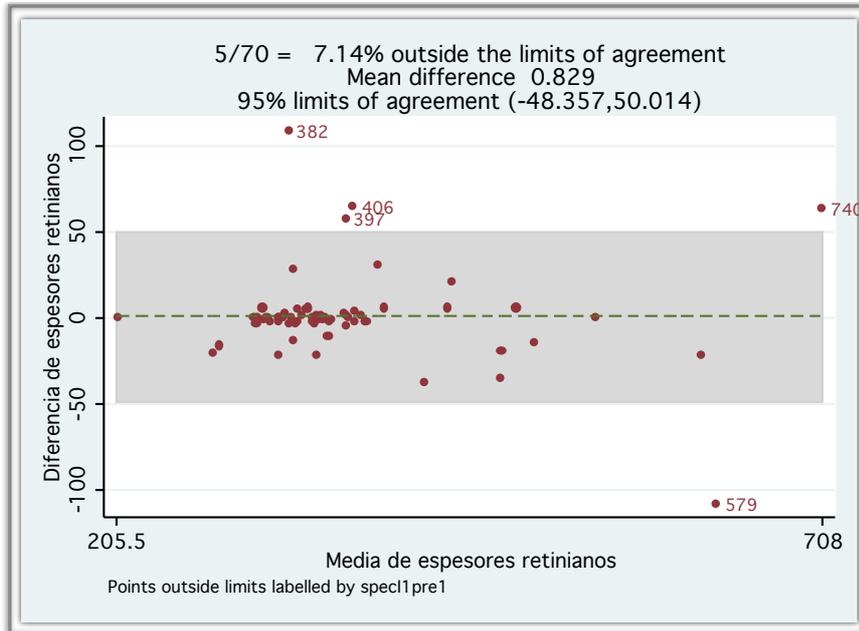


Figura 57: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en la zona inferior 1.

(ix) Zona inferior 2

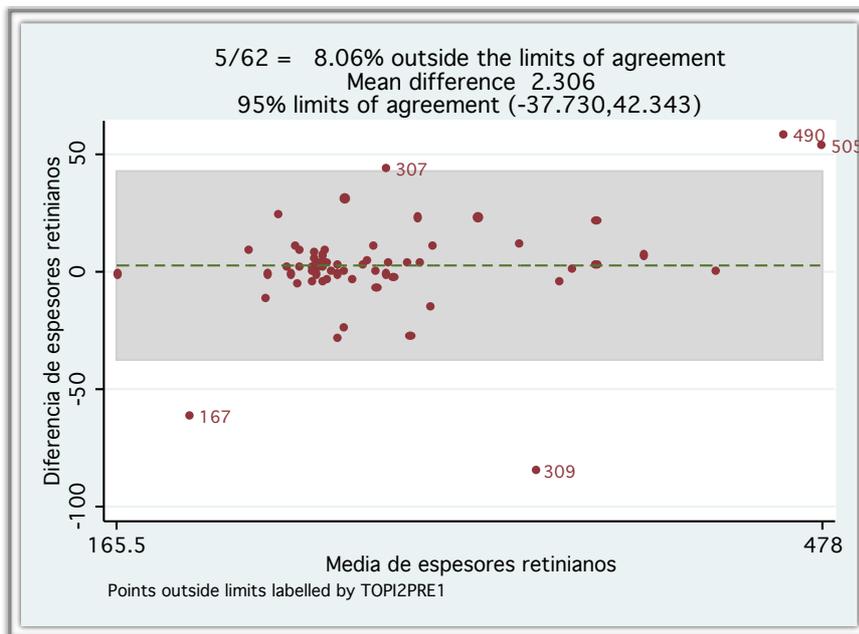


Figura 58: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en la zona inferior 2.

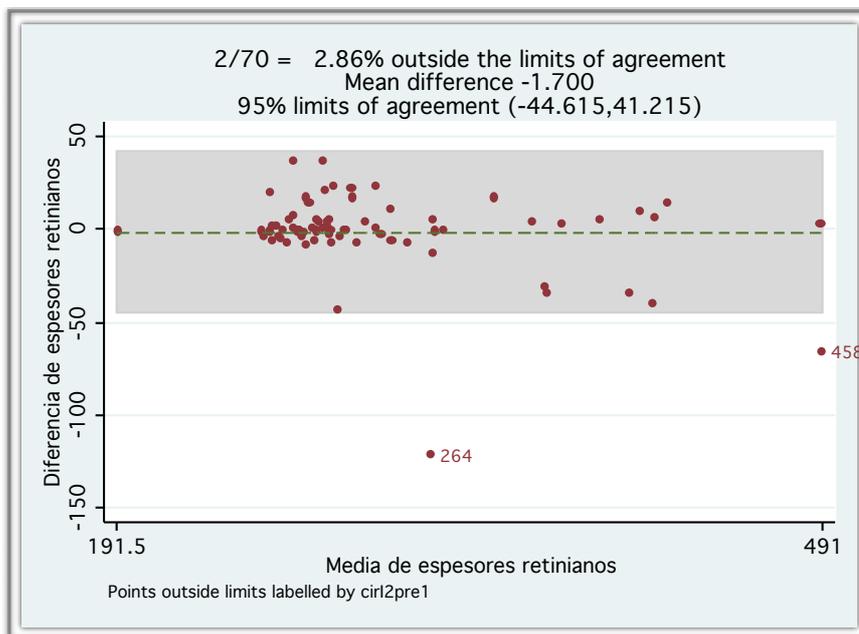


Figura 59: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en la zona inferior 2.

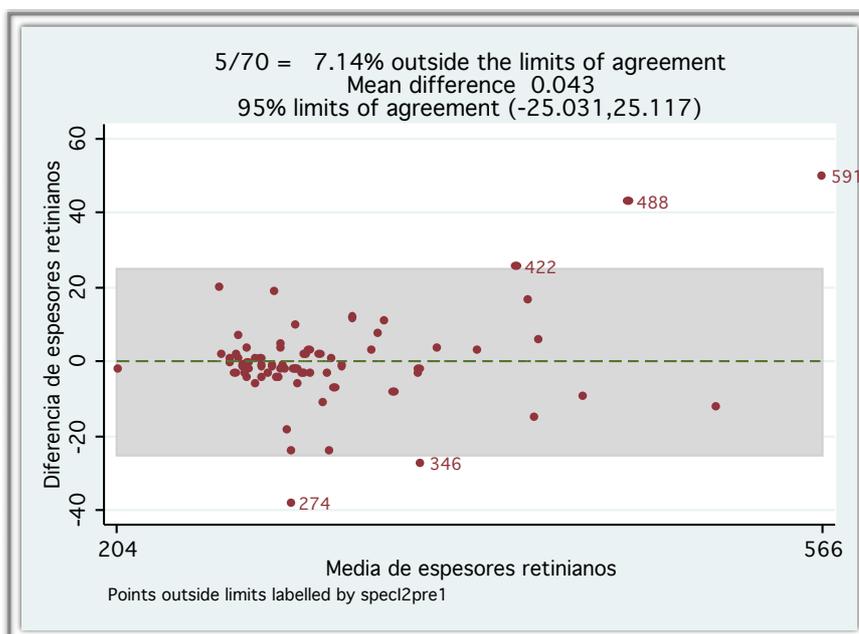


Figura 60: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en la zona inferior 2.

8. Estudio de repetibilidad del OCT en edema macular diabético

La repetibilidad es la variabilidad de las mediciones realizadas por un mismo operador para la misma enfermedad, bajo las mismas condiciones en un período de tiempo corto. Es una medida de la precisión de un instrumento. La “British Standards Institution” recomienda medir la repetibilidad mediante el coeficiente de repetibilidad definido por Bland y Altman.¹⁵⁴ Este coeficiente se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$CR = 1,96 * \sqrt{\frac{\sum (OCT_1 - OCT_2)}{n}}$$

El coeficiente de repetibilidad representa dos veces la desviación estándar de las diferencias entre las dos medidas de espesor obtenidas con el OCT.

En nuestro trabajo hemos calculado el **coeficiente de repetibilidad** de cada tipo de OCT en la medición del espesor retiniano antes y después de la dilatación para cada zona del mapa macular. Además hemos realizado un contraste de homogeneidad utilizando el **Test de Wilcoxon para muestras pareadas** para determinar si los datos obtenidos en la primera y la segunda medición provienen de la misma población.

(a) Coeficiente de repetibilidad de Bland y Altman

	Topcon 3D sin dilatación	Topcon 3D midriasis	Cirrus HD sin dilatación	Cirrus HD midriasis	Spectralis sin dilatación	Spectralis midriasis
Fóvea	26,09	15,70	16,25	8,57	16,31	10,16
Nasal1	26,02	11,99	8,34	6,02	8,37	9,01
Nasal2	5,78	4,33	5,12	7,03	7,97	4,98
Temporal1	18,05	13,35	9,85	7,14	6,90	7,66
Temporal2	8,7	9,12	20,21	6,05	8,80	9,01
Superior1	20,33	10,07	10,46	14,25	8,24	10,12
Superior2	15,14	13,61	16,47	8,39	6,68	8,71
Inferior1	24,20	10,52	18,22	8,20	9,86	9,08
Inferior2	12,61	11,41	10,56	19,84	12,08	8,83

Tabla 37: Coeficiente de repetibilidad para un intervalo de confianza del 95% determinando el error de medida en micras para una medición con OCT.

Para estudiar posibles factores que influyan en la repetibilidad de las mediciones del OCT hemos calculado este coeficiente de repetibilidad a nivel foveal estratificando a los pacientes según su agudeza visual y según el grosor retiniano.

	Topcon 3D	Cirrus HD	Spectralis
<0.5	73,13	56,45	63,24
≥0,5	21,02	14,4	14,9

Tabla 38: Coeficiente de repetibilidad determinando el error de medida en micras para una medición con OCT no midriático a nivel foveal en función de la agudeza visual de los pacientes.

	Topcon 3D	Cirrus HD	Spectralis
<300µm	27	18	13
>400µm	55,85	59,2	64

Tabla 39: Coeficiente de repetibilidad determinando el error de medida en micras para una medición con OCT no midriático a nivel foveal en función del grosor retiniano.

	Topcon 3D	Cirrus HD	Spectralis
Fóvea	0,64	0,61	0,56
Nasal1	0,83	0,73	0,59
Nasal2	0,71	0,62	0,63
Temporal1	0,61	0,83	0,64
Temporal2	0,56	0,59	0,71
Superior1	0,55	0,72	0,62
Superior2	0,49	0,58	0,38
Inferior1	0,69	0,37	0,43
Inferior2	0,53	0,66	0,47

Tabla 40: t de student para muestras pareadas comparando la media de las diferencias entre la primera y segunda medida antes y después de la dilatación en cada sistema de OCT. Cada casilla muestra el valor de p obtenido.

(b) Contraste de homogeneidad

	Topcon 3D sin dilatación	Topcon 3D midriasis	Cirrus HD sin dilatación	Cirrus HD midriasis	Spectralis sin dilatación	Spectralis midriasis
Fóvea	T=-0,21 p=0,83	T=-0,21 p=0,83	T=0,65 p=0,51	T=1,71 p=0,08	T=-0,023 p= 0,98	T=0,78 p=0,43
Nasal1	T=-1,92 p=0,054	T= -1,90 p= 0,056	T=0,24 p= 0,80	T=-0,36 p=0,71	T=-1,15 p=0,25	T=-1,38 p=0,16
Nasal2	T=-1,40 p= 0,16	T= 1,20 p= 0,22	T=-1,18 p=0,23	T=-0,88 p=0,37	T= 1,42 p=0,15	T= -0,46 p=0,64
Temporal1	T=1,29 p= 0,19	T= 1,08 p= 0,27	T=-0,64 p=0,51	T=1,40 p=0,15	T= 0,94 p=0,34	T= 1,56 p=0,11
Temporal2	T=0,02 p= 0,97	T= -0,64 p=0,52	T= 0,70 p=0,47	T= 1,10 p=0,27	T=-1,63 p=0,10	T= 0,44 p=0,65
Superior1	T=-0,08 p= 0,92	T=0,50 p= 0,61	T= 0,76 p=0,44	T= 0,60 p=0,54	T= 0,03 p=0,97	T= 0,87 p=0,38
Superior2	T=-1,65 p= 0,098	T= -0,66 p=0,55	T= 0,13 p=0,89	T=-0,90 p=0,36	T=-1,05 p=0,29	T= 0,17 p=0,86
Inferior1	T=1,21 p=0,22	T= -0,60 p= 0,54	T=-0,04 p=0,96	T=-0,17 p=0,86	T= 1,00 p=0,31	T= 0,20 p=0,86
Inferior2	T= -0,29 p= 0,76	T= 0,61 p=0,54	T=0,75 p=0,44	T=0,17 p=0,86	T= 0,007 p=0,99	T=0,60 p=0,54

Tabla 41: Test de Wilcoxon para muestras pareadas. T=estadístico, p=nivel de significación.

No se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas en el grosor macular entre la primera y segunda medición ni antes ni después de la dilatación pupilar en ningún OCT para ninguno de los campos maculares descritos.

(c) Coeficiente de correlación intraclase entre primera y segunda medida

Se ha calculado el coeficiente de correlación intraclase entre la primera y segunda medida para cada tipo OCT antes y después de la midriasis farmacológica para completar el estudio de la fiabilidad de las mediciones. Este coeficiente se ha calculado para muestras pareadas.

	Topcon 3D	Topcon 3D midriasis	Cirrus HD	Cirrus HD midriasis	Spectralis	Spectralis midriasis
Fóvea	0,91 (p=0,00)	0,95 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)	0,97 (p=0,00)	0,98 (p=0,00)
Nasal 1	0,91 (p=0,00)	0,94 (p=0,00)	0,98 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)	0,94 (p=0,00)	0,96 (p=0,00)
Nasal 2	0,90 (p=0,00)	0,91 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)	0,98 (p=0,00)
Temporal 1	0,98 (p=0,00)	0,96 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)	0,97 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)
Temporal 2	0,90 (p=0,00)	0,93 (p=0,00)	0,94 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)	0,97 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)
Superior 1	0,94 (p=0,00)	0,94 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)	0,98 (p=0,00)	0,98 (p=0,00)	0,94 (p=0,00)
Superior 2	0,88 (p=0,00)	0,93 (p=0,00)	0,96 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)
Inferior 1	0,95 (p=0,00)	0,96 (p=0,00)	0,96 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)	0,96 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)
Inferior 2	0,97 (p=0,00)	0,93 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)	0,96 (p=0,00)	0,90 (p=0,00)	0,99 (p=0,00)

Tabla 42: Coeficiente de correlación intraclase y nivel de significación entre la primera medida y la segunda obtenida con cada OCT antes y después de la dilatación pupilar.

VI. Discusión

La diabetes mellitus constituye una de las principales causas de ceguera en nuestro medio a pesar de los grandes esfuerzos que las instituciones sanitarias han realizado en los últimos años. Con frecuencia, los pacientes son remitidos a los centros especializados en fases avanzadas de la enfermedad, cuando las posibilidades de recuperación visual son bajas. En los próximos años, la Organización Mundial de la Salud espera un incremento en la prevalencia de esta enfermedad, lo que supondrá un grave problema sociosanitario en los países desarrollados al existir un elevadísimo número de pacientes para examinar y tratar.

Múltiples organizaciones proponen que para realizar un correcto seguimiento oftalmológico de estos pacientes sería necesario explorarles el fondo de ojo bajo dilatación anualmente, comenzando en el momento del diagnóstico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y tras 5 años de enfermedad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Sin embargo, el gran número de pacientes que padecen esta enfermedad en muchas ocasiones impide la correcta aplicación de estos programas sanitarios. Un estudio comunitario sobre adherencia de pacientes a un programa de salud sobre diabetes mostró que un 35% de los participantes no cumplía estas guías de seguimiento.¹⁶¹ Dos tercios de estos pacientes no habían sido sometidos a exploración oftalmológica durante el año anterior y el tercio restante simplemente había sido estudiado sin dilatación pupilar. Este estudio reveló que los principales factores de riesgo para la no adhesión a programas sanitarios en oftalmología en pacientes con diabetes mellitus eran ser joven, tener diabetes mellitus tipo 2 (tanto en tratamiento con insulina como sin insulina), duración corta de la enfermedad, bajo conocimiento de la enfermedad y que la última revisión hubiera sido realizada por un optometrista o personal no especialista en Oftalmología.

Otro estudio epidemiológico realizado en más de 2000 personas que no habían sido exploradas en los 2 años previos, detectó que el 11% de los pacientes con diabetes tipo 1 y el 7% de los pacientes con diabetes tipo 2 tenían retinopatía diabética proliferativa de alto riesgo. Además se pudo comprobar que el 46% de los pacientes con retinopatía diabética proliferativa no había recibido adecuada panfotocoagulación.¹⁶²

Todos estos datos indican que deben mejorarse los programas de salud existentes para incrementar el número de exploraciones oftalmológicas en pacientes con diabetes mellitus. Necesitamos desarrollar nuevos sistemas de despistaje diagnóstico en la población diabética que permitan detectar precozmente estadios tratables de enfermedad. Estos programas de diagnóstico precoz deben tener una alta sensibilidad y especificidad en la detección de las dos principales causas de pérdida de visión de los pacientes diabéticos: el edema macular y la retinopatía diabética proliferativa o no proliferativa severa.

El diagnóstico del edema macular diabético en programas de diagnóstico precoz es complejo, ya que para realizarlo se ha de detectar engrosamiento de la retina a nivel macular. Esto requiere utilizar métodos de imagen que permitan la estereopsis, siendo necesario la dilatación pupilar para obtener correctamente las imágenes, por lo que se limita la utilización de estas técnicas a las consultas especializadas de oftalmología. Sin embargo, muchos expertos coinciden en señalar que los programas de cribado deberían realizarse en las consultas de atención primaria para poder diagnosticar de forma precoz un mayor número de pacientes y aplicar un tratamiento oftalmológico con prontitud que pueda suponer una mejora en el pronóstico visual de dichos pacientes. Por todo esto podemos afirmar que para poder aplicar campañas de diagnóstico precoz de edema macular diabético en medicina primaria, sería necesario emplear procedimientos exploratorios que no necesitasen la dilatación pupilar para detectar enfermedad.

Las cámaras funduscópicas no midriáticas han mostrado buenos índices de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del grado de retinopatía diabética en atención primaria.¹²⁶ Estudios previos han mostrado que la clasificación del nivel de retinopatía diabética con cámaras no midriáticas coincidió con la realizada bajo funduscopia en el 72,5% de los casos.

En el estudio del edema macular, estas cámaras no midriáticas también mostraron una gran sensibilidad y especificidad (97% y 98%, respectivamente).¹²⁶ Sin embargo, el principal problema es el elevado número de casos en los que no se consiguen imágenes adecuadas para estudiar la mácula. En el caso del estudio de Cavallerano hasta un 13% de los pacientes no pudieron ser estudiados con estas

cámaras no midriáticas. Otros estudios han mostrado mayores índices de fracaso; así, en el trabajo de Ahmed,¹⁶³ no se pudo estudiar engrosamiento retiniano en el 21% de los pacientes con retinopatía diabética. Este índice de fracaso era mayor en pacientes de más edad y no fue posible reducirlo aumentando la cualificación de los técnicos. Si aplicamos esta tasa de fracaso a una población de 10.000 diabéticos, seríamos incapaces de estudiar la mácula en 2100 pacientes en el peor de los casos y en 1300 en el mejor de los casos. Si consideramos que la prevalencia de edema macular en la población diabética española es del 5,7%,¹⁵ no estamos diagnosticando el edema macular a 74-120 pacientes de un total de 10.000 personas.

Es necesario por tanto intentar encontrar otros instrumentos que nos permitan hacer un cribado diagnóstico del edema macular diabético sin requerir dilatación pupilar y que a su vez presenten una menor tasa de fracaso en la obtención de las imágenes que las cámaras no midriáticas. En esta tesis se ha intentado demostrar la utilidad de los nuevos tomógrafos de coherencia óptica de dominio espectral para realizar esta función.

1. Tasa de fracaso en la medición

En el presente estudio, el OCT de dominio espectral ha demostrado un bajo índice de fracaso en la medición del edema macular diabético cuando es utilizado sin dilatación pupilar. Dos de los tres tomógrafos utilizados, el Cirrus HD y el Spectralis, fueron capaces de obtener imágenes óptimas para la medición del espesor macular en 100% de los ojos. El Topcon 3D mostró un comportamiento ligeramente peor, no pudiendo aplicar su algoritmo de medición en el 11,42% de los ojos sin dilatación, cifra que se redujo al 7,14% tras la midriasis farmacológica. Hay que señalar que este instrumento fue capaz de obtener imágenes tomográficas de la retina en todos estos casos, pero por la baja calidad de las mismas no se pudo aplicar el algoritmo automático de medición del espesor retiniano, mostrando estas zonas como regiones adelgazadas de la retina. En los casos en los que falló el

Topcon 3D al aplicar su algoritmo de segmentación sin midriasis, la intensidad de la señal tomográfica ($36,26 \pm 12,07$) fue inferior de forma estadísticamente significativa a la intensidad de los casos en los que sí se aplicó correctamente este algoritmo ($52,16 \pm 13,12$, $p < 0,05$).

Al analizar las imágenes en las que el Topcon 3D fue incapaz de medir el grosor retiniano, observamos que fundamentalmente falló en la capacidad de determinar el límite anterior de la retina, es decir, en reconocer la interfase vitreoretiniana.

La mayor parte de los ojos en los que no se pudo realizar la medición sin midriasis tenían cristalino (87,5%), con unos valores de densidad cristaliniana medidos con Pentacam superiores a los casos en los que se pudo realizar la medición correctamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas para los parámetros densidad máxima medida con el sistema 3D y densidad cristaliniana medida con el sistema pico en el eje horizontal.

El Topcon 3D OCT también fue incapaz de aplicar correctamente el algoritmo de segmentación retiniano en 5 de esos ojos tras la dilatación pupilar. La intensidad de señal media de los ojos en los que falló el algoritmo de segmentación fue inferior de forma estadísticamente significativa a la intensidad de señal media de los ojos en los que no se produjo este fallo ($39,99 \pm 6,25$ frente a $55,04 \pm 12,80$, $p < 0,05$).

Esto nos lleva a considerar que la opacificación de medios inducida por cataratas podría ser la principal causa de fracaso para obtener imágenes con el Topcon 3D. El estudio de regresión logística exacta multivariante mostró que existían tres parámetros relacionados con este fracaso en el Topcon 3D no midriático: la densidad pico del cristalino medida en el eje horizontal, la densidad pico medida en el eje vertical y la densidad máxima medida con el sistema 3D. En el caso de Topcon 3D midriático, el análisis de regresión logística exacta multivariante sólo mostró relación estadísticamente significativa con la densidad máxima medida con el sistema 3D.

La intensidad de la señal tomográfica se correlacionó de forma inversa a la densidad cristaliniana medida con el Pentacam. Para el Topcon 3D, tanto en midriasis como sin dilatación, la densidad máxima medida con el sistema 3D mostró

una correlación inversa estadísticamente significativa ($r=-0,18$ $p<0,05$ sin dilatación y $r=-0,21$ $p<0,05$ en midriasis). En el Cirrus HD no midriático esta correlación inversa también fue encontrada para las variables densidad media medida con el sistema 3D ($r=-0,26$ $p<0,05$), densidad máxima medida en 3D ($r=-0,39$ $p<0,05$), densidad lineal medida en el eje vertical ($r=-0,30$ $p<0,05$) y densidad pico en el eje horizontal ($r=-0,33$ $p<0,05$). En el caso del Cirrus HD con midriasis esta correlación inversa tan sólo alcanzó significación estadística para la variable densidad máxima medida con el sistema 3D ($r=-0,28$ $p<0,05$). En el Spectralis, no se pudo demostrar estadísticamente la existencia de una relación entre los parámetros de densidad cristaliniiana y la intensidad de señal, ni antes ni después de la midriasis.

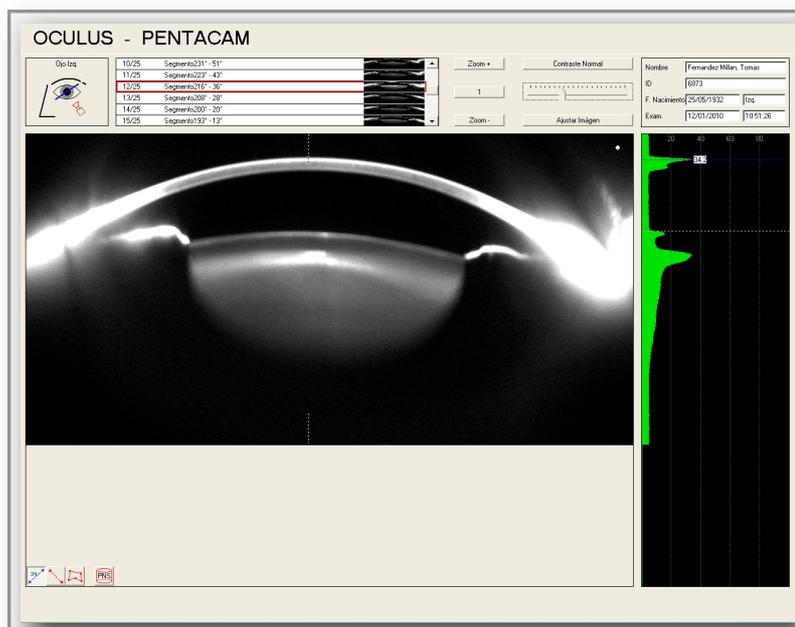


Figura 61: Imagen del cálculo de la densidad cristaliniiana mediante cámara Scheimpflug.

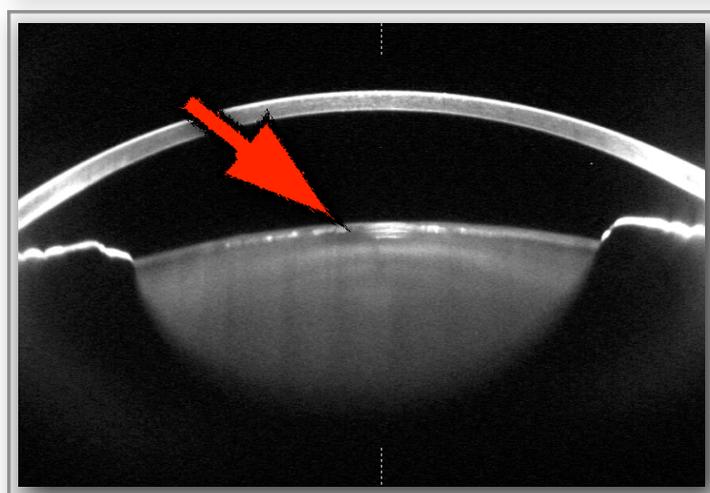
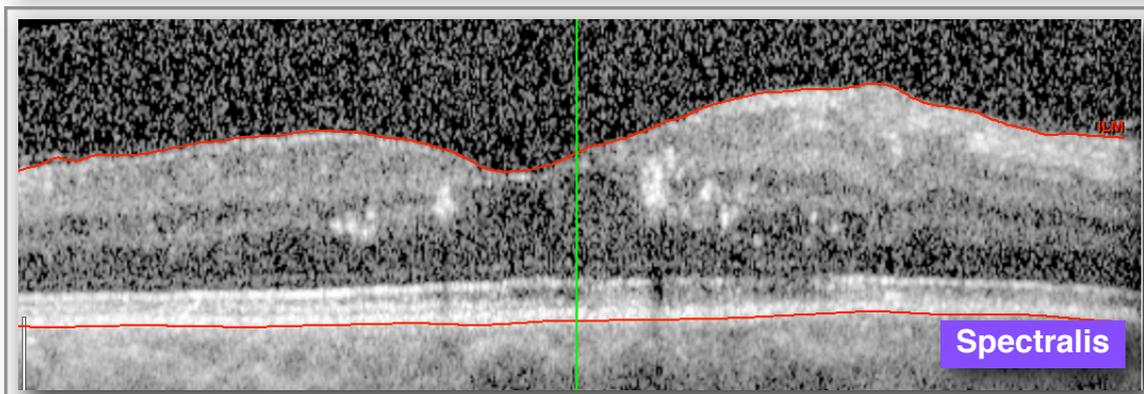
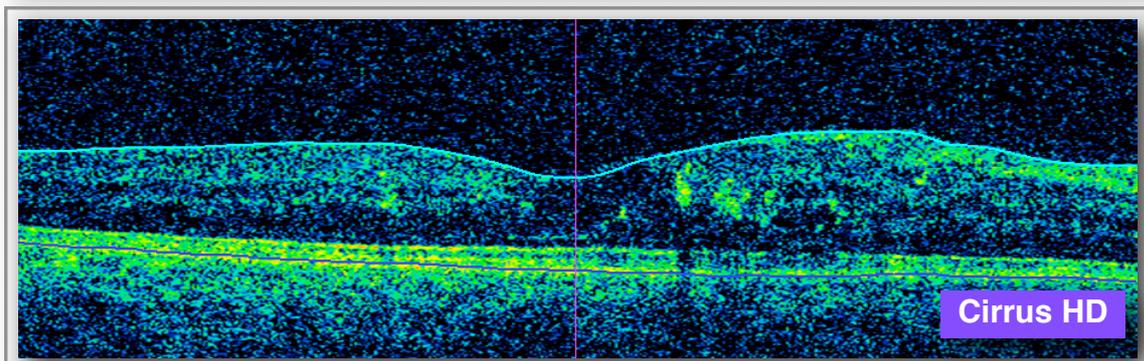
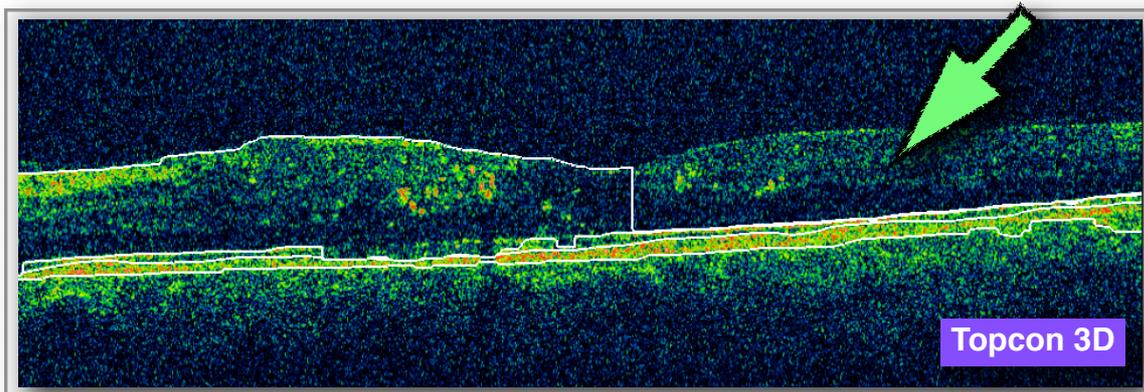


Figura 62: Ejemplo 1, paciente con fracaso en la medición. La flecha verde señala la zona de error y la flecha roja la opacificación cristalina anterior.

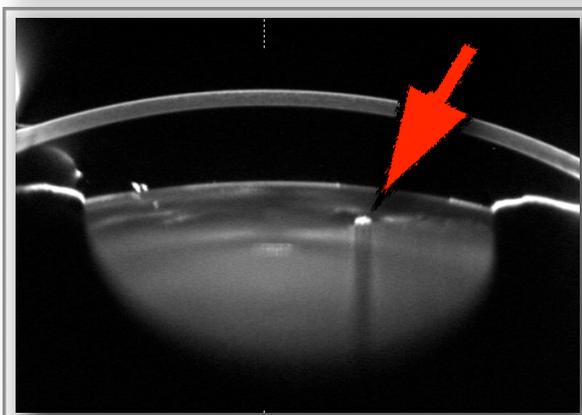
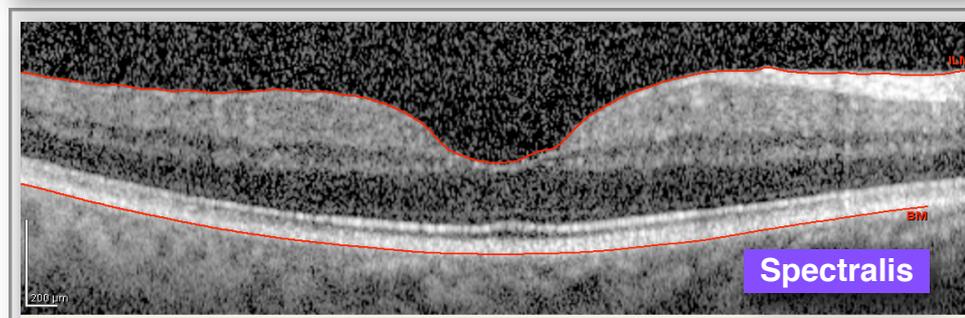
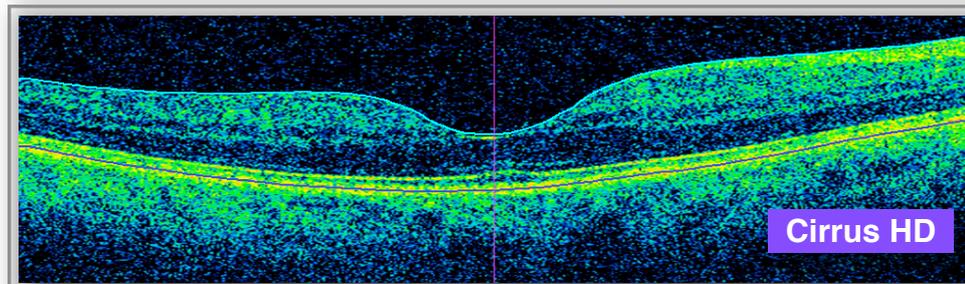
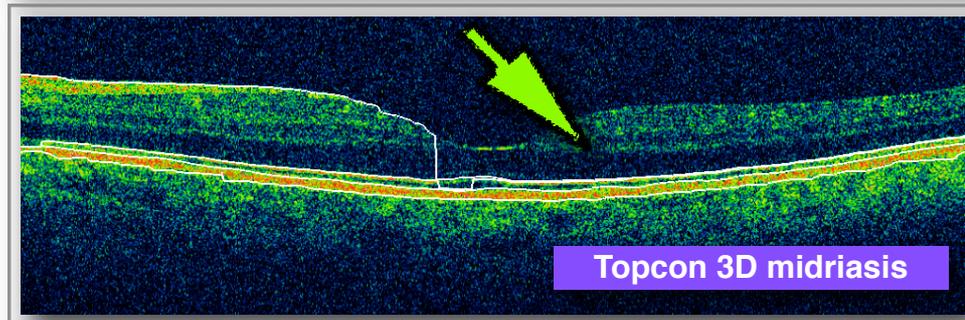
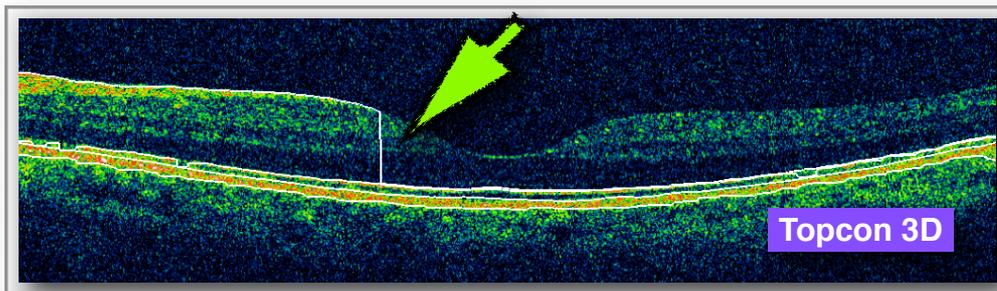


Figura 63: Ejemplo 2, paciente en que se produjo un fracaso en la obtención de imágenes con el Topcon 3D con y sin dilatación pupilar (flecha verde) por una cuña cortical (flecha roja).

Los datos anteriores permiten afirmar que el principal factor limitante para obtener imágenes tomográficas en las que realizar la medición del espesor retiniano con el Topcon 3D es el cambio brusco en la densidad cristaliniana, es decir, opacidades cristalinianas focales como podrían ser las opacidades cuneiformes o las cataratas subcapsulares anteriores y posteriores. Estas zonas, al afectar al eje pupilar, pueden distorsionar y reducir la calidad de las imágenes obtenidas, impidiendo al ordenador aplicar el algoritmo de segmentación y realizar la medición del espesor retiniano. En el Topcon 3D no midriático el principal factor relacionado con el fallo en el algoritmo de segmentación fue la densidad máxima del cristalino medida con el sistema 3D. Si la densidad global del cristalino fuera la causa del fracaso de este OCT, el parámetro responsable que se hubiera detectado en el análisis de regresión logística y en el de correlación hubiera sido la densidad medida por el sistema 3D, ya que este dato es el que representa la densidad media del volumen central del cristalino; sin embargo, en nuestro análisis este factor no se relacionó de forma estadísticamente significativa con la posibilidad de no poder obtener mediciones adecuadas del espesor retiniano.

Otro factor que se consideró que podría influir en la tasa de fracasos del Topcon 3D fue el tamaño pupilar sin dilatación. A priori se puede considerar que a menor tamaño pupilar, más posibilidades existen de no poder aplicar correctamente el algoritmo de segmentación con el OCT. Para poder estudiar este factor se realizó a todos los pacientes una medición del tamaño pupilar en varias condiciones lumínicas mediante un pupilómetro, situando los tres sistemas de OCT en una misma sala para conservar las mismas condiciones lumínicas. Los OCT sin dilatación pupilar se realizaron a todos los pacientes en un ambiente lumínico correspondiente a una sala cerrada sin luz artificial, simplemente iluminada por las pantallas de los distintos tomógrafos.

Nuestros resultados mostraron que no había relación estadísticamente significativa entre el tamaño pupilar y la presencia de errores en el algoritmo de segmentación de imágenes al usar el Topcon 3D no midriático.

El estudio de regresión logística multivariante no mostró influencia del tamaño pupilar en la tasa de fracasos, y no se comportó como factor de confusión

con las opacidades cristalinas. Tampoco mostró influencia estadísticamente significativa cuando se analizó de forma independiente mediante un estudio de regresión logística univariante.

La intensidad de señal tomográfica medida antes y después de la dilatación pupilar no mostró diferencias estadísticamente significativas en el Cirrus HD ($7,67 \pm 1,15$ vs $7,72 \pm 1,12$, $p=0,46$) ni en el Spectralis ($21,82 \pm 4,85$ vs $23,31 \pm 5,13$, $p=0,16$). En cambio, en el Topcon 3D se encontró que la intensidad de señal era ligeramente inferior antes de la dilatación pupilar, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($50,35 \pm 13,89$ vs $53,96 \pm 13,02$, $p < 0,05$). Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta menor intensidad de señal no necesariamente tiene que asociarse con un error de segmentación.

En general, se considera que los nuevos OCT de dominio espectral pueden obtener imágenes tomográficas con pupilas a partir de los 3 milímetros (según ficha técnica de Cirrus HD y Spectralis), por lo que si realizamos la prueba en una sala con poca iluminación en la mayor parte de las situaciones vamos a lograr tamaños pupilares adecuados para realizar el estudio.

Si analizamos los datos, podemos observar como el tamaño pupilar medio de nuestros pacientes para la situación lumínica de la sala donde se realizó la prueba fue de 4,31 milímetros, casi un milímetro y medio superior al límite para obtener las imágenes. Si consideramos como límite para realizar tomografías un diámetro pupilar de 3 milímetros, podríamos haber explorado a los pacientes bajo condiciones fotópicas en la sala, ya que el tamaño medio pupilar para esta intensidad lumínica fue de 3,66 milímetros. El OCT utiliza un láser para generar las imágenes, a diferencia de las cámaras funduscópicas que se basan en fotografías con flash, por lo que apenas induce fotofobia en el paciente y no se produce miosis, lo que explicaría que esta prueba se vea poco limitada por el tamaño pupilar. El Topcon 3D, según su ficha técnica, necesita tamaños pupilares superiores a 4 milímetros para poder obtener fotografías funduscópicas de 45° del fondo de ojo. En muchas ocasiones al realizar la prueba con este aparato se han obtenido tomografías retinianas válidas sin que se haya podido visualizar el fondo de ojo a través de la cámara no midriática. Este hecho muestra que la tomografía óptica

requiere menor diámetro pupilar para estudiar a los pacientes que las cámaras funduscópicas.

En comparación con los trabajos anteriormente mencionados de Cavallerano y Ahmed, observamos que el porcentaje de pacientes que puede ser explorado correctamente utilizando OCT de dominio espectral es superior al que se obtiene con el uso de cámaras no midriáticas. En estos trabajos, el menor índice de fracaso fue obtenido por Cavallerano,¹²⁶ con una tasa del 13%, ligeramente superior al 11,4% de nuestro estudio al usar el Topcon 3D y muy superior al 0% al utilizar el Cirrus HD y el Spectralis. Un estudio realizado en España por Gómez-Ulla mediante el uso de una cámara no midriática para la detección del edema macular fracasó en la obtención de imágenes en el 10% de los ojos estudiados (14 de 140 ojos),¹²⁷ refiriendo que el principal motivo por el que no se pudieron obtener imágenes fue la existencia de cataratas.

En resumen, los OCT de dominio espectral presentan una menor tasa de fracaso en la detección del engrosamiento retiniano que los métodos basados en imágenes funduscópicas, resaltando que este valor fue del 0% para el Cirrus y para el Spectralis, independientemente del tamaño pupilar. Los errores en el algoritmo de segmentación de imágenes al usar el OCT Topcon 3D parecen estar relacionados con los picos de densidad cristalina y no parecen verse influenciados por el tamaño pupilar.

2. Validez del OCT espectral no midriático para el diagnóstico del edema macular diabético

El objetivo fundamental de esta tesis es conocer si los nuevos OCT de dominio espectral podrían ser utilizados como herramientas de diagnóstico precoz en consultas de atención primaria para descartar la presencia de edema macular diabético. Para poder determinar la validez de estos instrumentos hemos tomado como referencia de edema macular diabético dos variables: el edema macular definido mediante la biomicroscopía con lente de no contacto y el edema macular definido a partir de un determinado punto de corte con el OCT en midriasis.

(a) Biomicroscopía con lente de no contacto como *gold standard*

(i) Estudio de validez interna del OCT no midriático

La validez de una prueba diagnóstica se define como la capacidad de dicha prueba de medir realmente lo que queremos medir, es decir, salud cuando el paciente esté exento de enfermedad y viceversa. En nuestro caso, se ha estudiado la validez del OCT sin dilatación pupilar para el diagnóstico del edema macular diabético con el objetivo de conocer la capacidad diagnóstica de este aparato en esta patología y así determinar si existe diferencia en su precisión diagnóstica al utilizarlo con y sin dilatación pupilar para una futura aplicación de estos instrumentos en campañas de diagnóstico precoz.

Estudios previos han calculado los índices de validez interna del OCT con dilatación en el diagnóstico del edema macular diabético frente a la exploración clínica en lámpara de hendidura.^{140,142,144,146} Estos trabajos compararon el grosor macular central obtenido con OCT temporal con el diagnóstico clínico de edema macular basándose en la definición de edema macular propuesta por el ETDRS.

El Stratus OCT utiliza un algoritmo de segmentación distinto a los actuales tomógrafos espectrales. Este OCT de dominio temporal identifica como borde

externo de la retina la parte interna de la banda hiperrefringente formada por el complejo epitelio pigmentario de la retina-fotorreceptores. Los tomógrafos espectrales determinan el borde externo de la retina a nivel de la membrana de Bruch-epitelio pigmentario de la retina o a nivel de la unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores. Este distinto algoritmo de segmentación implica que las mediciones realizadas con tomógrafos espectrales sean mayores que las obtenidas con tomógrafos de dominio temporal.¹⁵¹

En la realización de la presente tesis se ha seleccionado un punto de corte de 270 μm de espesor retiniano a nivel foveal para definir la presencia de edema macular, permitiendo comparar nuestros resultados con los trabajos anteriormente mencionados con Stratus OCT.

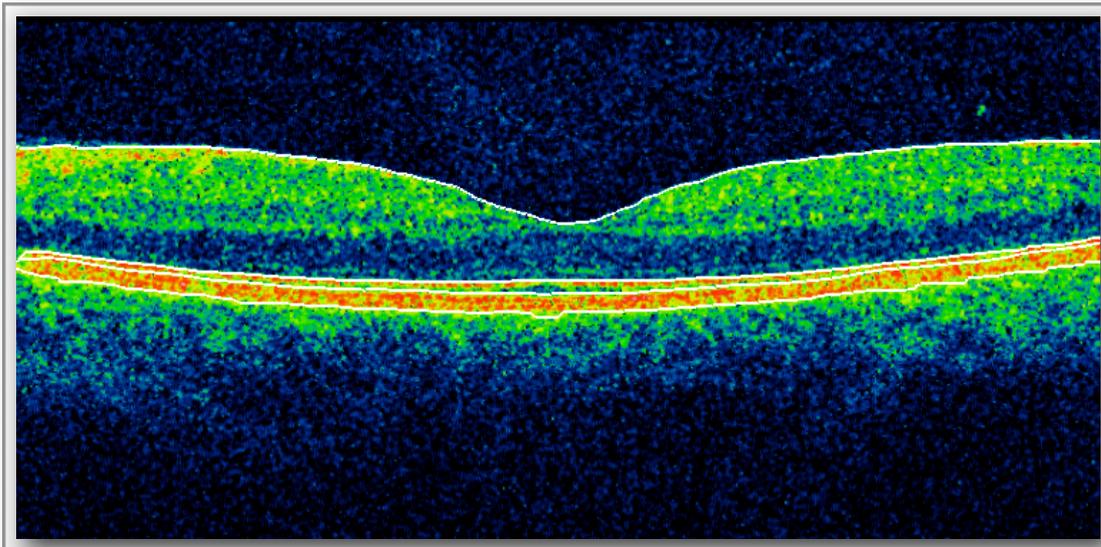


Figura 64: Segmentación retiniana mediante Topcon 3D.

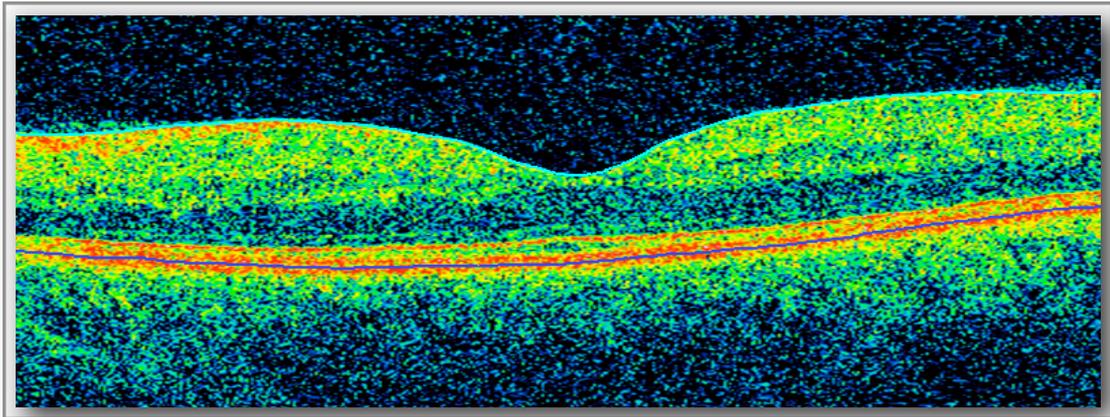


Figura 65: Segmentación retiniana en Cirrus HD.

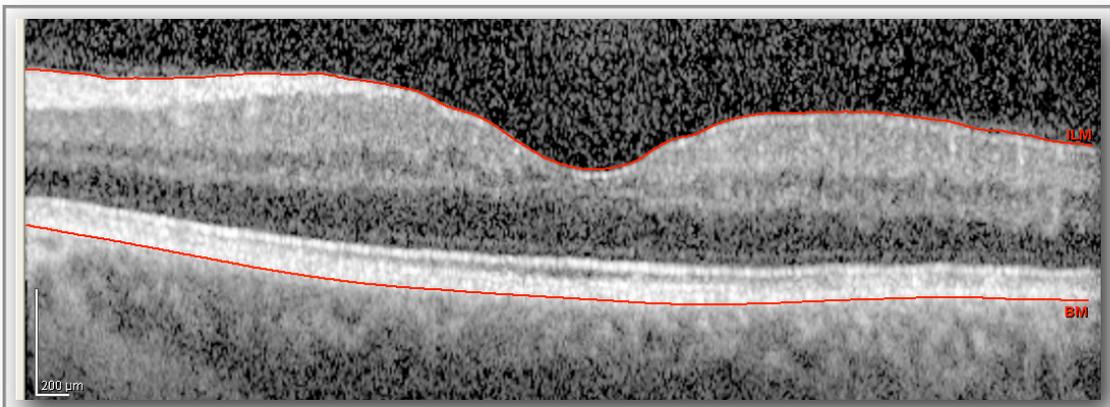


Figura 66: Segmentación retiniana en Spectralis.

Estudio	Ojos con EMCS (prevalencia)	Ojos sin EMCS (n)	Sensibilidad	Especificidad	Umbral grosor (μm)
Goebel ¹⁴²	64(57,7%)	47	82,8%	76,6%	230
Gaucher ¹⁴⁴	49(51,5%)	46	100%	95,7%	250
Hee ¹⁴⁰	76(39,8%)	115	73,7%	91,3%	250
Brown ¹⁴⁶	33(19,2%)	139	66,7%	95,7%	300
Browning ¹⁴⁷	50(35%)	93	84%	81,7%	265
Sánchez-Tocino ¹⁴⁹	28(18,9%)	120	93%	75%	180
Lara Topcon 3D_NM	33(53,2%)	29	75,8%	75,9%	270
Lara Topcon 3D_M	35(53,8%)	30	68,6%	76,7%	270
Lara Cirrus HD_NM	37(52,9%)	33	94,6%	78,8%	270
Lara Cirrus HD_M	37(52,9%)	33	89,2%	78,8%	270
Lara Spectralis_NM	37(52,9%)	33	97,3%	60,6%	270
Lara Spectralis_M	37(52,9%)	33	91,9%	72,7%	270

Tabla 43: Estudios de validez interna del OCT en el diagnóstico del edema macular diabético. EMCS: Edema macular clínicamente significativo. M: Midriasis. NM: No midriasis.

En la tabla 43 podemos observar como el estudio de Gaucher¹⁴⁴ presenta la mayor sensibilidad (100%) y la más alta especificidad (95,7%); sin embargo, este estudio fue diseñado como un estudio de casos y controles, por lo que los datos de sensibilidad y especificidad deben tomarse con cautela ya que pueden estar bajo la influencia de un sesgo de diagnóstico.¹⁶⁴

Si dejamos a un lado este estudio por lo que acabamos de comentar, podemos observar que nuestros datos de sensibilidad con el Cirrus y el Spectralis tanto al explorar ojos sin dilatación como con midriasis son superiores a la mayoría de los trabajos previamente publicados y muy similares a los obtenidos por Sánchez-Tocino y colaboradores.¹⁴⁹

La mejor relación Sensibilidad/Especificidad para un punto de corte de 270 μm es para el Cirrus HD en condiciones de no midriasis (94,6%/78,8%). El Topcon 3D presentó un menor valor de sensibilidad que los otros dos OCT, equiparándose a los valores obtenidos en las publicaciones de Hee¹⁴⁰ y Brown.¹⁴⁶ La menor sensibilidad de este OCT con respecto a los otros dos sistemas de tomografía espectral podría ser explicada por una menor resolución espacial de este aparato, comportándose de forma similar a un OCT de dominio temporal, ya que sabemos que el OCT de Topcon tiene una resolución de 6 μm , frente a las 5 μm del Cirrus y a las 3,5 μm obtenidas por el Spectralis. Un hecho que se puede observar tanto para el Stratus OCT como para los OCT de dominio espectral es que a menor resolución del tomógrafo, se obtienen menores valores de espesor retiniano. En nuestro trabajo, la mediana de espesor macular central para el Topcon 3D no midriático fue de 264,5 μm , mientras que con el Cirrus HD no midriático fue de 287,5 μm y con el Spectralis no midriático fue de 302 μm . Las diferencias de sensibilidad y especificidad encontradas entre los tres aparatos, tanto al usarlos con dilatación como sin midriasis, pueden ser debidas al hecho de haber considerado un punto de corte común para instrumentos que miden distintos espesores retinianos. El Topcon 3D es el OCT que obtiene en sus mediciones menos valores de espesor retiniano lo que puede incrementar la tasa de falsos negativos con respecto a los otros dos sistemas de tomografía. explicando la menor sensibilidad de este aparato con respecto a los otros dos tomógrafos.

Un estudio realizado en España por Sánchez-Tocino y colaboradores¹⁴⁹ mediante OCT Stratus observó que este instrumento presentaba una sensibilidad del 93% y una especificidad del 75% para el diagnóstico del edema macular diabético. Este trabajo definió el edema macular diabético como un grosor retiniano mayor de 180 μm a nivel de la fovea medido de forma manual en la imagen tomográfica, a diferencia de nuestro trabajo que consideró todo el milímetro central de la mácula, lo que explicaría las grandes diferencias en el valor límite de espesor entre los dos estudios. La medición manual del espesor macular, según estos autores, parece ofrecer mejores valores de repetibilidad que la medición automática, sobre todo cuando se estudian espesores retinianos elevados. Sin embargo, la medición manual del espesor foveal tiene el inconveniente de requerir la intervención de un oftalmólogo que determine los límites de la zona a medir, lo que dificulta la posible aplicación de esta forma de medición en consultas no especializadas de oftalmología.

En los nuevos tomógrafos espectrales no parece necesaria esta alineación y medición manual de la fovea. Los sistemas de tomografía espectral disponen de sistemas automatizados de alineación de la imagen que parecen reducir los problemas derivados de la alineación manual dependiente del operador existentes en el Stratus,¹³⁵ lo cual se ha demostrado que provocaba errores de medición y la clasificación incorrecta de los pacientes.¹⁶⁵

En nuestro caso, se ha considerado como variable crítica de edema macular el grosor del milímetro central de la mácula medido de forma automática por el OCT, ya que si queremos utilizar estos aparatos en medios no especializados, éstos deben obtener los datos de una forma sencilla y rápida. No obstante, se observa cómo los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos por Sánchez-Tocino y colaboradores son muy similares a nuestros datos para el Cirrus HD y Spectralis, demostrando que la medición automática de la mácula puede ser válida para estudiar a los pacientes, sin necesidad de recurrir al análisis manual de las imágenes tomográficas.

El Cirrus HD y el Spectralis sin dilatación ofrecen unos valores de sensibilidad en el diagnóstico del edema macular diabético por encima del 90%, concretamente

del 94,6% el Cirrus y del 97,3% el Spectralis. Estos resultados se asemejan a los datos obtenidos en los estudios en los que se utilizaron las imágenes obtenidas con cámaras no midriáticas como herramientas de diagnóstico precoz.

En el estudio de Cavallerano,¹²⁶ la sensibilidad alcanzada por las imágenes funduscópicas fue del 97% para el diagnóstico del engrosamiento retiniano, y en el estudio de Ahmed¹⁶³ existió una concordancia del 100% entre las imágenes no midriáticas y la exploración clínica, sin embargo, el número de ojos estudiados con edema macular era muy pequeño en este último estudio (sólo 7 ojos). No obstante, otros estudios han mostrado que el edema macular clínicamente significativo no puede ser descartado en los pacientes diabéticos utilizando sistemas de diagnóstico precoz basados en imágenes funduscópicas obtenidas por cámaras no midriáticas.^{130,166-168} En un trabajo realizado por Gómez-Ulla utilizando 4 imágenes digitales de 45° obtenidas con una cámara no midriática se evidenciaron grandes dificultades en la detección del engrosamiento retiniano, por lo que se tuvo que considerar como criterio de edema macular la presencia de exudados duros a menos de 500 μm de la fovea para poder ser detectado por las fotografías.

En el estudio de Liesenfeld¹³⁰ se compararon los diagnósticos de edema macular realizados tomando dos fotografías de 50° no estereoscópicas frente a la exploración tradicional con lente de no contacto en lámpara de hendidura. Hay que señalar que en este trabajo, las imágenes se obtuvieron con midriasis farmacológica (tropicamida 1%). Mediante estas fotografías se pudieron diagnosticar correctamente 15 ojos con edema macular de los 24 que realmente mostraron esta patología en la exploración clínica, lo que supone un acierto diagnóstico del 62,5%.

Otro estudio realizado en pacientes diabéticos de Kuwait¹⁶⁸ también tuvo que definir el edema macular diabético en las fotografías por la presencia de exudados duros a menos de 500 μm de la fovea. En este estudio, basado en las fotografías obtenidas con la cámara Canon CF 60UV (30° y 60°) se concluyó que, aunque el nivel de concordancia entre la exploración con oftalmoscopia y la evaluación con fotografías del edema macular era positivo desde el punto de vista estadístico, esta relación era menos satisfactoria que la que se lograba para clasificar el grado de retinopatía diabética, alcanzado un índice kappa del 88%, y un valor de sensibilidad

del 90%. En este estudio, hay que resaltar que todas las imágenes que se obtuvieron se realizaron bajo midriasis farmacológica.

Como se puede ver por trabajos previos, resulta muy complicado poder detectar engrosamiento retiniano aislado en fotografías no estereoscópicas, obligando a diagnosticar el edema macular por la presencia de signos indirectos a nivel macular. Utilizar cámaras funduscópicas no midriáticas en el diagnóstico precoz del edema macular diabético va a implicar infradiagnosticar a aquellos pacientes que no tengan una serie de características morfológicas en el fondo de ojo, siendo muy difícil detectar pacientes con edemas maculares moderados o quísticos. Sin embargo, se desprende de nuestros datos que el OCT es extremadamente sensible para este tipo de pacientes. Los OCT no dependen de las características morfológicas del edema macular ni de la presencia de signos indirectos para su diagnóstico. Además, se puede observar que, sin necesidad de dilatar la pupila, el Cirrus HD y el Spectralis alcanzaron valores de sensibilidad para el edema macular ligeramente superiores a los obtenidos en trabajos con imágenes funduscópicas.

Los métodos de diagnóstico precoz deben incluir pruebas que tengan una alta sensibilidad para poder detectar a todos los sujetos explorados que padezcan la enfermedad. Las pruebas diagnósticas que son muy sensibles son especialmente adecuadas en aquellos casos en los que el no diagnosticar la enfermedad puede resultar fatal para los pacientes, como ocurre con enfermedades graves pero tratables por ejemplo, enfermedades oncológicas y enfermedades infecciosas. Las pruebas de cribado con alta sensibilidad también son adecuadas cuando están referidas a enfermedades en las que catalogar al paciente como enfermo sin serlo (falso positivo), no produce serios trastornos psicológicos o económicos en el paciente.

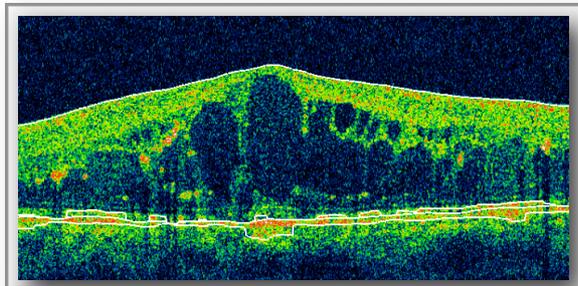
En nuestro trabajo se puede observar cómo los 3 sistemas de OCT no midriático, especialmente el Cirrus HD y el Spectralis, muestran un índice de sensibilidad muy elevado, lo cual permitiría utilizar estos instrumentos como herramientas para el diagnóstico precoz del edema macular diabético.

En cuanto a la especificidad, para un punto de corte de 270 μm , hemos obtenido valores inferiores a los de la sensibilidad, sobre todo en el OCT Spectralis, con un 60,6%. Los otros dos sistemas de OCT (Cirrus HD y Topcon 3D), se comportaron de una forma similar para este índice, con unos valores de especificidad en torno al 75%. Cuando se comparan nuestros resultados con los estudios realizados con Stratus OCT, se observa que para una prevalencia de enfermedad similar (en torno al 50% de enfermedad), el dato de especificidad obtenido para el OCT en ojos con midriasis es del 76,6%, no variando mucho con respecto a los datos obtenidos en nuestro estudio.¹⁴⁹

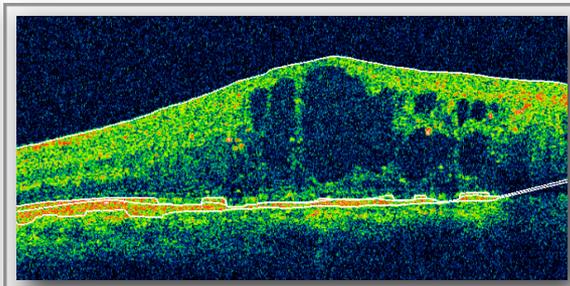
El bajo valor de especificidad encontrado para el Spectralis no midriático indica que seleccionar un punto de corte de 270 μm no ofrece el mejor rendimiento diagnóstico para este tipo de OCT. Los OCT de dominio espectral incluidos en esta tesis miden distintos valores de espesor retiniano a nivel foveal cuando son utilizados sin midriasis (Mediana Topcon 3D: 264,5, Cirrus HD: 287,5, Spectralis: 302) y con midriasis (Mediana Topcon 3D: 258,5, Cirrus HD: 287,5, Spectralis: 298,5), siendo las diferencias estadísticamente significativas entre los tres aparatos ($p=0,00$). De este modo, podemos afirmar que las medidas de espesor retiniano obtenidas por estos aparatos no son intercambiables entre sí. Esto implica que el punto de corte en el que cada OCT va a conseguir el mejor rendimiento diagnóstico de sensibilidad y especificidad va a ser diferente. El mayor rendimiento de sensibilidad/especificidad para el Spectralis se obtiene con un punto de corte de 292 μm (sensibilidad 97,3%/especificidad 78,7%) o de 299 μm (sensibilidad 91,8%, especificidad 84,8%). Para el Cirrus HD el punto de mayor rendimiento diagnóstico se consigue para un espesor de 284 μm (sensibilidad 91,8%, especificidad 87,8%) o de 287 μm (sensibilidad 89,19%, especificidad 90,91%). En el caso de Topcon 3D, el punto de corte que muestra mejor rendimiento es 265 μm (sensibilidad 84,85%, especificidad 75,86%).

La distinta resolución de cada tipo de OCT y el distinto algoritmo de segmentación explican que las mediciones de espesor obtenidas con distintos OCT no sean intercambiables, considerándose que a mayor resolución se obtienen mayores valores de espesor retiniano.¹⁵¹ Esto explicaría cómo no puede ser

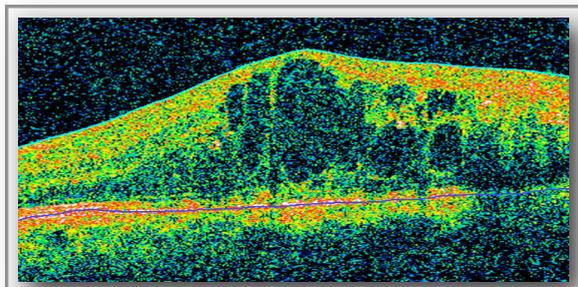
utilizado un mismo punto de corte para distintos OCT y el hallazgo de una especificidad tan baja en el Spectralis producida por un incremento en los falsos positivos.



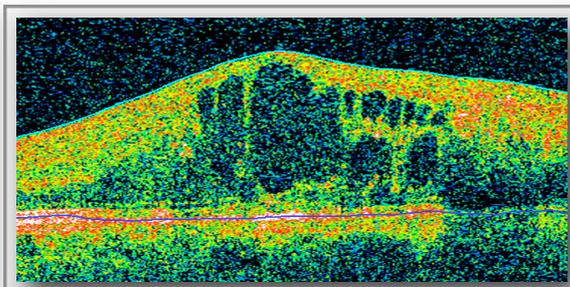
Topcon 3D sin dilatación



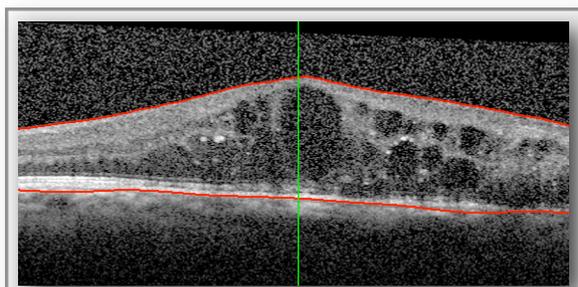
Topcon 3D con midriasis



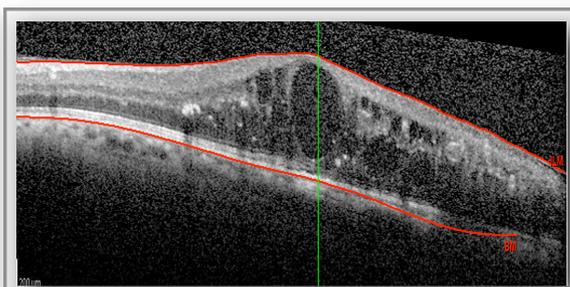
Cirrus HD sin dilatación



Cirrus HD con midriasis



Spectralis sin dilatación



Spectralis con midriasis

Figura 67: Ejemplo de validez diagnóstica de los OCT no midriáticos en la detección del edema macular diabético.

Una vez mostrado que el OCT sin dilatación es un instrumento válido para el diagnóstico del edema macular diabético se plantea la siguiente cuestión: ¿qué ocurre con los pacientes en los que no coincide el diagnóstico realizado mediante OCT y biomicroscopía?

Los casos en los que ha habido desacuerdo entre los distintos OCT y la exploración clínica fueron revaluados para intentar identificar posibles causas de desacuerdo entre ambas exploraciones.

Al realizar el análisis de los datos, se puso de manifiesto que los casos que fueron diagnosticados de edema macular por el OCT y además se evidenció clínicamente la existencia de este edema presentaron mayor grosor retiniano comparado con los casos en los que no se evidenció edema macular clínicamente, siendo las diferencias estadísticamente significativas para los tres aparatos de OCT.

El desacuerdo podría ser explicado por el efecto de un fenómeno umbral en el que edemas maculares leves o moderados (entre 250-350 μm) que producen poco engrosamiento retiniano, no son detectados por el ojo humano en la exploración con lámpara de hendidura y sin embargo son considerados como patológicos por el aparato. Se deduce de nuestros datos que la media del grosor retiniano de los pacientes diagnosticados de maculopatía diabética por OCT en los que no se evidenció patología por biomicroscopía se encuentra en esta horquilla umbral (Topcon 3D: $285,42 \pm 9,34$; Cirrus HD: $289,85 \pm 18,37$; Spectralis: $307,38 \pm 43,16$). En cambio, la media de grosor retiniano en los pacientes diagnosticados de edema macular por OCT y también por biomicroscopía fue muy superior a los valores anteriores (Topcon 3D: $441,56 \pm 135,28$; Cirrus HD: $417,22 \pm 153,75$; Spectralis: $422,88 \pm 155,96$). Se desprende de este análisis que el mayor desacuerdo entre OCT y biomicroscopía ocurre con valores bajos de engrosamiento macular, lo cual sugiere que el OCT es capaz de diagnosticar edemas maculares que no pueden ser detectados por el ojo humano, reduciendo la especificidad en nuestro trabajo.

Este hecho ya había sido puesto de manifiesto en un trabajo previo de Schauning, demostrando que al realizar estudios de validez de OCT para el diagnóstico del edema macular diabético en pacientes con engrosamiento retiniano

moderado, se producía una caída en el índice de especificidad por un incremento notable en el número de falsos positivos.¹⁶⁹

El diagnóstico del edema macular diabético con lente de contacto o no contacto en lámpara de hendidura es un proceso complejo psicomotor que depende de múltiples factores como son:¹⁴⁶

- nivel de habilidad y experiencia del observador.
- colaboración del paciente.
- grado de dilatación pupilar.
- opacidad de medios del ojo estudiado.
- tipo y extensión del edema macular.

El desacuerdo entre los sistemas de OCT y la exploración clínica parece ocurrir fundamentalmente para edemas leves y moderados en los que el engrosamiento retiniano pasa desapercibido para el observador. Shahidi y colaboradores¹⁷⁰ demostraron utilizando un OCT que la biomicroscopía con lámpara de hendidura era incapaz de detectar edema retiniano cuando el grosor era de media 1,5 veces el normal. En otro trabajo realizado por Yasukawa¹⁷¹ se comunicó que el OCT mostraba engrosamiento retiniano en el 31% de los ojos que aparecían como normales en la exploración con lámpara de hendidura con lente de no contacto y en el 100% de los casos en los que se observó engrosamiento en la biomicroscopía. En el trabajo de este autor se demostró que la exploración mediante el OCT era más sensible para el diagnóstico del edema macular con leve engrosamiento retiniano que la exploración con lámpara de hendidura.

Brown¹⁴⁶ realizó un trabajo comparando el Stratus OCT y la biomicroscopía con lámpara de hendidura para la detección del edema macular diabético. Este autor encontró una gran concordancia en los diagnósticos realizados con ambas pruebas cuando el espesor retiniano medido por OCT era inferior a 200 μm o cuando el grosor estaba incrementado por encima de las 300 μm . Para los espesores retinianos comprendidos entre las 201 y 300 μm , existía un pobre acuerdo entre ambas pruebas diagnósticas. El autor propone en su trabajo la

definición de *edema foveal subclínico* como el engrosamiento macular a nivel foveal aproximadamente del 50% del grosor normal (201-300 μm) objetivable por métodos de imagen y que no es detectado por biomicroscopía con lente de contacto.

Estos estudios concuerdan con nuestros resultados, mostrando que la percepción del edema macular diabético por el ojo humano es inferior a la alcanzada por métodos tomográficos; esto explicaría que la elevada tasa de falsos positivos que encontramos con el OCT, en realidad es una falta de precisión diagnóstica de la biomicroscopía para edemas maculares leves y moderados (250-350 μm).

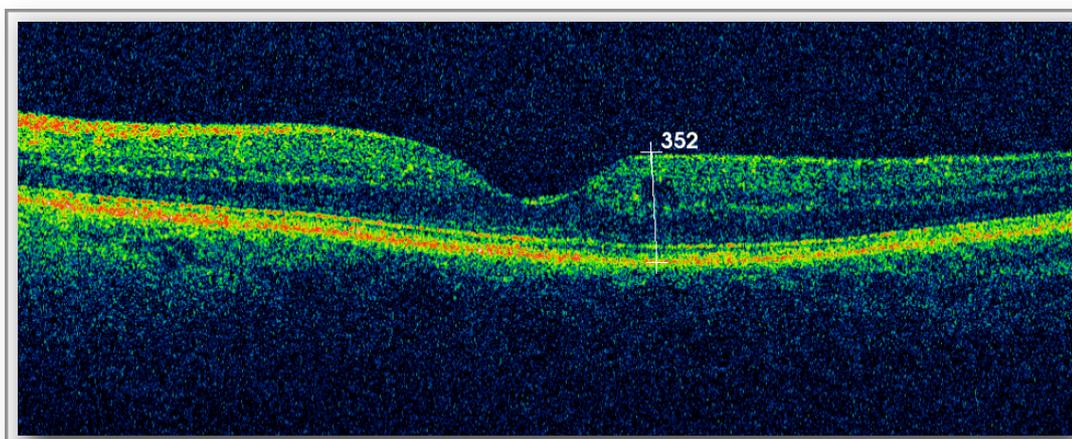


Figura 68: Microquiste intrarretiniano no detectado por biomicroscopía causante de engrosamiento retiniano yuxtafoveal.

En nuestro trabajo hemos analizado la capacidad de los nuevos tomógrafos espectrales de rastrear toda la mácula para conocer si aumentar la zona de exploración mejora el rendimiento diagnóstico del aparato. En la tabla 44 podemos observar como al aumentar el área de análisis se produce un incremento leve de la sensibilidad para el Topcon 3D y el Cirrus HD, tanto al dilatar como sin dilatación pupilar. En cambio, en los tres aparatos con y sin midriasis se detectó una caída de la especificidad al aumentar el área de estudio. Esta caída fue más evidente en el caso de Spectralis no midriático, reduciéndose la especificidad a un valor del

30,3%. Este descenso de la especificidad se podría explicar por un incremento de los falsos positivos en el diagnóstico del edema macular diabético por OCT respecto a la biomicroscopía (tabla 45) al aumentar la zona de exploración.

	Sensibilidad sólo fóvea	Sensibilidad toda la mácula	Especificidad sólo fóvea	Especificidad toda la mácula
Topcon 3D sin midriasis	75,8%	78,8% ↑	75,9%	69% ↓
Topcon 3D con midriasis	68,6%	74,3% ↑	76,7%	70% ↓
Cirrus HD sin midriasis	94,6%	97,3% ↑	78,8%	72,7% ↓
Cirrus HD con midriasis	89,2%	91,9% ↑	78,8%	75,8% ↓
Spectralis sin midriasis	97,3%	89,2% ↓	60,6%	30,3% ↓
Spectralis con midriasis	91,9%	91,9% =	72,7%	51,5% ↓

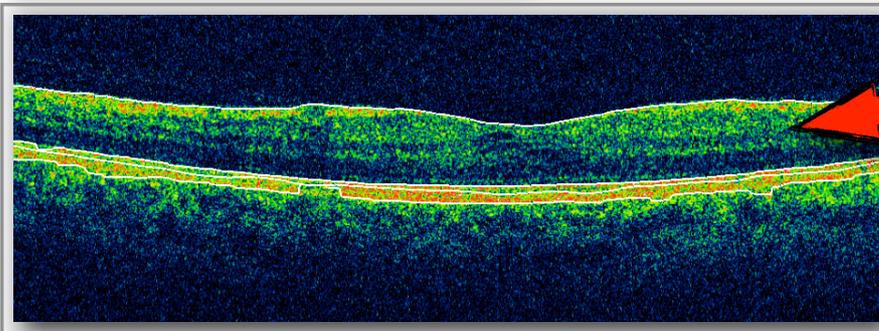
Tabla 44: Comparación de los valores de sensibilidad y especificidad de los tres sistemas de OCT, considerando los valores foveales y todo el área macular.

	Falsos positivos sólo fóvea	Falsos positivos toda la mácula
Topcon 3D sin midriasis	11,29%	14,51% ↑
Topcon 3D con midriasis	10,76%	13,84% ↑
Cirrus HD sin midriasis	10,00%	12,85% ↑
Cirrus HD con midriasis	10,00%	11,42% ↑
Spectralis sin midriasis	18,57%	32,85% ↑
Spectralis con midriasis	12,85%	22,85% ↑

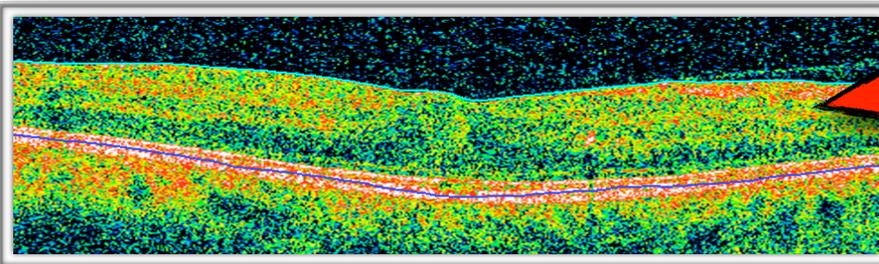
Tabla 45: Porcentaje de falsos positivos de cada sistema de OCT, considerando los valores foveales y todo el área macular con respecto a la biomicroscopía.



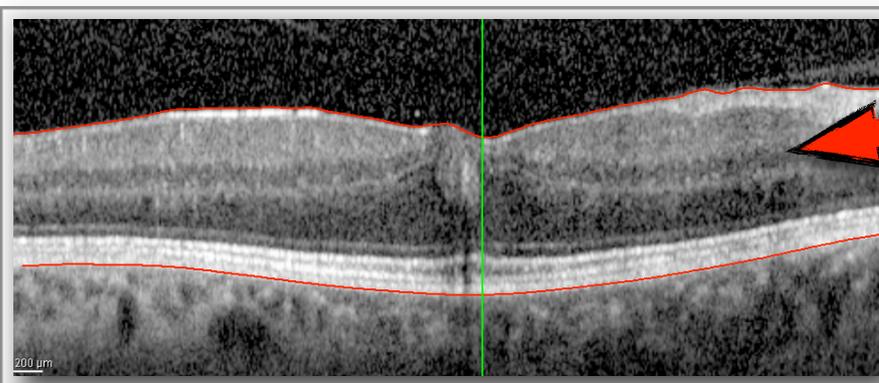
Figura 69: Ejemplo que muestra el desacuerdo entre biomicroscopía y OCT. En la exploración fundoscópica no se aprecia el edema macular, mientras que los tres OCT detectan un edema macular moderado (288-323-318 micras). Además el Cirrus HD y el Spectralis mostraron la presencia de una membrana epirretiniana.



Espesor foveal
288 μm



Espesor foveal
323 μm



Espesor foveal
318 μm

(ii) El problema de un único punto de corte

Un dato importante que debe tenerse en cuenta es el hecho de que elegir un punto de corte para definir enfermedad implica obtener unos determinados valores de sensibilidad y especificidad, que pueden ser modificados variando este punto.

Por tanto, se deduce que una de las limitaciones del enfoque hasta ahora expuesto, desde un punto de vista dicotómico, es que nuestros resultados están condicionados por los valores de corte predeterminados al inicio del estudio, por lo que es necesario ampliar nuestro análisis estadístico para conocer la validez diagnóstica de los OCT con otros puntos de corte. Además, los tres OCT no ofrecen mediciones intercambiables del espesor retiniano, por lo que utilizar un punto de corte común para los tres aparatos es una fuente de error.

De este modo, resulta muy interesante calcular las curvas ROC de cada OCT en el diagnóstico del edema macular. El área bajo la curva ROC estima la capacidad que tiene una prueba diagnóstica de distinguir o discriminar entre enfermos y no enfermos. Si el área bajo la curva valiese 1 (100%) la prueba sería perfecta, ya que clasificaría al 100% de los enfermos como enfermos y al 100% de los exentos de enfermedad como exentos. En cambio, si el área bajo la curva ROC valiese 0,5 (50%) existiría la misma probabilidad de clasificar a un enfermo como sano que como enfermo, por lo tanto, la prueba sería inútil, ya que no reduciría en nada el grado de incertidumbre previo acerca de si el paciente tiene o no la enfermedad. Un área bajo la curva de 0,5 equivale a no discriminar, se interpreta como una prueba no informativa. Un área menor que 0,5 requiere invertir los criterios de diagnóstico: considerar los negativos como positivos y viceversa.

Los tres sistemas de tomografía espectral se comportaron de forma muy similar al usarlos tanto sin dilatación pupilar como con midriasis farmacológica. El área bajo la curva en cada sistema de OCT obtuvo un valor muy parecido al estudiar a los pacientes con y sin dilatación pupilar y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en su capacidad de diagnóstico. En general, se considera que valores de AUC comprendidos entre 0,50-0,70 representan una baja exactitud diagnóstica, mientras que valores de AUC por encima de 0,90 sugieren

gran exactitud. El Topcon 3D fue el aparato que presentó un menor valor de AUC tanto al utilizarlo en ojos sin dilatación pupilar como tras la midriasis farmacológica (0,87 y 0,86 respectivamente). Esto concuerda con los datos de validez previamente señalados, que mostraban a este instrumento como el OCT de menor rendimiento diagnóstico. Los otros dos sistemas de OCT presentan valores de AUC superiores al 0,90, siendo el Cirrus HD el instrumento con más exactitud diagnóstica de los tres tomógrafos (AUC: 0,94). Si eligiésemos al azar dos pacientes diabéticos, uno con edema macular y otro sin edema macular, el Cirrus HD sin necesidad de dilatar la pupila tendría una probabilidad de un 94% de clasificar correctamente a los dos.

Nuestros datos del área bajo la curva coinciden con los valores publicados por Sánchez-Tocino¹⁴⁹, la cual utilizando un OCT de dominio temporal (Stratus, Zeiss) para la detección del edema macular diabético, obtuvo un valor del área bajo la curva de 0,94. En este trabajo se estudió el rendimiento diagnóstico de medir el espesor retiniano incluyendo en el análisis el resto de zonas maculares, concluyéndose que no mejoraban la capacidad predictiva de la zona foveal central.

Una de las novedades de esta tesis es incluir una comparación estadística entre las curvas ROC y AUC de tres sistemas de OCT. Hasta la fecha, no existe en la literatura ningún trabajo publicado que haya comparado la capacidad diagnóstica de estos tres sistemas de tomografía para el edema macular diabético, ni en ojos dilatados ni en ojos sin dilatación pupilar.

Al estudiar pacientes bajo midriasis farmacológica, el OCT que presentó una mayor exactitud diagnóstica fue el Spectralis (AUC:0,94), siendo el peor el Topcon 3D (AUC:0,86). Estas diferencias en capacidad diagnóstica serían justificables por la mayor resolución de imagen obtenida con este aparato (3,5 μm vs 6 μm) y por la mayor velocidad de adquisición de las imágenes (40.000 imágenes por segundo vs 18.000 imágenes por segundo). De hecho, el OCT que tuvo peores valores de AUC fue el OCT que tiene menor resolución de imagen y menor velocidad de adquisición de las mismas. Sin embargo, a pesar de este mayor valor de AUC, no se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas en la exactitud diagnóstica del Spectralis frente al Topcon 3D. No obstante, el valor de p obtenido en el contraste de hipótesis fue de 0,08, muy próximo al nivel de significación, por lo que podemos

pensar que con un mayor número de pacientes observados, probablemente se alcanzaría significación estadística. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la exactitud diagnóstica entre el Cirrus HD y el Spectralis.

Si tuviéramos que elegir el mejor aparato de tomografía espectral para el diagnóstico del edema macular diabético bajo dilatación pupilar, no tenemos evidencias estadísticas que nos permitan decantarnos por uno u otro aparato.

Si estudiamos pacientes sin dilatación pupilar, ya se ha comentado que el OCT que mostró mayor exactitud diagnóstica fue el Cirrus HD (AUC: 0,94), siendo otra vez el peor el Topcon 3D (AUC: 0,87). En este caso, al realizar el contraste de hipótesis sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el AUC obtenida con el Cirrus HD y el Topcon 3D, indicando que realmente el Cirrus HD tiene una mayor exactitud diagnóstica que el Topcon 3D para el diagnóstico del edema macular diabético en ojos sin dilatación pupilar. No fue posible demostrar diferencias estadísticamente significativas entre el Spectralis y el Cirrus HD ni entre el Spectralis y el Topcon 3D.

Los tres sistemas de OCT tienen distinta resolución en la obtención de imágenes y distintos algoritmos informáticos de segmentación para poder construir los mapas de grosores retinianos por lo que una limitación de nuestro estudio sería la de considerar un mismo punto de corte para los tres aparatos. Estudios previos en la literatura han mostrado como existen diferencias de unas 20 micras al medir el espesor retiniano con OCT de diferente resolución.¹¹¹

En nuestro trabajo, mediante el análisis de las curvas ROC se ha estudiado la capacidad diagnóstica de cada aparato para distintos puntos de corte, eliminándose el error inducido por la elección de un punto común. De los tres OCT, el Cirrus HD fue el instrumento que consiguió clasificar correctamente a un mayor porcentaje de pacientes (90%), seguido del Spectralis (88,57%) y del Topcon 3D (85,48%). Si se examinan los puntos de corte en los que cada aparato muestra una mayor precisión diagnóstica se observa como el Cirrus HD lo consigue para un punto de corte entre 280-289 μm , el Spectralis entre 292-299 μm y el Topcon 3D a 303 μm . Se deduce de estos resultados que los tres sistemas de OCT no pueden

tener un punto de corte común para definir enfermedad macular diabética, ya que al tener distinta resolución y distinto algoritmo de medición varían los valores de espesor retiniano.

Existe un trabajo previo de Forooghian¹¹¹ que compara las mediciones realizadas con un tomógrafo de dominio temporal (Stratus OCT) y un tomógrafo de dominio espectral (Cirrus HD) en pacientes con edema macular diabético. En esta publicación se demostró que ambos sistemas de tomografía eran válidos para la medición de edema macular diabético en la práctica clínica, si bien los datos generados por uno u otro sistema no eran intercambiables entre sí, ya que el límite de acuerdo al 95% entre estos dos sistemas podía ser tan grande como 168 μm . Un reciente artículo ha comparado seis modelos de tomografía espectral en las mediciones de espesor macular obtenidas en individuos sanos,¹⁷² demostrando que los distintos sistemas de OCT no son intercambiables en sus mediciones entre sí. La principal causa de desacuerdo entre los distintos sistemas de tomografía según estos autores se debe a los distintos algoritmos de segmentación de la retina. De este modo, el Cirrus HD y el Spectralis incluyen en las mediciones de espesor retiniano el epitelio pigmentario de la retina y el resto de los OCT espectrales no.

Estas diferencias entre OCT deben tenerse presentes cuando se diseñen nuevos estudios basados en datos obtenidos en aparatos de tomografía óptica, ya que en función del instrumento empleado, se deberán considerar unos criterios de enfermedad diferentes.

(iii) Validez externa del OCT no midriático

Los conceptos de sensibilidad y especificidad permiten conocer la validez interna de una prueba diagnóstica. La validez interna implica que las condiciones en las que se estudian estos índices deben ser estables, uniformes e idénticas para poder comparar métodos diagnósticos entre sí. Esto en la práctica clínica diaria es prácticamente imposible, y se pone de manifiesto al observar la gran variabilidad en los resultados de los estudios al analizar una nueva técnica diagnóstica.

Muchas son las variables que pueden justificar la heterogeneidad, destacando sobre todo las características de la medición y las características de la muestra sobre la que se realiza el análisis. Además, tanto la sensibilidad como la especificidad proporcionan información acerca de la probabilidad de obtener un resultado concreto (positivo o negativo) conforme a la verdadera condición del enfermo con respecto a la enfermedad. En la vida real, cuando a un paciente se le realiza una prueba diagnóstica, el médico carece de información acerca de su verdadero diagnóstico, planteándose la cuestión en sentido inverso: ¿cuál es la probabilidad de que el paciente tenga edema macular si obtengo un resultado positivo con el OCT? o viceversa.

Es necesario, por tanto, completar el análisis de estos aparatos con índices que respondan estas preguntas. Para ello, hemos calculado los parámetros de validez externa de estas pruebas diagnósticas: valores predictivos positivos-negativos y las razones de probabilidades diagnósticas positivas-negativas.

El valor predictivo positivo (VPP) se define como la probabilidad que tiene una prueba diagnóstica de detectar pacientes enfermos cuando arroja un resultado positivo. En la práctica diaria, es el parámetro que se pretende que tenga un valor más elevado. Cuando una prueba tiene un VPP del 100%, implica que siempre que esa prueba muestre un resultado positivo el paciente tendrá enfermedad y no existirán falsos positivos. Un VPP del 100% en una prueba diagnóstica equivaldría a una prueba patognomónica de enfermedad. El valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad de una prueba diagnóstica de detectar sanos cuando se obtiene un resultado negativo. Una característica de ambos parámetros es que dependen

directamente de la prevalencia de la enfermedad estudiada. Cuando se analiza una muestra de pacientes, si se produce un incremento en la prevalencia de enfermedad se produce también un aumento en el VPP y una bajada en el VPN. Los cambios en el VPP son muy bruscos cuando se estudian muestras con prevalencias de enfermedad inferiores al 50%, repercutiendo en menor grado en el VPN.

	VPP sólo fovea	VPP toda la mácula	VPN sólo fovea	VPN toda la mácula
Topcon 3D sin midriasis	78,1%	74,3% ↓	67,6%	74,1% ↑
Topcon 3D con midriasis	77,4%	74,3% ↓	73,3%	70,0% ↓
Cirrus HD sin midriasis	83,3%	80,0% ↓	92,9%	96,0% ↑
Cirrus HD con midriasis	82,5%	81,0% ↓	86,7%	89,3% ↑
Spectralis sin midriasis	73,5%	58,9% ↓	95,2%	71,4% ↓
Spectralis con midriasis	79,1%	68,0% ↓	88,9%	85,0% ↓

Tabla 46: Comparación de los valores predictivos positivos y negativos de los tres sistemas de OCT, considerando los valores foveales y todo el área macular.

En nuestro trabajo, se comprueba que el Cirrus HD y el Spectralis son dos buenos instrumentos para descartar enfermedad, ya que la probabilidad de que un paciente no tenga edema macular es superior al 90% cuando estos dos sistemas de OCT informan la prueba como negativa.

Ya se ha comentado que una de las principales ventajas de estos nuevos sistemas de tomografía es que permiten rastrear todo el área macular sin necesidad de interpolar datos entre las mediciones. En ocasiones, puede ocurrir que el edema macular esté localizado fuera de la zona foveal, por lo que sistemas de exploración que únicamente estudien esta zona van a fallar en detectar enfermedad. En nuestro trabajo se ha aprovechado esta característica para estudiar si se produce un aumento del poder discriminativo de estos aparatos al considerar todo el área macular.

Los únicos OCT que mostraron una mejora en la capacidad discriminativa para descartar enfermedad al utilizar todo el área macular fueron el Cirrus HD y el Topcon 3D sin dilatación, donde se incrementaron hasta un 96%, 89,3% y 74,1% respectivamente, las probabilidades de que un individuo estuviera sano si el OCT mostraba un resultado negativo. En el caso de Topcon 3D midriático y en el Spectralis empeoró esta capacidad, reduciéndose los valores predictivos negativos.

En los tres instrumentos con y sin midriasis se produjo una caída de los valores predictivos positivos al utilizar toda la región macular en comparación con los resultados obtenidos considerando sólo la zona foveal. Con estos resultados se comprueba que ampliar el estudio a más áreas maculares no parece mejorar la capacidad de diagnóstico obtenida al considerar sólo el área foveal central. Este hallazgo ya fue puesto de manifiesto por otros autores,^{140,149} determinando que la inclusión de la zona superior, inferior, temporal y nasal no mejoraba la predicción diagnóstica obtenida sólo con la zona foveal.

Para completar el estudio de validez externa se ha trabajado también con *razones de verosimilitudes positivas y negativas* (RV+ y RV-), que resumen el significado de la sensibilidad y de la especificidad. Las razones de verosimilitud se basan en el concepto de *odds* o ventaja y se les considera como los mejores parámetros para decidir cuándo realizar una prueba diagnóstica. La RV+ relaciona la ventaja preprueba de diagnosticar la enfermedad con la ventaja postprueba de obtener un resultado positivo. Cuanto mayor sea la RV+ por encima de la unidad, mayor es la contribución de un resultado positivo en el diagnóstico de la enfermedad. Para interpretar la razón de verosimilitudes positiva se propone la siguiente escala:

- >10 excelente
- 5-10 buena
- 2-5 regular
- 1-2 deficiente

En cuanto a la razón de verosimilitudes negativa (RV-) se define como el cociente del complementario de la sensibilidad entre la especificidad. Según este

concepto y aplicando el teorema de Bayes, la RV- es la conexión entre la ventaja preprueba de enfermedad y el inverso de la ventaja postprueba del resultado negativo. Para interpretar la RV-, se considera que una prueba diagnóstica es muy útil para descartar enfermedad cuando presenta un índice de RV- inferior a 0,1.

	RV+ sólo fovea	RV+ toda la mácula	RV- sólo fovea	RV- toda la mácula
Topcon 3D sin midriasis	3,14	2,54 ↓	0,32	0,31 ↓
Topcon 3D con midriasis	2,94	2,48 ↓	0,41	0,37 ↓
Cirrus HD sin midriasis	4,46	3,57 ↓	0,07	0,04 ↓
Cirrus HD con midriasis	4,20	3,79 ↓	0,14	0,11 ↓
Spectralis sin midriasis	2,47	1,28 ↓	0,04	0,36 ↑
Spectralis con midriasis	3,37	1,90 ↓	0,11	0,16 ↑

Tabla 47: Comparación de las razones de verosimilitudes diagnósticas positivas y negativas de los tres sistemas de OCT, considerando los valores foveales y todo el área macular.

En general, se considera que una buena prueba de diagnóstico precoz es aquella que tiene una gran capacidad de detectar enfermedad en la población. Desde el punto de vista de las razones de verosimilitud, se define un buen test diagnóstico como aquel que presenta una RV+ superior a 10 o una RV- inferior a 0,1. Con nuestros datos podemos afirmar que el Cirrus HD no midriático y el Spectralis no midriático son instrumentos excelentes para poder descartar el edema macular diabético en nuestra muestra, por lo que podrían ser utilizados como posibles herramientas de screening y diagnóstico precoz en la población general, ya que presentan razones de verosimilitud negativas inferiores a 0,1.

Además, respecto al tamaño del área explorada, se observó una caída de las razones de verosimilitud positiva en los tres sistemas de OCT independientemente de la dilatación pupilar. Para el Topcon 3D y para el Cirrus HD con y sin dilatación pupilar se detectó que aumentar el área de exploración mejoraba ligeramente la razón de verosimilitudes negativas.

En nuestro trabajo se aprecia que el comportamiento de estos OCT desde el punto de vista de las RV- fue superior al utilizarlos sin dilatación pupilar. De hecho, el valor de las razones de verosimilitud negativas al explorar ojos con midriasis empeoraba al doble de lo obtenido al no dilatar la pupila. Ante este hecho surge la siguiente pregunta: **¿existen realmente diferencias en la precisión diagnóstica de estos OCT al usarlos sin midriasis?** La pregunta es difícil de responder, ya que estos resultados pueden ser debidos simplemente a la variabilidad interna del aparato al realizar las mediciones, y que no existan diferencias reales entre ambas formas de exploración. Errores en la medición del espesor macular entre sesiones producidos por la variabilidad intrínseca de la prueba podrían explicar las diferencias existentes en estos parámetros de validez antes y después de la dilatación. Cambios de espesor de escasas micras entre mediciones podrían inducir que un paciente fuera clasificado como enfermo por el OCT no midriático y como sano por el OCT midriático y viceversa. Para evitar estos sesgos inducidos por la variabilidad intrínseca de la prueba se ha de completar el análisis de validez con un estudio de concordancia entre métodos diagnósticos, ya que ésta no sólo tiene en cuenta la precisión de las mediciones sino que también incluye la fiabilidad de las mismas.

(b) OCT con midriasis como *gold standard*

La gran sensibilidad del OCT para el diagnóstico del edema macular ha convertido a este instrumento en los últimos años en una herramienta básica para la exploración de la mácula, al diagnosticar incluso el edema macular foveal subclínico que no se detecta por lámpara de hendidura.

Recientemente se han puesto en marcha estudios clínicos en pacientes diabéticos que tienen como *gold standard* variables obtenidas en la exploración con OCT, como es el Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net). Por ello, en la realización de esta tesis, se ha comparado el diagnóstico de edema macular realizado con OCT no midriático frente al realizado con el OCT con dilatación pupilar.

En nuestra tesis se pretende estudiar el papel de los OCT de dominio espectral sin midriasis como hipotéticos aparatos de diagnóstico precoz del edema macular en pacientes diabéticos, por lo que un aspecto que resulta necesario conocer es si no dilatar la pupila influye en las medidas de grosor retiniano, tanto a nivel foveal como en el resto de área macular. Se podría especular que las medidas obtenidas sin midriasis por los OCT pudieran ser inexactas por exceso o por defecto.

En ninguno de los tres sistemas de OCT se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el grosor retiniano foveal medido antes y después de la midriasis (Topcon 3D: 264,5 vs 258,5, $p=0,07$; Cirrus HD: 287,5 vs 287,5, $p=0,92$; Spectralis: 302 vs 298,5, $p=0,98$). Para ello se ha realizado un contraste de hipótesis mediante un test Wilcoxon para muestras pareadas comparando el espesor retiniano medido antes y después de la dilatación pupilar en el área central foveal, no pudiendo rechazar la hipótesis nula en ninguno de los tres sistemas tomográficos.

Estudios previos realizados con Stratus OCT han mostrado que la dilatación pupilar mejoraba la medición realizada con este aparato, tanto para el estudio de la cabeza del nervio óptico¹³⁴ como para el estudio de la capa de fibras nerviosas.¹³³ Con estos trabajos se puso de manifiesto que la midriasis farmacológica mejoraba

la calidad de las imágenes obtenidas con el OCT de dominio temporal e incrementaba los valores del grosor de la capa de fibras nerviosas en pacientes diagnosticados de glaucoma, por lo que se recomendaba realizar las exploraciones de tomografía óptica bajo dilatación. Sin embargo, al estudiar la mácula, el estudio de Paunescu demostró que la dilatación pupilar farmacológica no influía en las mediciones de espesor retiniano realizadas con el Stratus OCT. Las diferencias encontradas antes y después de la dilatación fueron de 2 μm para todas las regiones de la mácula, excepto para el sector central que fue de 4 μm . Sin embargo, este trabajo se limitó a estudiar un número de ojos escaso ($n=10$) sin patología ocular y de edad joven ($30,5 \pm 7,4$), por lo que sus resultados probablemente no puedan extrapolarse a poblaciones de pacientes con enfermedad y con edades más avanzadas, como es nuestro estudio.

En cuanto a los nuevos sistemas de tomografía de dominio espectral, ni en nuestros resultados ni en otros estudios¹³⁵ se observa que la dilatación pupilar tenga tanta influencia en las mediciones realizadas.

Un reciente trabajo¹³⁵ en el que se estudió la medición de la capa de fibras y el espesor macular en pacientes con glaucoma antes y después de dilatación pupilar ha demostrado que la dilatación pupilar no influye en la medición de estos parámetros cuando se utiliza un OCT de dominio espectral. En esta publicación se realizó un estudio estadístico similar al nuestro, mediante un contraste de hipótesis para muestras pareadas entre los espesores medidos en micras obtenidos antes y después de la dilatación pupilar, no pudiéndose descartar la hipótesis de igualdad entre ambas mediciones en la mayor parte de las zonas examinadas. Este estudio, también expuso que la dilatación pupilar no era necesaria para conseguir mediciones reproducibles de la capa de fibras nerviosas y del complejo ganglionar. Nuestros resultados han sido similares al analizar el espesor retiniano en una población de pacientes diabéticos.

A nivel foveal vemos que no hay diferencia entre dilatar la pupila o no, pero ¿es cierta esta afirmación para el resto de las zonas maculares? En el caso del Cirrus HD y el Spectralis no se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas en las mediciones de espesor retiniano para ninguna zona de la

mácula. En cambio, el Topcon 3D mostró dos zonas (nasal2 e inferior2) en las que sí se pudo rechazar la hipótesis nula de igualdad entre espesores. Las dos zonas afectadas son dos áreas extremas de la mácula en las que la interferencia ocasionada por el reborde pupilar parece dificultar la exploración tomográfica. El iris actuaría bloqueando o reduciendo la señal lumínica enviada o recibida por el OCT, de forma que la imagen creada por el aparato sería de baja calidad, no pudiendo establecer correctamente los límites anteriores y posteriores de la retina. El fallo en la segmentación retiniana podría inducir errores de medición por exceso o por defecto.

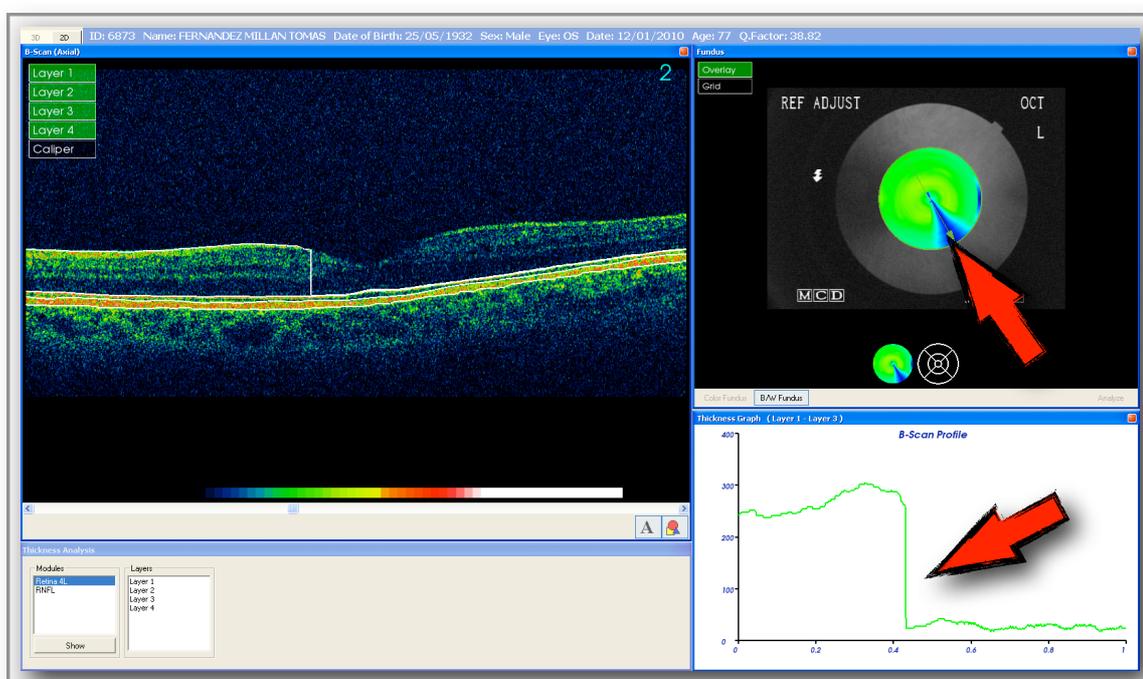


Figura 70: Fallo en la medición en la región inferior2 en el Topcon 3D, posiblemente por la interferencia inducida por el reborde pupilar.

El Cirrus HD tiene un control pupilar a la hora de obtener las imágenes, lo que podría explicar un mejor comportamiento a la hora de estudiar pacientes sin dilatación pupilar. En cambio, el Topcon 3D obtiene la imagen tomográfica basándose en la imagen obtenida mediante una cámara funduscópica no midriática, lo que podría determinar que, aunque la fóvea pueda ser escaneada con el

tomógrafo, el resto de las zonas periféricas de la mácula no puedan ser visualizadas correctamente.

En conclusión, la medición del espesor retiniano sin dilatación pupilar puede realizarse en todas las áreas maculares con los sistemas de tomografía Cirrus HD y Spectralis, mostrando una ligera superioridad frente al Topcon 3D.

Una vez demostrado que las mediciones realizadas sin dilatar la pupila son válidas y no difieren de forma estadísticamente significativa con las realizadas bajo dilatación pupilar, se puede estudiar la precisión diagnóstica del OCT no midriático para pacientes con edema macular diabético frente al OCT con midriasis.

Este estudio de validez del OCT espectral no midriático se ha realizado considerando inicialmente un análisis de tipo dicotómico, estableciendo un criterio común para los tres OCT a partir del cual se consideró el diagnóstico de edema macular diabético (270 μm). Sin embargo, nuestros resultados han sugerido que es una forma de análisis incompleta para este tipo de instrumentos, ya que los índices de validez interna y externa son muy susceptibles al valor del punto de corte elegido. Por este motivo, se ha completado este trabajo analizando la concordancia en las mediciones realizadas con los OCT antes y después de la dilatación pupilar, lo cual reduce la influencia del punto de corte.

Los índices de validez que se han obtenido en nuestro trabajo han resultado muy elevados para los tres sistemas de OCT espectral, con niveles de sensibilidad por encima del 90% para los tres instrumentos. En el caso del Spectralis se llega a alcanzar una sensibilidad del 100%, penalizándose esta gran sensibilidad con una reducción de la especificidad.

Actualmente no existe ninguna publicación en la literatura que haya realizado un estudio de validez del OCT no midriático para el diagnóstico del edema macular diabético, por lo que no se pueden contrastar nuestros datos con otros estudios. Sí se pueden comparar nuestros resultados con los obtenidos en otras publicaciones que utilizaron cámaras funduscópicas no midriáticas, como son el trabajo de Cavallerano¹²⁶ o Ahmed.¹⁶³ Ya se ha explicado que Cavallerano mostró una sensibilidad del 97% de las imágenes no midriáticas para el diagnóstico del edema

macular, cifras muy cercanas a las obtenidas con nuestros sistemas de OCT, incluso superadas por el Spectralis, que alcanzó una sensibilidad del 100%.

De la misma forma que se ha analizado la validez externa del OCT no midriático en el diagnóstico del edema macular diabético utilizando como referencia la biomicroscopía, se han calculado los mismos parámetros para este segundo *gold standard*.

	VPP	VPN
Topcon 3D sin midriasis	87,5%	93,3%
Cirrus HD sin midriasis	90,5%	92,9%
Spectralis sin midriasis	87,8%	100,0%

Tabla 48: Valores predictivos positivos y negativos para los tres sistemas de OCT, siendo el gold standard el OCT midriático.

	RV+	RV-
Topcon 3D sin midriasis	7,47	0,08
Cirrus HD sin midriasis	7,12	0,06
Spectralis sin midriasis	4,50	0,00

Tabla 49: Razón de verosimilitudes diagnósticas positiva y negativa para los tres sistemas de OCT, siendo el gold standard el OCT midriático.

En este caso se aprecia como los tres sistemas de OCT en comparación con sus homólogos con midriasis farmacológica presentan unos excelentes resultados de validez externa. Los tres sistemas de OCT tienen un valor de razones de verosimilitud negativas inferior a 0,10, lo cual indica que serían excelentes aparatos para descartar enfermedad macular en pacientes diabéticos. La probabilidad de que un individuo tenga realmente edema macular tras mostrarlo el OCT fue alrededor del 90% utilizando los tres sistemas de tomografía no midriática.

En conclusión, si el espesor macular medido con OCT tras la dilatación pupilar fuera la prueba de referencia para el diagnóstico del edema macular, los tres sistemas de tomografía utilizados sin midriasis farmacológica podrían ser empleados como pruebas de cribado diagnóstico para descartar enfermedad macular.

Para completar el análisis de validez de este aparato también se han calculado las curvas ROC para cada OCT no midriático con respecto a su versión bajo dilatación farmacológica. Los valores del área bajo la curva ROC con los tres sistemas de tomografía sin dilatación son muy altos, en torno a un valor de 0,95. Esto implica que si consideramos como criterio de edema macular diabético un grosor foveal mayor de 270 μm medido con un sistema de tomografía de forma convencional tras la midriasis farmacológica, el OCT no midriático clasificaría al 95% de los enfermos como enfermos y al 95% de los pacientes exentos de enfermedad como exentos.

En conclusión, el OCT no midriático para el diagnóstico del edema macular diabético en comparación con la tomografía óptica tradicional en midriasis presenta unos índices de validez interna muy elevados, con una gran sensibilidad y especificidad. Además, mediante el estudio de las curvas ROC, se deduce que es una prueba muy discriminativa para el diagnóstico de la maculopatía diabética, con unos valores del área bajo la curva próximos al 100%.

3. Estudio de concordancia del OCT no midriático

Las mediciones realizadas con un nuevo instrumento deben estudiarse para conocer si concuerdan con las realizadas con aparatos ya establecidos o considerados como *gold standard*. Se define **concordancia entre métodos de medición** como el estudio de la equivalencia entre los resultados obtenidos al utilizar un nuevo instrumento y los obtenidos por otros ya conocidos. La concordancia entre variables es de sumo interés en la práctica clínica habitual. Dicha concordancia puede alterarse no sólo por la variabilidad de los observadores, sino también por la variabilidad del instrumento de medida o por el propio proceso de medir si se realiza en momentos diferentes. El estudio de concordancia de un nuevo instrumento es un indicador del grado de fiabilidad de las mediciones en relación con otro instrumento ya validado para esa enfermedad. En la elaboración de esta tesis, la concordancia entre los tres OCT se ha medido mediante dos técnicas estadísticas: coeficiente de correlación intraclase y método de Bland y Altman.¹⁵⁴

El coeficiente de correlación intraclase ha sido interpretado con la escala propuesta por Landis y Koch.¹⁶⁰ Según esta clasificación, los tres sistemas de OCT mostraron un grado de acuerdo en sus mediciones antes y después de la dilatación pupilar de "casi perfecto" en todas las zonas maculares.

La concordancia entre cada OCT no midriático y su homólogo en midriasis detectó ligeras diferencias entre los tres instrumentos, mostrando el Topcon 3D un peor comportamiento. Este OCT presentó dos zonas (nasal1 y temporal2) con un coeficiente de correlación intraclase inferior a 0,90, mientras que los otros dos sistemas de OCT presentaron en todas las regiones maculares un valor superior a 0,90. El valor del coeficiente de correlación intraclase del Topcon 3D en la región foveal fue ligeramente inferior (0,96) a los otros dos sistemas tomográficos (0,98 el Cirrus HD y 0,97 el Spectralis).

Esta diferencia se podría justificar por la menor resolución axial de este tomógrafo y por la menor velocidad de adquisición de los escáneres, lo cual podría conducir a una mayor variabilidad intrasujetos, reduciéndose la precisión del

tomógrafo en la medición del espesor retiniano. Los pacientes con peor agudeza visual pueden ser más susceptibles a pérdidas de fijación que ocasionen errores de alineación ocular, reduciéndose la concordancia. La menor velocidad en la captura de las imágenes puede facilitar que pequeños movimientos oculares den lugar a errores de alineación, ocasionando variaciones en la medición del espesor retiniano para un mismo sujeto, de forma que lo que en una medición es considerado como temporal 1, en la siguiente medición puede ser considerado como temporal 2.

Si se estudia el coeficiente de correlación intraclase a nivel foveal de los pacientes con peor agudeza visual ($AV < 0,5$) se observa que es inferior al coeficiente de correlación intraclase de los pacientes con mejor agudeza visual ($AV \geq 0,5$). En el caso del Topcon 3D, este coeficiente se reduce de un 0,96 en los pacientes de mejor visión a un 0,83 en los pacientes con peor visión. En los otros dos sistemas de OCT esta reducción del coeficiente de correlación intraclase ocurre en menor cuantía (Cirrus HD de 0,97 a 0,95 y Spectralis de 0,97 a 0,93).

Los pacientes con mala fijación deberían ser explorados con sistemas de tomografía de alta velocidad de adquisición de imágenes para mejorar los resultados de concordancia entre las mediciones. La mayor velocidad de adquisición permitiría reducir los errores de alineamiento ocular durante la toma de imágenes, lo cual mejoraría la fiabilidad de las mediciones.

La concordancia entre OCT no midriático y midriático parece estar relacionada también con el grado de espesor retiniano a nivel macular. Los tres sistemas de OCT presentaron peores valores de coeficiente de correlación intraclase en los ojos con espesor macular superior a 350 μm que cuando se estudiaron ojos con grosores comprendidos entre las 200-350 μm . El Topcon 3D fue el OCT en el que más influencia tuvo el espesor macular, empeorando el coeficiente de correlación de 0,92 a 0,83.

Otro aspecto que podría explicar las diferencias encontradas en el análisis de la concordancia entre los tres sistemas de tomografía podría ser el tipo de protocolo utilizado para explorar la mácula. El Topcon 3D emplea un algoritmo de 128x512 líneas, frente al Cirrus que rastrea 512 líneas x 128 escáneres tipo A y frente al Spectralis que utiliza el protocolo *Fast macular* (25 líneas de alta resolución en los

20x15 grados centrales maculares). Estas diferencias en la medición macular pueden inducir la creación de mapas de grosor retiniano con distintos grados de interpolación de datos lo que puede influir en la precisión y repetibilidad de las medidas realizadas con cada tipo de OCT.

La segunda forma de abordar el estudio de la concordancia ha sido mediante la técnica de Bland y Altman,¹⁵⁴ calculando los límites de acuerdo entre OCT antes y después de la dilatación para cada una de las zonas de la mácula. De los tres instrumentos, el que muestra un mejor límite de acuerdo entre las dos mediciones para la región foveal es el Cirrus HD, con una diferencia máxima de 100,79 μm . El Spectralis mostró un comportamiento similar, con un límite de acuerdo al 95% de 109,85 μm , siendo el peor OCT el Topcon 3D, con un valor de 130,35 μm .

Estos datos confirman los valores obtenidos por el coeficiente de correlación intraclase, que mostraba como el Cirrus HD y el Spectralis presentaban mejores índices de acuerdo en la fovea entre las mediciones realizadas antes y después de la dilatación. Una característica que se deduce de las gráficas de Bland y Altman es el hecho de que a medida que aumenta el espesor retiniano se reduce la concordancia entre las mediciones. A mayor valor de grosor retiniano, existe una mayor tendencia a diferir las medidas obtenidas antes y después de la dilatación pupilar, especialmente en el caso del Cirrus HD y del Spectralis. En cambio, para valores bajos de espesor retiniano, los puntos de medición se distribuyen muy próximos a la línea discontinua. Si se acota el cálculo de los límites de acuerdo de Bland y Altman a ojos con un grosor retiniano foveal menor de 270 μm a nivel foveal se observa que para el Cirrus HD el límite de acuerdo al 95% entre usarlo con dilatación y sin midriasis se reduce hasta 40,73 μm . La reducción de este índice es muy importante también para el Spectralis, con un límite de acuerdo de 18,9 μm entre las dos formas de medición. Esta tendencia también se ve, aunque en menor medida, al utilizar el Topcon 3D, con una reducción del límite de acuerdo de 130,35 μm a 116 μm en pacientes con menos de 300 μm de espesor retiniano.

Estos datos muestran que la concordancia entre OCT se relaciona de forma inversa a los valores de espesor retiniano, aspecto que ya fue puesto de manifiesto

por otros autores¹¹¹ al estudiar el Stratus y el Cirrus HD. La medición de la concordancia para estos OCT está influenciada por el grado de variabilidad interna del OCT, por lo que un factor que podría explicar esta menor concordancia para valores elevados de grosor retiniano sería un incremento en la variabilidad de las mediciones realizadas con OCT al aumentar el grosor macular. El *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* demostró el incremento del coeficiente de variabilidad y repetibilidad del Stratus OCT al aumentar el espesor retiniano, lo que explicaría nuestros resultados.

La menor capacidad de fijación inducida por una peor visión también podría influir empeorando el acuerdo entre OCT antes y después de la dilatación pupilar. Se han estudiado los límites de acuerdo entre el OCT no midriático y midriático para pacientes con agudeza visual inferior a 0,5 y agudeza visual de 0,5 o mejor. En los tres sistemas de OCT se redujeron los límites de acuerdo entre instrumentos cuando se delimitó el estudio a pacientes con mejor agudeza visual (126 μm , 88 μm y 92 μm , Topcon 3D, Cirrus HD y Spectralis respectivamente). Estos límites se incrementaron en pacientes con peor visión en los tres sistemas tomográficos (189,4 μm , 113 μm y 112,4 μm , Topcon 3D, Cirrus HD y Spectralis respectivamente). Estos datos ponen de manifiesto que la agudeza visual influye en el acuerdo entre cada sistema de OCT antes y después de la dilatación. Al estudiar pacientes con mala agudeza visual se produce un incremento en la variabilidad de las mediciones entre OCT que podría explicar la reducción de la concordancia.

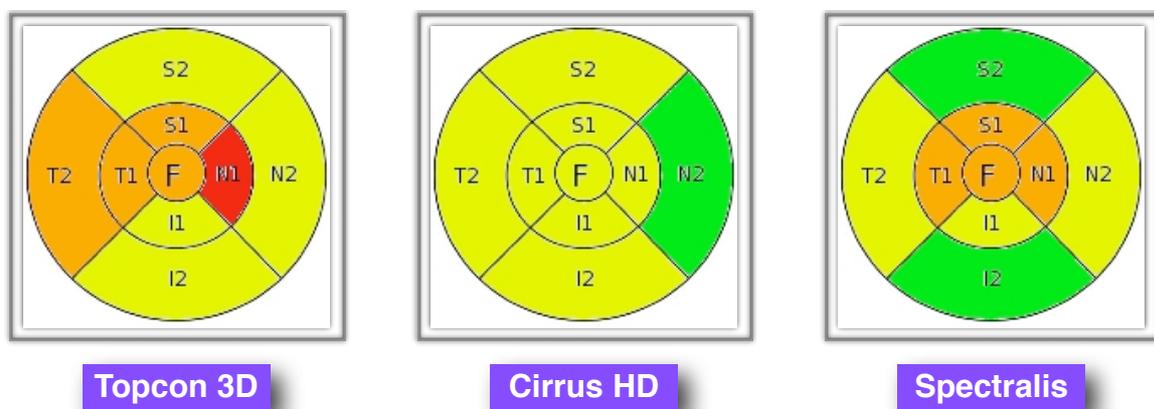


Figura 71: Representación gráfica de los límites de acuerdo. Verde:0-50 micras, amarillo: 50-100 micras, naranja: 100-150 micras, rojo: > 150 micras.

Si se considera toda la mácula, la concordancia estudiada con el método de los límites de acuerdo es superior en el Cirrus HD y en el Spectralis en relación al Topcon 3D. La mayor concordancia de estos dos sistemas de OCT podría explicarse por una mayor velocidad de escaneo de estos dos primeros OCT con respecto al Topcon 3D. La mayor velocidad de adquisición de imágenes permite la creación de mapas tomográficos retinianos en menor tiempo, por lo que la influencia de posibles alteraciones en la fijación del paciente que pudieran dar lugar a errores de alineación es menor. El Topcon 3D al tardar más tiempo en estudiar la mácula de los pacientes, podría facilitar las pérdidas de fijación de forma que no midiera la zona que realmente creemos que estamos midiendo.

En conclusión, el Cirrus HD y el Spectralis presentan un índice de concordancia superior al Topcon 3D al estudiar pacientes sin midriasis farmacológica, existiendo una tendencia de estos aparatos a mostrar menor concordancia a mayor espesor retiniano y a menor agudeza visual.

4. Repetibilidad del OCT no midriático en la medición del edema macular diabético

La utilidad clínica de un instrumento de medición depende en gran medida de la reproducibilidad de sus medidas. La calidad de una medida depende tanto de su validez como de su fiabilidad. La fiabilidad indica hasta qué punto se obtienen los mismos valores al efectuar la medición en más de una ocasión. La repetibilidad de las mediciones puede alterarse por la variabilidad de los observadores, por el instrumento de medida o por el propio proceso de medida si se realiza en momentos diferentes.

Diversos trabajos en la literatura han estudiado la repetibilidad de las mediciones de tomografía óptica en diversas patologías oculares, utilizando en la mayor parte de los casos el OCT de dominio temporal. Koozekanani y colaboradores¹⁵³ comunicaron que las mediciones del espesor macular realizadas en sujetos sanos con OCT eran repetibles dentro de la misma sesión y entre distintas sesiones, siendo esta repetibilidad independiente de la dilatación pupilar. Forooghian¹¹¹ publicó un trabajo estudiando la repetibilidad de las mediciones realizadas con OCT de dominio espectral y temporal en pacientes con edema macular diabético. En este trabajo se utilizó como índice de repetibilidad el coeficiente de repetibilidad y el coeficiente de variabilidad calculado mediante la técnica de Bland y Altman.¹⁵⁴

En la elaboración de esta tesis se ha realizado un análisis estadístico similar, calculando los coeficientes de repetibilidad de cada OCT antes y después de la dilatación. El coeficiente de repetibilidad de Bland y Altman puede ser interpretado como el margen de error en micras que presenta un OCT cuando se mide al mismo sujeto en dos ocasiones distintas, con un intervalo de confianza del 95%.

	Topcon 3D sin dilatación	Cirrus HD sin dilatación	Spectralis sin dilatación	Stratus Forooghian	Cirrus Forooghian
Fóvea	26,09	16,25	16,31	17,9	19
Nasal1	26,02	8,34	8,37	9,7	7,2
Nasal2	5,78	5,12	7,97	7,8	3,8
Temporal1	18,05	9,85	6,90	12,7	9,6
Temporal2	8,7	20,21	8,80	11,2	5,5
Superior1	20,33	10,46	8,24	15,9	19,3
Superior2	15,14	16,47	6,68	11,7	10,1
Inferior1	24,20	18,22	9,86	18,4	20
Inferior2	12,61	10,56	12,08	11,1	13,8

Tabla 50: Comparación de nuestros valores del coeficiente de repetibilidad (micras) con los obtenidos en el estudio de Forooghian.

	Topcon 3D midriasis	Cirrus HD midriasis	Spectralis midriasis
Fóvea	15,70	8,57	10,16
Nasal1	11,99	6,02	9,01
Nasal2	4,33	7,03	4,98
Temporal1	13,35	7,14	7,66
Temporal2	9,12	6,05	9,01
Superior1	10,07	14,25	10,12
Superior2	13,61	8,39	8,71
Inferior1	10,52	8,20	9,08
Inferior2	11,41	19,84	8,83

Tabla 51: Coeficientes de repetibilidad (micras) de los OCT con dilatación pupilar.

Como se desprende de la tabla anterior nuestros resultados son bastante similares a los obtenidos por este autor, mostrando los OCT una variabilidad entre medidas en torno a 10-20 μm . Los tres sistemas de tomografía espectral, independientemente que exploren ojos dilatados o sin dilatación, y el OCT de dominio temporal, muestran pequeñas diferencias en la repetibilidad de las mediciones cuando se estudian pacientes diabéticos. En nuestros datos no se detecta ninguna zona de la mácula donde existan diferencias estadísticamente significativas entre las dos mediciones realizadas para calcular el coeficiente de repetibilidad (Tabla 41). El coeficiente de correlación intraclase entre las dos medidas, tanto en midriasis como sin dilatación, mostró un grado de acuerdo de "casi perfecto" según la escala de Landis y Koch para los tres sistemas de OCT en todas las zonas maculares.

En un principio se podría pensar que los coeficientes de repetibilidad de los distintos OCT iban a ser más diferentes, ya que tienen distintas resoluciones y distintos software para el procesamiento de los datos. Sin embargo, en un trabajo previo de Forooghian se ha demostrado que estos dos parámetros no parecen tener gran influencia en la variabilidad de las mediciones, ya que no se detectaron grandes diferencias de repetibilidad entre los OCT Cirrus HD y Stratus.¹¹¹ Una explicación para esta observación puede ser que la variabilidad de las mediciones realizadas con OCT dependa sobre todo de factores extrínsecos, principalmente la capacidad de fijación del paciente y el mantenimiento de la alineación ocular durante toda la prueba. Los pacientes con edema macular tienen una peor visión de la señal de fijación emitida por el OCT, por lo que mantienen con mayor dificultad el ojo alineado durante la prueba, produciendo un incremento en la variabilidad de las mediciones. Si se descentra el ojo durante la medición, el aparato se equivoca al considerar las distintas zonas de la mácula, pudiendo solapar datos de unas zonas con otras. En ojos que no tengan edema macular, con grosores retinianos similares en la mácula, apenas tiene influencia este solapamiento. En cambio, cuando el paciente tiene grandes diferencias de espesor retiniano entre unas zonas y otras, como ocurre en los casos en los que existe edema macular, el descentramiento induce un incremento de la variabilidad.

Los tres sistemas de OCT espectral se diferencian entre sí en el sistema de fijación, en la presencia de un sistema de "tracker" que permite mantener el ojo alineado durante la realización del escáner y en la velocidad de obtención de las imágenes.

En nuestros resultados el Topcon 3D presentó una mayor variabilidad entre las dos mediciones, tanto con dilatación pupilar como sin ella, frente a los otros dos sistemas de OCT. El Cirrus HD y el Spectralis disponen de un sistema de reconocimiento de los vasos retinianos que permite reexplorar las mismas zonas retinianas en los pacientes cuando se repiten las exploraciones, aumentando la reproducibilidad intra e intersesiones. El Topcon 3D utilizado para la realización de esta tesis carece de esta característica, por lo que no ha sido activada esta función en el Cirrus HD ni en el Spectralis. De este modo, se considera que el principal

responsable de la mayor variabilidad del Topcon 3D frente a los otros dos instrumentos es la menor velocidad de este instrumento en la realización del estudio macular. El Topcon 3D emplea 3,5 segundos para escanear los 6 milímetros centrales de la mácula (mediante el protocolo 128x512), frente a los 2,4 segundos que tarda el Cirrus HD en su análisis 512x128 y frente a los 2 segundos que tarda el Spectralis en realizar su protocolo de exploración.

El tiempo de adquisición del Topcon 3D es significativamente superior a los otros dos sistemas de tomografía, de forma que sus exploraciones pueden estar más influidas por los movimientos oculares, lo que conduce a más errores de alineación ocular y de medición que con los otros dos OCT. En pacientes con buena fijación foveal puede que este efecto sea mínimo, pero en sujetos con mala fijación central como son los pacientes con edema macular diabético, el descentramiento durante la realización de la prueba puede llegar a ser significativo. Este hecho se ve reflejado en nuestros datos, observándose como la zona central macular, donde suele estar localizado el edema macular, presenta una mayor variabilidad que el resto de las zonas maculares. Para estudiar la influencia de la agudeza visual en la repetibilidad de las mediciones realizadas con OCT no midriático, calculamos de forma independiente el coeficiente de repetibilidad de los pacientes con peor agudeza visual ($AV < 0,5$) y de los pacientes con mejor agudeza visual ($AV \geq 0,5$). En los tres sistemas de tomografía no midriática se produjo un incremento de la variabilidad cuando se seleccionaron los pacientes con peor agudeza visual (coeficiente de repetibilidad de 73,13; 56,45 y 63,24 para Topcon 3D, Cirrus HD y Spectralis respectivamente). En los pacientes con mejor agudeza visual, se observó un reducción del coeficiente de repetibilidad (21,02; 14,4 y 14,9 para Topcon 3D, Cirrus HD y Spectralis, respectivamente), lo que apoyaría la hipótesis de que una menor capacidad de fijación inducida por una menor agudeza visual supone un incremento en la variabilidad de las mediciones realizadas con OCT.

En cuanto a la repetibilidad de las mediciones, nuestros datos han mostrado que la variabilidad es ligeramente superior en los tres OCT cuando no se dilata la pupila que cuando se exploran ojos dilatados, sobre todo en la zona central foveal. Sin embargo, las diferencias entre las primeras y segundas mediciones realizadas antes y después de la dilatación no mostraron significación estadística (tabla 40).

El Topcon 3D fue el OCT que presentó un mayor grado de variabilidad al ser utilizado sin dilatación pupilar. Este OCT se basa en una cámara no midriática funduscópica para obtener las imágenes, sin embargo, cuando se exploran pacientes sin midriasis en muchas ocasiones no se puede visualizar el fondo de ojo a través de esta cámara. Esto implica que se realice la medición tomográfica sin referencias de imagen de fondo de ojo, lo que explicaría una mayor variabilidad al repetir la prueba. La imagen tomográfica es centrada en este tipo de OCT únicamente por el sistema de fijación interno del instrumento. En cambio, el Cirrus HD y el Spectralis, gracias a disponer de cámaras de infrarrojos, permiten visualizar el fondo de ojo del paciente durante la realización de la prueba, ayudando al médico oftalmólogo a mantener centrada la mácula.

Paunescu¹³⁴ estudió la repetibilidad y reproducibilidad del Stratus OCT en mediciones efectuadas en sujetos sanos, no encontrando interacción estadísticamente significativa de la dilatación pupilar en la medición del espesor retiniano. Massin y colaboradores⁸⁴ encontraron que la reproducibilidad del OCT de dominio temporal era de 11 μm en sujetos sanos. En nuestro trabajo se ha detectado una mayor variabilidad en las mediciones, probablemente por estudiar pacientes con patología macular (prevalencia de edema macular diabético en torno al 50%), los cuales tienen una menor capacidad de fijación. Garas¹³⁵ y colaboradores han demostrado recientemente una reducción de la reproducibilidad en las mediciones de la capa de fibras nerviosas realizadas con un OCT de dominio espectral a medida que aumenta la severidad del glaucoma.

El *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* realizó un profundo estudio de la repetibilidad del OCT Stratus en pacientes con edema macular diabético. Según este trabajo, el coeficiente de repetibilidad del Stratus en pacientes diabéticos fue de 38 micras para la zona central de la mácula y de 50

micras para el punto central de la fóvea. Este trabajo demostró mayor variabilidad en la medición del punto central de la fóvea que en la medición del milímetro central de mapa del ETDRS, explicándose este hallazgo por el hecho de que es más susceptible el punto central al descentramiento que una zona retiniana más amplia. En nuestro trabajo, a pesar de estudiar un alto número de pacientes con patología macular, se han detectado valores más reducidos de variabilidad, con cifras inferiores a 30 μm en los tres sistemas de OCT sin dilatación y por debajo de las 20 μm para el Cirrus HD y el Spectralis. Este hecho puede explicarse por la mayor velocidad de adquisición de los OCT de dominio espectral que potencialmente reducen los artefactos producidos por los movimientos oculares, así como por la mayor resolución de las imágenes obtenidas que permite incrementar la reproducibilidad de las mediciones.^{173,174}

La variabilidad de esta prueba diagnóstica parece estar relacionada también con la presencia de patología en la mácula del paciente, que reduce su capacidad de fijación. Este hecho se pone de manifiesto en la menor variabilidad observada en los estudios que exploraron a pacientes sanos, frente a los que estudiaron pacientes con patología macular, entre los que se incluye nuestro trabajo. Además, determinadas características de la patología del paciente, como son los quistes foveales o un mayor grosor a nivel macular, pueden influir reduciendo la reproducibilidad de las mediciones realizadas con OCT. Para comprobar si el espesor foveal influía en la variabilidad de las mediciones se calculó el coeficiente de repetibilidad en aquellos pacientes con menos de 300 micras de espesor foveal y en aquellos con más de 400 micras. En los tres sistemas de OCT no midriáticos se detectó un incremento del coeficiente de repetibilidad en los pacientes de mayor grosor retiniano (55,85; 59,2; 64 en el Topcon 3D, Cirrus HD y Spectralis, respectivamente) con respecto a los pacientes con menor espesor macular (27; 18; 13, en el Topcon 3D, Cirrus HD y Spectralis, respectivamente).

En conclusión, la variabilidad del OCT de dominio espectral se incrementa levemente al no dilatar la pupila, sin embargo, esta menor repetibilidad de las mediciones no llega a alcanzar significación estadística. La variabilidad de las

mediciones realizadas con OCT no midriático están influidas por la agudeza visual de los pacientes y por el grosor macular a nivel foveal.

5. Implicaciones prácticas

Los datos obtenidos en pacientes con edema macular diabético mediante los OCT de dominio espectral permiten considerar a estos aparatos como posibles herramientas en el diagnóstico precoz de esta enfermedad. El carácter cualitativo y cuantitativo de la información aportada por estos aparatos podría complementar la utilidad ya demostrada de las cámaras fundoscópicas no midriáticas en el screening de los pacientes con retinopatía diabética y edema macular diabético. Actualmente, las cámaras no midriáticas se basan en signos retinianos indirectos para diagnosticar el edema macular, como son los exudados lipídicos. Los sistemas tomográficos no midriáticos permiten detectar el engrosamiento retiniano independientemente de las características del edema macular. Por otra parte, la cuantificación del espesor macular mediante tomografía podría mejorar el seguimiento de estos pacientes, pudiéndose medir cambios en el espesor macular en las sucesivas visitas. Esto prácticamente es imposible de determinar con sistemas de diagnóstico precoz basados en imágenes fundoscópicas, ya que no aportan información cuantitativa, sino simplemente informan de la existencia de edema macular.

Otra ventaja de los OCT de dominio espectral es que pueden ser utilizados por personal entrenado no especializado en oftalmología ya que son instrumentos de fácil manejo y no invasivos para el paciente. La exploración mediante OCT requiere escasa especialización técnica, ya que prácticamente es similar a la obtención de una imagen de fondo de ojo. Esto permitiría incorporarlos en sistemas de diagnóstico precoz a nivel de medicina primaria, ampliando el acceso a esta tecnología a un mayor número de pacientes diabéticos.

Una de las principales desventajas de estos aparatos es que las mediciones del espesor macular no son intercambiables entre sí. Los criterios de enfermedad deberían definirse para cada tipo de OCT, ya que cada sistema muestra distinto rendimiento diagnóstico para los mismos puntos de corte. Este problema también afectaría al seguimiento de los pacientes, ya que deberían ser estudiados siempre con el mismo tipo de OCT, para detectar realmente la existencia de cambios en el espesor macular.

Las imágenes tomográficas ocupan poco tamaño en kilobytes por lo que podrían ser almacenadas y enviadas a través de redes informáticas de una forma rápida y sin requerir grandes requisitos de infraestructuras.

En conclusión, los OCT espectrales no midriáticos pueden mejorar los sistemas actuales de screening del edema macular diabético, complementando a las cámaras funduscópicas no midriáticas en el diagnóstico de esta enfermedad.

VII. Conclusiones

1. Los tres sistemas de OCT no midriáticos han mostrado validez interna en el diagnóstico del edema macular diabético para un punto de corte de 270 micras a nivel foveal cuando son comparados con la biomicroscopía con lente de no contacto.
2. Los tres sistemas de OCT no midriáticos han mostrado validez interna en el diagnóstico del edema macular diabético para un punto de corte de 270 micras a nivel foveal cuando son comparados con cada sistema de OCT utilizado en condiciones de midriasis.
3. El Cirrus HD no midriático mostró el mejor rendimiento de sensibilidad/especificidad al compararlo con la biomicroscopía (94,6%/78,8%).
4. El Cirrus HD no midriático también mostró el mejor rendimiento de sensibilidad/especificidad frente al Cirrus HD en midriasis (95%/86,7%).
5. El Cirrus HD y el Spectralis son instrumentos adecuados para poder descartar el edema macular diabético sin necesidad de midriasis, ya que presentan razones de verosimilitud inferiores a 0,1.
6. El uso de un área de análisis mayor que la fovea no aumenta el valor predictivo positivo ni la razón de verosimilitudes positivas en ningún sistema de OCT. En el Topcon 3D no midriático y en el Cirrus HD con y sin dilatación se observó una leve mejora del valor predictivo negativo. Además estos dos OCT mostraron una reducción de la razón de verosimilitudes negativas al ampliar la zona de exploración.
7. La utilización del Cirrus HD y el Spectralis sin dilatación pupilar no incrementa la tasa de errores en el algoritmo de segmentación.
8. El error de segmentación aumenta un 4% en el Topcon 3D al estudiar ojos no dilatados.

9. La aparición de errores de segmentación en el Topcon 3D, tanto en midriasis como sin dilatación pupilar, se relaciona de forma significativa con la densidad máxima del cristalino medida con el sistema 3D del Pentacam.
10. El tamaño pupilar no se relaciona con la probabilidad de ocurrir fallos en el algoritmo de segmentación con este OCT.
11. Los tres sistemas de OCT no midriáticos obtienen distintos valores de espesor retiniano en sus mediciones, siendo las diferencias estadísticamente significativas entre sí y por lo tanto los valores obtenidos no son intercambiables.
12. La medición del espesor foveal con los tres sistemas de OCT no se afecta de forma significativa por el hecho de no dilatar la pupila.
13. El punto de corte de espesor retiniano a nivel foveal de máximo rendimiento de sensibilidad/especificidad ha sido diferente en los tres sistemas de tomografía no midriática. El Topcon 3D obtuvo su mayor rendimiento en un valor de espesor foveal de 265 μm , el Cirrus HD en un espesor de 284 μm y 287 μm y el Spectralis en un punto de corte de 292 μm y de 299 μm .
14. La capacidad diagnóstica discriminativa de los OCT no midriáticos para el edema macular diabético utilizando como referencia la biomicroscopía fue muy elevada en los tres sistemas tomográficos.
15. El Cirrus HD no midriático fue el OCT que presentó mayor capacidad discriminativa (AUC: 0,94). Esta mayor exactitud diagnóstica demostró diferencias estadísticamente significativas con respecto al Topcon 3D (AUC: 0,87), pero no frente al Spectralis (AUC:0,92).
16. La elevada exactitud diagnóstica también se observó cuando la referencia fue el OCT bajo midriasis (AUC: 0,95; 0,94; 0,95 para Topcon 3D, Cirrus HD y Spectralis, respectivamente).

17. Las mediciones de espesor retiniano realizadas sin dilatación pupilar demostraron una elevada fiabilidad con los tres sistemas tomográficos. La concordancia de las mediciones realizadas antes y después de la dilatación pupilar en todas las regiones maculares para los tres sistemas de OCT se clasificaron como "casi perfectas" mediante el estudio de correlación intraclase.
18. El Topcon 3D no midriático fue el OCT que demostró menor concordancia entre las mediciones foveales realizadas antes y después de la dilatación (coeficiente correlación intraclase 0,96 frente a 0,98 del Cirrus HD y 0,97 del Spectralis).
19. La menor agudeza visual y el mayor espesor retiniano a nivel macular han demostrado reducir la concordancia de las mediciones efectuadas antes y después de la dilatación en los tres sistemas de OCT. El Topcon 3D no midriático fue el sistema tomográfico que más se vio influenciado por estas dos variables, reduciéndose el coeficiente de correlación intraclase a 0,83 en pacientes con agudeza visual menor de 0,5 así como en pacientes con espesor foveal mayor de 350 micras.
20. Los OCT no midriáticos han demostrado una variabilidad ligeramente superior a sus homólogos en midriasis. El Topcon 3D fue el OCT con mayor coeficiente de repetibilidad en la región foveal (26 micras), seguido del Spectralis y del Cirrus (16 micras en ambos). La variabilidad de los tres OCT no midriáticos aumenta al estudiar ojos con peor agudeza visual ($AV < 0,5$). La variabilidad de estos aparatos también está influida por el espesor retiniano, de forma que aumenta cuanto mayor es el grosor retiniano.

VIII. Abstract

INTRODUCTION:

Diabetes is the most frequent cause of legal blindness in developed countries in the population group between 20 and 64 years of age. The number of cases of diabetes worldwide in 2000 among adults >20 years of age is estimated to be 171 million. Estimates indicate that by the year 2030 diabetes will affect 366 million people worldwide. The number of people with diabetes is increasing due to population growth, aging, urbanization, and increasing prevalence of obesity and physical inactivity. The incidence rate of type 2 diabetes has not been clearly defined for the European population, mainly because data are lacking. Some studies that determined cases of diabetes based on questionnaires, review of medical records or use of drugs, showed results ranging from 1 to 5 cases/ 1,000 person-years.

Diabetic macular edema (DME) is the most common cause of visual impairment in patients with diabetes mellitus. The pathogenesis of DME is complex and multifactorial. It occurs mainly as a result of disruption of the blood-retinal barrier, which leads to increased accumulation of fluid within the intraretinal layers of the macula. Diabetic macular edema is diagnosed stereoscopically as retinal thickening in the macula using fundus contact lens biomicroscopy. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) defined diabetic macular edema as retinal thickening or presence of hard exudates within 1 disk diameter of the center of the macula.

Early detection of patients with diabetic retinopathy susceptible to treatment would allow for a reduction of the prevalence of severe ocular complications and severe visual loss as well as cost savings. The importance of screening for diabetic retinopathy has been established, but the best method of doing so has not yet been determined. The gold standard for diabetic retinopathy screening is the use of seven eye fundus photographs, which exhibited greater sensitivity and specificity than a clinical assessment with indirect ophthalmoscopy. However, detection of clinically

significant macular edema by biomicroscopy is superior to that by digital or standard non-stereo photographs. The presence of retinal thickening with no hard exudates is difficult to detect in nonstereoscopic digital images.

Optical coherence tomography (OCT) is a new, noninvasive technique that provides retinal thickness profiles of the central retina with a technical resolution of 3.5 μm to 10 μm ; this technique permits an objective assessment of retinal thickness independent of the refractive status of the eye. Analogous to ultrasound, OCT measures light rather than acoustic waves. Light from a broadband light source is divided into a reference beam traveling a delay path and a sample beam that is directed onto the subject's retina. Light backscattered by retinal structures interferes with light from the reference beam, and the interference of echoes is detected to create a measurement of light echoes versus depth. Standard OCT systems such as the Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) use time-domain detection, in which the reference mirror position and delay are mechanically scanned to produce axial scans (A-scans) of light echoes versus depth. Scan rates of 400 A-scans per second with an axial resolution of 8 μm to 10 μm in the eye are achieved with the Stratus OCT.

More recently, spectral/Fourier domain detection, in which a high-speed spectrometer is used to measure light echoes from all time delays simultaneously, has enhanced OCT capabilities. The reference mirror does not require mechanical scanning, and improved sensitivity enables dramatic improvements in sampling speed and signal-to-noise ratio. Spectral/Fourier domain detection, coupled with improvements in light sources, achieves axial scanning speeds of greater than 20,000 A-scans per second with an axial resolution of 5 μm to 7 μm in the eye. At least seven commercial spectral/ Fourier domain OCT systems have been released since 2006.

For the Stratus OCT, pupil dilation was shown to improve image quality and to increase the measured RNFLT values in glaucoma; therefore, it was recommended for the measurements. Previous studies using Spectral OCT have

shown no clinically significant RNFLT or GCC change was found because of pupil dilation.

HYPOTHESIS:

Spectral OCT are adapted devices to detect and quantify diabetic macular edema, using with and without pharmacologic mydriasis. This feature will allow incorporating these devices in tele-ophthalmology programs to improve the diagnosis and follow-up of this disease.

PURPOSE:

The purpose of this thesis is to study diabetic patients with non-mydratic spectral OCT models in order to determine their validity and reliability in the diagnosis of diabetic macular edema. We will also try to know if pupil size and lens density are related to failure in the measure of these devices.

MATERIAL AND METHODS:

Consecutive patients diagnosed of diabetes mellitus in our center between September 2009 and March 2010 were evaluated. Exclusion criteria were ocular surgery in the studied eye (except cataract surgery), ocular pathology in studied eye, severe corneal opacity, and the presence of systemic disease that precluded adequate examination.

Patients underwent a complete ophthalmologic examination, including Snellen VA, intrinsic ocular motility, dynamic pupillometry by Pmetrics, macular exploration by OCT-Topcon 3D (3D-ETDRS protocol), Cirrus-HD-OCT (macular cube 128x512 protocol) and Spectralis-OCT (Fast macular map protocol), slit-lamp evaluation of the anterior and posterior poles and lens densitometry with Pentacam.

We considered macular edema to be clinically significant as defined by the Early-Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) protocol that is, if there was retinal thickening or hard exudate associated with adjacent retinal thickening

observed within $500 \mu\text{m} \pm 50 \mu\text{m}$ of the center of the foveal avascular zone or a zone or zones of retinal thickening 1 disc area or larger, any part of which was within 1 disc diameter of the center of the macula.

Optical coherence tomography was performed before and after mydriasis with tropicamide. For all scan types analyzed, topographic surface maps were constructed using the automated software algorithms and displayed with numeric averages of the thickness measurements for each of the nine map sectors as defined by the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). We considered that an eye had edema detected by OCT when foveal thickness was greater than a cutoff point of $270 \mu\text{m}$ and/or when extrafoveal thickness was greater than $350 \mu\text{m}$.

Statistical analysis was performed using the Stata 10.1 program (Statacorp, Texas). Sensitivities, specificities, positive and negative predictive values, likelihood ratios for non-mydriatic OCT in diabetic macular edema were calculated. The ability non-mydriatic-OCT to detect diabetic macular edema was investigated with receiver operating characteristic (ROC) curves. Areas under the ROC curve were calculated and statistical comparisons of the areas under the ROC curves were performed to determine the most discriminative non-mydriatic OCT system. Concordance between non-mydriatic OCT and standard OCT were characterized by the corresponding intraclass correlation (ICC) and the method described by Bland and Altman. Bland–Altman plots) were used to assess agreements of macular thickness values between non-mydriatic OCT and mydriatic OCT.

Univariate and multivariate logistics regression analysis was also used to evaluate the effect of dilation and lens density on the validity of thickness retinal values obtained by non-mydriatic OCT. For comparison of pupil size, the mean thickness values determined via undilated and dilated pupil, respectively, the Wilcoxon signed-rank test was used.

Reproducibility of OCT measures was assessed by calculating the Bland-Altman coefficient of repeatability. This can be interpreted as the margin of error on a 95% confidence interval for the true change in thickness in an eye measured by OCT at 2 different time points (e.g., before and after treatment). A Wilcoxon signed-rank test was used to compare the corresponding coefficient of repeatability.

RESULTS:

Seventy eyes were included in the study. There were 20 men and 15 women, with median age of 62 years. The mean \pm SD of foveal thickness was 323,36 \pm 131,73, 337 \pm 135,29 and 349,71 \pm 137,21 for non-mydratic Topcon 3D, Cirrus HD and Spectralis, respectively. The mean \pm SD of foveal thickness was 320,03 \pm 133,67, 338,45 \pm 133,73 and 347,12 \pm 136,26 for standard Topcon 3D, Cirrus HD and Spectralis, respectively. There was no difference in the retinal thickness values between non-mydratic and mydratic OCT.

Sensitivity and specificity for a cutoff point of 270 μ m were 75,8%/75,9%, 94,6%/78,8%, and 97,3%/60,6% for non-mydratic Topcon 3D, Cirrus HD and Spectralis, respectively when slit-lamp biomicroscopy was used as gold standard. Sensitivity and specificity for a cutoff point of 270 μ m were 93,3%/87,5%, 95%/86,7%, and 100%/77,8% for non-mydratic Topcon 3D, Cirrus HD and Spectralis, respectively when mydratic OCT was used as gold standard.

The area under the ROC curves were 0,87, 0,94 and 0,92 for foveal thickness in non-mydratic Topcon 3D, Cirrus HD and Spectralis, respectively. There were statistically significant differences among the areas under the ROC curves for the foveal thickness in Cirrus HD compared with foveal thickness in Topcon 3D.

In non-mydratic Topcon 3D, a cutoff point of 265 μ m was considered as the trade-off between sensitivity and specificity (84,85%/75,86) In non-mydratic Cirrus HD the trade-off between sensitivity and specificity was located at 284-287 μ m (91,89%/87,88%; 89,19%/90,91%). In non-mydratic Spectralis this point was located at 292-299 μ m (97,30%/78,79%; 91,89%/84,85).

Logistics regression showed significant relation between maximum lens density in 3D Pentacam and failure in segmentation algorithm in Topcon 3D.

Limits of agreement (95%) spanned 100,79 μ m for Cirrus HD-OCT, 109,85 μ m for Spectralis and 130,35 μ m for 3D OCT-1000 3D macular. All scan types demonstrated high concordance. All ICCs were $>80\%$ for all instruments and they were statistically significantly ($P < 0.01$ for each ICC). We evaluated whether specific ocular findings affected non-mydratic OCT concordance. Concordance was better

when visual acuity was better than 0,5 and when macular thickness was lower than 350 μm for all instruments.

The repeatability of non-mydriatic and mydriatic Topcon 3D foveal measurements were 26,09 μm and 15,70 μm , respectively; in non-mydriatic Cirrus HD and mydriatic Cirrus HD were 16,25 μm and 8,57 μm , respectively; in non-mydriatic Spectralis and mydriatic Spectralis were 16,31 μm and 10,16 μm , respectively. Reproducibility was affected by reduced visual acuity (73,15 μm , 56,45 μm , and 63,24 for non-mydriatic Topcon 3D, Cirrus HD and Spectralis) and increased macular thickness (55,85 μm , 59,2 μm and 64 μm for non-mydriatic Topcon 3D, Cirrus HD and Spectralis).

CONCLUSIONS:

1. All three non-mydryatic OCT systems have shown internal validity to diagnosis diabetic macular edema for a cutoff point of 270 μm in fovea when are compared with noncontact lens biomicroscopy of the fundus.
2. All three non-mydryatic OCT systems have shown internal validity to diagnosis diabetic macular edema for a foveal cutoff point of 270 μm in fovea when are compared with the same mydriatic OCT.
3. Non-mydriatic Cirrus HD showed the best performance of sensibility/specificity when is compared with noncontact lens biomicroscopy of the fundus (94,6%/78,8%).
4. Non-mydriatic Cirrus HD showed also the best performance of sensibility/specificity respect mydriatic Cirrus HD (95%/86,7%).
5. Non-mydriatic Cirrus HD and non-mydriatic Spectralis are adequate devices to reject diabetic macular edema because they showed a negative likelihood ratio less than 0,1.

6. Adding superior, inferior, temporal, and nasal thickness did not improve the positive predictive value in any OCT system. Including all macula caused a mild increase in negative predictive value in non-mydrriatic Topcon 3D and Cirrus HD, and a mild decrease in negative likelihood ratio in Topcon 3D (mydrriatic and non-mydrriatic) and Cirrus HD (mydrriatic and non-mydrriatic).
7. To use Cirrus HD or Spectralis without mydrriasis does not increase the rate of errors in segmentation algorithm.
8. Errors in segmentation algorithm increases in 4 % using non mydrriatic Topcon 3D.
9. Errors in segmentation algorithm in non-mydrriatic and mydrriatic Topcon 3D are related with the maximum lens density measured by 3D mode in Pentacam.
10. In non-mydrriatic Topcon 3D, no statistically significant relation was found between pupil size and errors in segmentation algorithm.
11. All three non-mydrriatic OCT systems obtain different retinal thickness measurements; these differences are statistically significant and therefore these values are not exchangeable between them.
12. In all three OCT systems, no difference in foveal thickness measurements has been found when mydrriasis is not used.
13. The best operation point (sensibility and specificity) has been different in the three non-mydrriatic OCT systems. Topcon 3D obtained the best equilibrium between sensibility and specificity in a foveal cutoff point of 265 μm , Cirrus HD in 284-287 μm and Spectralis in 292- 299 μm .
14. Discriminative capacity of non mydrriatic OCT systems for diabetic macular edema using biomicroscopy as gold standard was very high.

15. Non mydriatic Cirrus HD was OCT that showed the best discriminative capacity (AUC: 0,94). The difference was statistically significant between Cirrus HD and Topcon 3D (AUC: 0,87), but not between Cirrus HD and Spectralis (AUC:0,92).
16. High diagnostic accuracy was observed also when the gold standard was mydriatic OCT (AUC: 0,94; 0,95; 0,94 in Topcon 3D, Cirrus HD and Spectralis respectively).
17. Non-mydriatic retinal thickness measurements showed high reliability in the three OCT systems. The three instruments showed good agreement between the measurements before and after mydriasis in all macular zones. The intraclass correlation was classified as “almost perfect” for all macular zones in non mydriatic OCT.
18. Non mydriatic Topcon 3D showed the worst agreement between foveal thickness measurements before and after mydriasis (0,96 versus 0,98 Cirrus HD and versus 0,97 Spectralis).
19. Lower visual acuity and higher foveal retinal thickness have shown to reduce agreement between the measurements before and after mydriasis for the three OCT systems. Non mydriatic Topcon 3D showed more susceptibility to these variables, therefore intraclass correlation coefficient was reduced to 0,83 in patients with visual acuity lower than 0,5 as well as in patients with foveal thickness higher than 350 μm .
20. A mild increase in variability has been found in non mydriatic OCT. Topcon 3D showed higher repetibility coefficient in foveal region (26 micras), followed Spectralis and Cirrus HD (16 μm both of them). Reproducibility of the retinal thickness measurements was affected by lower visual acuity and higher foveal thickness.

IX. Bibliografía

1. Sicree R. The prevalence of diabetes worldwide. Diabetes Atlas. 2Nd Edition, (Ed. D. Gan). International Diabetes Federation, Brussels 2003:15-71.
2. Goday A. Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications. Rev Esp Cardiol 2002, Jun;55(6):657-70.
3. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. Mellitus diabetes in Spain: Death rates, prevalence, impact, costs and inequalities. Gac Sanit 2006, Mar;20 Suppl 1:15-24.
4. Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: The ERICE study. Rev Esp Cardiol 2008, Oct;61(10):1030-40.
5. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. 10-Year prospective study on the incidence and risk factors for type 2 diabetes mellitus. Med Clin (Barc) 2000, Oct 28;115(14):534-9.
6. Valdés S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadórniga FD. Population-Based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: The Asturias study. Diabetes Care 2007, Sep;30(9):2258-63.
7. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology 1984, Dec;91(12):1464-74.
8. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 1984, Apr;102(4):527-32.
9. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, Turner RC. United Kingdom prospective diabetes study, 30: Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. Arch Ophthalmol 1998, Mar;116(3):297-303.
10. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Moss SE, Folsom AR, Wong TY, et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Ophthalmology 2002, Jul;109(7):1225-34.
11. Mitchell P, Smith W, Wang JJ, Attebo K. Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology 1998, Mar;105(3):406-11.

12. Sjølie AK, Stephenson J, Aldington S, Kohner E, Janka H, Stevens L, Fuller J. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in europe. The EURODIAB IDDM complications study. *Ophthalmology* 1997, Feb;104(2):252-60.
13. Goldaracena MB, Escudero JM, Arrondo A, Villarrubia A, Aramendia B, Iturralde R. Prevalencia de retinopatía diabética en una población diabética registrada en atención primaria. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1998(5):263-8.
14. Vleming EN, Castro M, López-Molina MI, Teus MA. Use of non-mydratic retinography to determine the prevalence of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009, May;84(5):231-6.
15. López IM, Díez A, Velilla S, Rueda A, Alvarez A, Pastor CJ. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of spain. *Ophthalmic Epidemiol* 2002, Jul;9(3):205-14.
16. Santos Bueso E, Fernández-Vigo J, Fernández Pérez C, Macarro Merino A, Fernández Perianes J. Prevalence of diabetic retinopathy in the regional comunity of extremadura. 1997-2001 (extremadura project to prevent blindness). *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005, Mar;80(3):187-94.
17. Santos-Bueso E, Fernández-Pérez C, Macarro A, Fernández-Vigo J. Prevalence of diabetic retinopathy in the city of badajoz 2002 (extremadura project to prevent blindness). *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007, Mar;82(3):153-8.
18. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes* 2005, Jun;54(6):1615-25.
19. Lee AY, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J* 1999, Jan;13(1):23-30.
20. Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. A model for intracellular glycosylation in diabetes. *J Clin Invest* 1994, Jul;94(1):110-7.
21. Shinohara M, Thornalley PJ, Giardino I, Beisswenger P, Thorpe SR, Onorato J, Brownlee M. Overexpression of glyoxalase-i in bovine endothelial cells inhibits intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. *J Clin Invest* 1998, Mar 1;101(5):1142-7.
22. Charonis AS, Reger LA, Dege JE, Kouzi-Koliakos K, Furcht LT, Wohlhueter RM, Tsilibary EC. Laminin alterations after in vitro nonenzymatic glycosylation. *Diabetes* 1990, Jul;39(7):807-14.

23. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem* 1992, Jul 25;267(21):14998-5004.
24. Schmidt AM, Hori O, Chen JX, Li JF, Crandall J, Zhang J, et al. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J Clin Invest* 1995, Sep;96(3):1395-403.
25. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998, Jun;47(6):859-66.
26. Derubertis FR, Craven PA. Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes. Mechanisms and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Diabetes* 1994, Jan;43(1):1-8.
27. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo : A specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000, Feb 15;101(6):676-81.
28. Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Schleicher ED. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1998, Jan 1;101(1):160-9.
29. Grunwald JE, Riva CE, Martin DB, Quint AR, Epstein PA. Effect of an insulin-induced decrease in blood glucose on the human diabetic retinal circulation. *Ophthalmology* 1987, Dec;94(12):1614-20.
30. Fallon TJ, Maxwell D, Kohner EM. Retinal vascular autoregulation in conditions of hyperoxia and hypoxia using the blue field entoptic phenomenon. *Ophthalmology* 1985, May;92(5):701-5.
31. Koerner F, Imobersteg A, Nager G. Measuring the vascular caliber in diabetic retinopathy before and following photocoagulation. *Klin Monbl Augenheilkd* 1990, May;196(5):354-6.
32. Lowe GD, Ghafour IM, Belch JJ, Forbes CD, Foulds WS, MacCuish AC. Increased blood viscosity in diabetic proliferative retinopathy. *Diabetes Res* 1986, Feb;3(2):67-70.

33. Dobbie JG, Kwaan HC, Colwell JA, Suwanwela N. The role of platelets in pathogenesis of diabetic retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1973;77(1):OP43-7.
34. Ashton N. Retinal vascularization in health and disease: Proctor award lecture of the association for research in ophthalmology. *Am J Ophthalmol* 1957, Oct; 44(4, Part 2):7-17.
35. 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, Sep;46(9):1473-80.
36. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, Yeo KT. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994, Oct 15;118(4): 445-50.
37. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989, Dec 8;246(4935):1306-9.
38. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983, Feb 25;219(4587):983-5.
39. Eriksson U, Alitalo K. Structure, expression and receptor-binding properties of novel vascular endothelial growth factors. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;237:41-57.
40. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003, Jun;9(6):669-76.
41. 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, Dec 1;331(22):1480-7.
42. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC, Abraham JA. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991, Jun 25;266(18):11947-54.
43. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004, Aug;25(4):581-611.

44. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992, Oct 29;359(6398):843-5.
45. Roberts WG, Palade GE. Neovasculature induced by vascular endothelial growth factor is fenestrated. *Cancer Res* 1997, Feb 15;57(4):765-72.
46. Monsky WL, Fukumura D, Gohongi T, Ancukiewicz M, Weich HA, Torchilin VP, et al. Augmentation of transvascular transport of macromolecules and nanoparticles in tumors using vascular endothelial growth factor. *Cancer Res* 1999, Aug 15;59(16):4129-35.
47. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003, Sep;110(9):1690-6.
48. Addison DJ, Garner A, Ashton N. Degeneration of intramural pericytes in diabetic retinopathy. *Br Med J* 1970, Jan 31;1(5691):264-6.
49. 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, Oct 10;258(19):11672-7.
50. Robison WG, Tillis TN, Laver N, Kinoshita JH. Diabetes-Related histopathologies of the rat retina prevented with an aldose reductase inhibitor. *Exp Eye Res* 1990, Apr;50(4):355-66.
51. Shami SK, Chittenden SJ. Microangiopathy in diabetes mellitus: II. Features, complications and investigation. *Diabetes Res* 1991, Aug;17(4):157-68.
52. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified airie house classification. ETDRS report number 10. Early treatment diabetic retinopathy study research group. *Ophthalmology* 1991, May;98(5 Suppl):786-806.
53. Klein R, Klein BE, Magli YL, Brothers RJ, Meuer SM, Moss SE, Davis MD. An alternative method of grading diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1986, Sep; 93(9):1183-7.
54. Wilkinson CP, 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, Sep;110(9):1677-82.
55. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986, Jul;93 (7):989-97.

56. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998, Oct;105(10):1801-15.
57. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. Early treatment diabetic retinopathy study research group. *Arch Ophthalmol* 1985, Dec;103(12):1796-806.
58. Ferris FL, Patz A. Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984, May;28 Suppl:452-61.
59. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 2. Early treatment diabetic retinopathy study research group. *Ophthalmology* 1987, Jul;94(7):761-74.
60. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983, Nov;90(11):1301-17.
61. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-Term visual results. *Ophthalmology* 1991, Oct;98(10):1594-602.
62. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the diabetes control and complications trial. Diabetes control and complications trial research group. *Ophthalmology* 1995, Apr;102(4):647-61.
63. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995, Jan;102(1):7-16.
64. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: Pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54(1):1-32.
65. Aroca PR, Salvat M, Fernández J, Méndez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications* 2004;18(4):211-5.
66. Aroca PR, Espeso Sentís O, Del Castillo DD. Prospective study of correlation between diabetic retinopathy and microalbuminuria in diabetes type 1 patients. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75(5):307-14.
67. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 1999, Dec;14(4):223-32.
68. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res* 2004;36(5):241-9.

69. Cunha-Vaz JG. The blood-retinal barriers. *Doc Ophthalmol* 1976, Oct 15;41(2): 287-327.
70. 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, Nov;67(5):569-75.
71. Bursell SE, Delori FC, Yoshida A, Parker JS, Collas GD, McMeel JW. Vitreous fluorophotometric evaluation of diabetics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984, Jun; 25(6):703-10.
72. Krogsaa B, Lund-Andersen H, Mehlsen J, Sestoft L, Larsen J. The blood-retinal barrier permeability in diabetic patients. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1981, Oct; 59(5):689-94.
73. Wong HC, Boulton M, McLeod D, Bayly M, Clark P, Marshall J. Retinal pigment epithelial cells in culture produce retinal vascular mitogens. *Arch Ophthalmol* 1988, Oct;106(10):1439-43.
74. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003, Jan;22(1):1-29.
75. 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, Apr;121(4):405-13.
76. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992, May;99(5):753-9.
77. Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996, Aug;122(2):258-60.
78. Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, Kado M, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1988, Oct;95(10):1335-9.
79. Nasrallah FP, Van de Velde F, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Importance of the vitreous in young diabetics with macular edema. *Ophthalmology* 1989, Oct;96(10):1511-6; discussion 1516-7.
80. 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, Mar;104(3):473-8.

81. Foos RY, Wheeler NC. Vitreoretinal juncture. Synchysis senilis and posterior vitreous detachment. *Ophthalmology* 1982, Dec;89(12):1502-12.
82. Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, Lee SE, Donmoyer CM, Ma W, et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005, Aug;46(8):2916-24.
83. Jalkh A, Takahashi M, Topilow HW, Trempe CL, McMeel JW. Prognostic value of vitreous findings in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1982, Mar;100(3):432-4.
84. Massin P, Erginay A, Haouchine B, Mehidi AB, Paques M, Gaudric A. Retinal thickness in healthy and diabetic subjects measured using optical coherence tomography mapping software. *Eur J Ophthalmol* 2002;12(2):102-8.
85. Jumper JM, Embabi SN, Toth CA, McCuen BW II, Hatchell DL. Electron immunocytochemical analysis of posterior hyaloid associated with diabetic macular edema. *Retina* 2000;20(1):63-8.
86. Schneeberger SA, Hjelmeland LM, Tucker RP, Morse LS. Vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor 5 are colocalized in vascular and avascular epiretinal membranes. *Am J Ophthalmol* 1997, Oct;124(4):447-54.
87. Rosenblatt BJ, Shah GK, Sharma S, Bakal J. Pars plana vitrectomy with internal limiting membranectomy for refractory diabetic macular edema without a taut posterior hyaloid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005, Jan;243(1):20-5.
88. Figueroa MS, Contreras I, Noval S. Surgical and anatomical outcomes of pars plana vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina* 2008, Mar;28(3):420-6.
89. 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* 2005, Jun;25(4):454-61.
90. Collins PD, Connolly DT, Williams TJ. Characterization of the increase in vascular permeability induced by vascular permeability factor in vivo. *Br J Pharmacol* 1993, May;109(1):195-9.
91. 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.
92. Sone H, Kawakami Y, Okuda Y, Sekine Y, Honmura S, Matsuo K, et al. Ocular vascular endothelial growth factor levels in diabetic rats are elevated before observable retinal proliferative changes. *Diabetologia* 1997, Jun;40(6):726-30.

93. Nagpala PG, Malik AB, Vuong PT, Lum H. Protein kinase C beta 1 overexpression augments phorbol ester-induced increase in endothelial permeability. *J Cell Physiol* 1996, Feb;166(2):249-55.
94. Chakravarthy U, Gardiner TA, Anderson P, Archer DB, Trimble ER. The effect of endothelin 1 on the retinal microvascular pericyte. *Microvasc Res* 1992, May;43(3):241-54.
95. McGinty A, Scholfield CN, Liu WH, Anderson P, Hoey DE, Trimble ER. Effect of glucose on endothelin-1-induced calcium transients in cultured bovine retinal pericytes. *J Biol Chem* 1999, Sep 3;274(36):25250-3.
96. Carroll WJ, Hollis TM. Aortic histamine synthesis and aortic albumin accumulation in diabetes: Activity-Uptake relationships. *Exp Mol Pathol* 1985, Jun;42(3):344-52.
97. Gill DS, Barradas MA, Fonseca VA, Dandona P. Plasma histamine concentrations are elevated in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease. *Metabolism* 1989, Mar;38(3):243-7.
98. Gill DS, Thompson CS, Dandona P. Increased histamine in plasma and tissues in diabetic rats. *Diabetes Res* 1988, Jan;7(1):31-4.
99. Hollis TM, Kern JA, Enea NA, Cosgarea AJ. Changes in plasma histamine concentration in the streptozotocin-diabetic rat. *Exp Mol Pathol* 1985, Aug;43(1):90-6.
100. Gardner TW. Histamine, ZO-1 and increased blood-retinal barrier permeability in diabetic retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1995;93:583-621.
101. Berka JL, Stubbs AJ, Wang DZ, DiNicolantonio R, Alcorn D, Campbell DJ, Skinner SL. Renin-Containing müller cells of the retina display endocrine features. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995, Jun;36(7):1450-8.
102. Danser AH, Derkx FH, Admiraal PJ, Deinum J, de Jong PT, Schalekamp MA. Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994, Mar;35(3):1008-18.
103. Jin M, Kashiwagi K, Iizuka Y, Tanaka Y, Imai M, Tsukahara S. Matrix metalloproteinases in human diabetic and nondiabetic vitreous. *Retina* 2001;21(1):28-33.
104. Spranger J, Osterhoff M, Reimann M, Möhlig M, Ristow M, Francis MK, et al. Loss of the antiangiogenic pigment epithelium-derived factor in patients with angiogenic eye disease. *Diabetes* 2001, Dec;50(12):2641-5.

105. Yamagishi S, Nakamura K, Takenaka K, Matsui T, Jinnouchi Y, Imaizumi T. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) promotes growth of pericytes through autocrine production of platelet-derived growth factor-b. *Microvasc Res* 2005, May;69(3):128-34.
106. Lindahl P, Johansson BR, Levéen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in pdgf-b-deficient mice. *Science* 1997, Jul 11;277(5323):242-5.
107. 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* 2002, Nov 1;22(21):9228-36.
108. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995, Mar;113(3):325-32.
109. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991, Nov 22;254(5035):1178-81.
110. 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, May;147(5):847-58, 858.e1.
111. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY, Wong WT. Evaluation of time domain and spectral domain optical coherence tomography in the measurement of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008, Oct;49(10):4290-6.
112. Whited JD. Accuracy and reliability of teleophthalmology for diagnosing diabetic retinopathy and macular edema: A review of the literature. *Diabetes Technol Ther* 2006, Feb;8(1):102-11.
113. Marcus DM, Brooks SE, Ulrich LD, Bassi FH, Laird M, Johnson M, Newman C. Telemedicine diagnosis of eye disorders by direct ophthalmoscopy. A pilot study. *Ophthalmology* 1998, Oct;105(10):1907-14.
114. Blomdahl S, Marén N, Lof R. Tele-Ophthalmology for the treatment in primary care of disorders in the anterior part of the eye. *J Telemed Telecare* 2001;7 Suppl 1:25-6.
115. Shimmura S, Shinozaki N, Fukagawa K, Tsubota K. Telemedicine in the follow-up of corneal transplant patients. *J Telemed Telecare* 1997;3(4):227-8.
116. Shimmura S, Shinozaki N, Fukagawa K, Shimazaki J, Tsubota K. Real-Time telemedicine in the clinical assessment of the ocular surface. *Am J Ophthalmol* 1998, Mar;125(3):388-90.

117. Cheung JC, Dick PT, Kraft SP, Yamada J, Macarthur C. Strabismus examination by telemedicine. *Ophthalmology* 2000, Nov;107(11):1999-2005.
118. Li HK. Telemedicine and ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1999;44(1):61-72.
119. Ells AL, Holmes JM, Astle WF, Williams G, Leske DA, Fielden M, et al. Telemedicine approach to screening for severe retinopathy of prematurity: A pilot study. *Ophthalmology* 2003, Nov;110(11):2113-7.
120. Mertz M, Mann G, Zahlmann G, Obermaier M. Scientific role of german ophthalmology in the european telecommunication project OPHTEL. *Ophthalmologie* 1997, Jul;94(7):523-8.
121. Garden JW, Knapp CF, Sanders JH. Biomicroscopic electronic imaging and data transfer. *Arch Ophthalmol* 1990, May;108(5):637-8.
122. Murdoch I, Bainbridge J, Taylor P, Smith L, Burns J, Rendall J. Postoperative evaluation of patients following ophthalmic surgery. *J Telemed Telecare* 2000;6 Suppl 1:S84-6.
123. Feldman EL. Digital fluorescein tele-angiography. *Am J Ophthalmol* 1987, Jul 15;104(1):91-3.
124. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998, Sep;21(9):1414-31.
125. Bäcklund LB, Algvere PV, Rosenqvist U. New blindness in diabetes reduced by more than one-third in stockholm county. *Diabet Med* 1997, Sep;14(9):732-40.
126. Cavallerano AA, Cavallerano JD, Katalinic P, Tolson AM, Aiello LP, Aiello LM, Joslin Vision Network Clinical Team. Use of joslin vision network digital-video nonmydriatic retinal imaging to assess diabetic retinopathy in a clinical program. *Retina* 2003, Apr;23(2):215-23.
127. Gómez-Ulla F, Fernandez MI, Gonzalez F, Rey P, Rodriguez M, Rodriguez-Cid MJ, et al. Digital retinal images and teleophthalmology for detecting and grading diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2002, Aug;25(8):1384-9.
128. Kerr D, Cavan DA, Jennings B, Dunnington C, Gold D, Crick M. Beyond retinal screening: Digital imaging in the assessment and follow-up of patients with diabetic retinopathy. *Diabet Med* 1998, Oct;15(10):878-82.
129. Lamminen H, Voipio V, Ruohonen K, Uusitalo H. Telemedicine in ophthalmology. *Acta Ophthalmol Scand* 2003, Apr;81(2):105-9.

130. Liesenfeld B, Kohner E, Piehlmeier W, Kluthe S, Aldington S, Porta M, et al. A telemedical approach to the screening of diabetic retinopathy: Digital fundus photography. *Diabetes Care* 2000, Mar;23(3):345-8.
131. Tennant MT, Rudnisky CJ, Hinz BJ, MacDonald IM, Greve MD. Tele-Ophthalmology via stereoscopic digital imaging: A pilot project. *Diabetes Technol Ther* 2000;2(4):583-7.
132. Rudnisky CJ, Tennant MT, de Leon AR, Hinz BJ, Greve MD. Benefits of stereopsis when identifying clinically significant macular edema via teleophthalmology. *Can J Ophthalmol* 2006, Dec;41(6):727-32.
133. Smith M, Frost A, Graham CM, Shaw S. Effect of pupillary dilatation on glaucoma assessments using optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2007, Dec;91(12):1686-90.
134. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using stratusoct. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004, Jun;45(6):1716-24.
135. Garas A, Vargha P, Holló G. Reproducibility of retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement with the rtvue-100 optical coherence tomograph. *Ophthalmology* 2010, Jan 14.
136. Grewal DS, Brar GS, Grewal SP. Correlation of nuclear cataract lens density using scheimpflug images with lens opacities classification system III and visual function. *Ophthalmology* 2009, Aug;116(8):1436-43.
137. Kirkwood BJ, Hendicott PL, Read SA, Pesudovs K. Repeatability and validity of lens densitometry measured with scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg* 2009, Jul;35(7):1210-5.
138. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Lee G, Lin D, Pang CP, Lam DS. Comparison of macular thickness measurements between time domain and spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008, Nov;49(11):4893-7.
139. Vujosevic S, Midena E, Pilotto E, Radin PP, Chiesa L, Cavarzeran F. Diabetic macular edema: Correlation between microperimetry and optical coherence tomography findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006, Jul;47(7):3044-51.
140. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998, Feb;105(2):360-70.

141. Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, Rapizzi E, Menchini U, Bandello F, Chiodini RG. Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: A systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, Nov;48(11):4963-73.
142. Goebel W, Franke R. Retinal thickness in diabetic retinopathy: Comparison of optical coherence tomography, the retinal thickness analyzer, and fundus photography. *Retina* 2006, Jan;26(1):49-57.
143. Sadda SR, Tan O, Walsh AC, Schuman JS, Varma R, Huang D. Automated detection of clinically significant macular edema by grid scanning optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006, Jul;113(7):1187.e1-12.
144. Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005, May;139(5):807-13.
145. Ozdek SC, Erdinç MA, Gürelik G, Aydın B, Bahçeci U, Hasanreisöğlü B. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: Comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica* 2005;219(2):86-92.
146. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP, DiBernardo C, Bressler NM. Detection of diabetic foveal edema: Contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2004, Mar;122(3):330-5.
147. Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM, O'Marah TL. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004, Apr;111(4):712-5.
148. Lattanzio R, Brancato R, Pierro L, Bandello F, Iaccher B, Fiore T, Maestranzi G. Macular thickness measured by optical coherence tomography (OCT) in diabetic patients. *Eur J Ophthalmol* 2002;12(6):482-7.
149. Sánchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, Moreno-Montañés J, García-Layana A. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002, May;43(5):1588-94.
150. Yang CS, Cheng CY, Lee FL, Hsu WM, Liu JH. Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol Scand* 2001, Jun;79(3):266-70.
151. Baskin DE. Optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21(3):172-7.

152. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995, Aug;113(8):1019-29.
153. Koozekanani D, Roberts C, Katz SE, Herderick EE. Intersession repeatability of macular thickness measurements with the humphrey 2000 OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, May;41(6):1486-91.
154. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986, Feb 8;1(8476):307-10.
155. Polito A, Del Borrello M, Isola M, Zemella N, Bandello F. Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping with stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005, Oct;123(10):1330-7.
156. Burgueño MJ, García-Bastos JL, González-Buitrago JM. ROC curves in the evaluation of diagnostic tests. *Med Clin (Barc)* 1995, May 6;104(17):661-70.
157. Zweig MH, Campbell G. Receiver-Operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993, Apr;39(4):561-77.
158. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics* 1988, Sep;44(3):837-45.
159. Shoukri MM. Measures of interobserver agreement. CRC; 2004.
160. Kramer MS, Feinstein AR. Clinical biostatistics. LIV. The biostatistics of concordance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1981;29(1):111.
161. Schoenfeld ER, Greene JM, Wu SY, Leske MC. Patterns of adherence to diabetes vision care guidelines: Baseline findings from the diabetic retinopathy awareness program. *Ophthalmology* 2001, Mar;108(3):563-71.
162. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. VI. Retinal photocoagulation. *Ophthalmology* 1987, Jul;94(7):747-53.
163. Ahmed J, Ward TP, Bursell SE, Aiello LM, Cavallerano JD, Vigersky RA. The sensitivity and specificity of nonmydriatic digital stereoscopic retinal imaging in detecting diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2006, Oct;29(10):2205-9.
164. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: A systematic review. *Ann Intern Med* 2004, Feb 3;140(3):189-202.

165. Cheung CY, Yiu CK, Weinreb RN, Lin D, Li H, Yung AY, et al. Effects of scan circle displacement in optical coherence tomography retinal nerve fibre layer thickness measurement: A RNFL modelling study. *Eye (Lond)* 2009, Jun;23(6):1436-41.
166. Gomez-Ulla F, Alonso F, Aibar B, Gonzalez F. A comparative cost analysis of digital fundus imaging and direct fundus examination for assessment of diabetic retinopathy. *Telemed J E Health* 2008, Nov;14(9):912-8.
167. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2003, Jan;26(1):226-9.
168. Al Sabti K, Raizada S, Wani VB, Al Ajmi M, Gayed I, Sugathan TN. Efficacy and reliability of fundus digital camera as a screening tool for diabetic retinopathy in kuwait. *J Diabetes Complications* 2003;17(4):229-33.
169. Schaudig UH, Glaefke C, Scholz F, Richard G. Optical coherence tomography for retinal thickness measurement in diabetic patients without clinically significant macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31(3):182-6.
170. Shahidi M, Ogura Y, Blair NP, Rusin MM, Zeimer R. Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991, Aug;109(8):1115-9.
171. Yasukawa T, Kiryu J, Tsujikawa A, Dong J, Suzuma I, Takagi H, Ogura Y. Quantitative analysis of foveal retinal thickness in diabetic retinopathy with the scanning retinal thickness analyzer. *Retina* 1998;18(2):150-5.
172. Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, Iliev ME, Frey M, Rothenbuehler SP, et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009, Jul;50(7):3432-7.
173. Gurses-Ozden R, Ishikawa H, Hoh ST, Liebmann JM, Mistlberger A, Greenfield DS, et al. Increasing sampling density improves reproducibility of optical coherence tomography measurements. *J Glaucoma* 1999, Aug;8(4):238-41.
174. Mok KH, Lee VW, So KF. Increasing scans per examination improves the reproducibility on retinal nerve fiber layer measurements by optical coherence tomography. *Optom Vis Sci* 2004, Apr;81(4):268-71.

X. Lista de tablas

Tabla 1: Resumen de estudios epidemiológicos de retinopatía diabética en España.....	17
Tabla 2: Resumen de estudios epidemiológicos de edema macular diabético en España. .	28
Tabla 3: Características de los sistemas de tomografía espectral.....	39
Tabla 4: Medidas de dispersión y localización del tamaño pupilar en distintos ambientes lumínicos.....	79
Tabla 5: Valores de densidad del cristalino obtenidos con Pentacam en el eje vertical y en el tridimensional.....	80
Tabla 6: Valores de densidad del cristalino obtenidos con Pentacam en el eje horizontal y valor de densidad máxima cristaliniana medida en el modo tridimensional.	80
Tabla 7: Valores de mediana y rango de espesor retiniano (micras) obtenidos con cada sistema de OCT antes y después de la dilatación en la primera medida (casilla superior) y segunda medida (casilla inferior) en cada zona macular.	82
Tabla 8: Valores de densidad del cristalino en los que fracasó el Topcon 3D sin midriasis en la aplicación de su algoritmo de segmentación.	84
Tabla 9: Valores de densidad del cristalino en los que fracasó el Topcon 3D con midriasis en la aplicación de su algoritmo de segmentación.	85
Tabla 10: Resumen del análisis de regresión logística exacta entre los parámetros de densidad cristaliniana y el fracaso del Topcon 3D sin midriasis.	87
Tabla 11: Resumen del análisis de regresión logística exacta entre los parámetros de densidad cristaliniana y el fracaso del Topcon 3D con midriasis.	87
Tabla 12: Estudio de regresión logística entre tamaño pupilar y fracaso en la obtención de imágenes.	88
Tabla 13: Valores de intensidad de señal con los tres sistemas de OCT.....	89
Tabla 14: Resumen del estudio de correlacion (Rho de Spearman y nivel de significación) entre intensidad de señal y valores de densidad cristaliniana estudiada con Pentacam.	90
Tabla 15: Resumen del estudio de correlación (Rho de Spearman y nivel de significación) entre el tamaño pupilar y la intensidad de la señal del OCT.....	91
Tabla 16: Valores de sensibilidad y especificidad de los tres sistemas de OCT no midriáticos y midriáticos utilizando como referencia la biomicroscopía.	93

Tabla 17: Valores predictivos positivos y negativos de los tres sistemas de OCT no midriáticos y midriáticos utilizando como referencia la biomicroscopía.....	94
Tabla 18: Razones de verosimilitud positiva y negativa de los tres sistemas de OCT no midriáticos y midriáticos utilizando como referencia la biomicroscopía.....	96
Tabla 19: Porcentaje de casos en los que se produjo discrepancia entre pruebas diagnósticas.....	97
Tabla 20: Características de los casos diagnosticados de edema macular por OCT.....	98
Tabla 21: Resumen de valores del AUC para Topcon 3D.....	100
Tabla 22: Resumen de valores del AUC para Cirrus HD.....	101
Tabla 23: Resumen de valores del AUC para Spectralis.....	102
Tabla 24: Medias de espesor retiniano antes y después de la midriasis farmacológica, Topcon 3D (micras).....	111
Tabla 25: Medias de espesor retiniano antes y después de la midriasis farmacológica, Cirrus HD (micras).....	111
Tabla 26: Medias de espesor retiniano antes y después de la midriasis farmacológica, Spectralis (micras).....	112
Tabla 27: Valores de sensibilidad y especificidad de los tres sistemas de OCT incluyendo en el análisis toda la región macular frente a la biomicroscopía como referencia.....	113
Tabla 28: Valores predictivos positivos y negativos de los tres sistemas de OCT incluyendo en el análisis toda la región macular frente a la biomicroscopía como referencia.....	114
Tabla 29: Razones de verosimilitud positivas y negativas de los tres sistemas de OCT incluyendo en el análisis toda la región macular frente a la biomicroscopía como referencia.....	115
Tabla 30: Resumen de índices de validez usando como <i>gold standard</i> el OCT en midriasis.....	116
Tabla 31: Rho de Spearman entre espesor foveal medido antes y después de la dilatación pupilar.....	118

Tabla 32: Resumen del AUC de cada OCT no midriático frente a su homólogo con dilatación como <i>gold standard</i> de edema macular diabético.....	122
Tabla 33: Criterios de Landis y Koch para la interpretación del coeficiente de correlación intraclase.	123
Tabla 34: Coeficiente de correlación intraclase y nivel de significación entre la primera medida sin dilatar y la primera en midriasis.....	124
Tabla 35: Coeficiente de correlación intraclase entre OCT no midriático y midriático para la región foveal ajustado por agudeza visual.....	124
Tabla 36: Coeficiente de correlación intraclase entre OCT no midriático y midriático para la región foveal ajustado por espesor retiniano.	125
Tabla 37: Coeficiente de repetibilidad para un intervalo de confianza del 95% determinando el error de medida en micras para una medición con OCT.....	141
Tabla 38: Coeficiente de repetibilidad determinando el error de medida en micras para una medición con OCT no midriático a nivel foveal en función de la agudeza visual de los pacientes.	141
Tabla 39: Coeficiente de repetibilidad determinando el error de medida en micras para una medición con OCT no midriático a nivel foveal en función del grosor retiniano.....	142
Tabla 40: t de student para muestras pareadas comparando la media de las diferencias entre la primera y segunda medida antes y después de la dilatación en cada sistema de OCT.....	142
Tabla 41: Test de Wilcoxon para muestras pareadas.	143
Tabla 42: Coeficiente de correlación intraclase y nivel de significación entre la primera medida y la segunda obtenida con cada OCT antes y después de la dilatación pupilar.....	144
Tabla 43: Estudios de validez interna del OCT en el diagnóstico del edema macular diabético.	160
Tabla 44: Comparación de los valores de sensibilidad y especificidad de los tres sistemas de OCT, considerando los valores foveales y todo el área macular.....	170

Tabla 45: Porcentaje de falsos positivos de cada sistema de OCT considerando los valores foveales y todo el área macular con respecto a la biomicroscopía.....	170
Tabla 46: Comparación de los valores predictivos positivos y negativos de los tres sistemas de OCT, considerando los valores foveales y todo el área macular.....	177
Tabla 47: Comparación de las razones de verosimilitudes diagnósticas positivas y negativas de los tres sistemas de OCT, considerando los valores foveales y todo el área macular.....	179
Tabla 48: Valores predictivos positivos y negativos para los tres sistemas de OCT, siendo el <i>gold standard</i> el OCT midriático.....	185
Tabla 49: Razón de verosimilitudes diagnósticas positiva y negativa para los tres sistemas de OCT, siendo el <i>gold standard</i> el OCT midriático.....	185
Tabla 50: Comparación de nuestros valores del coeficiente de repetibilidad (micras) con los obtenidos en el estudio de Forooghian.....	193
Tabla 51: Coeficientes de repetibilidad (micras) de los OCT con dilatación pupilar.....	194

XI. Lista de figuras

Figura 1: Imagen retiniana a nivel macular obtenida con Stratus OCT y con Spectralis...	37
Figura 2: Esquema del diseño del estudio.....	57
Figura 3: Pupilómetro Pmetrics 1.30.....	58
Figura 4: Imagen de la Pentacam HR utilizada para la realización de esta tesis.	60
Figura 5: Imagen del Topcon 3D-1000 utilizado para la realización de esta tesis.	62
Figura 6: Pantalla de visualización del Cirrus HD.....	64
Figura 7: Imagen del Cirrus HD utilizado en la realización de esta tesis.	64
Figura 8: Imagen del OCT Spectralis utilizado en la realización de esta tesis.....	66
Figura 9: Imagen de la sala de pruebas donde se situaron los tres sistemas de tomografía espectral para asegurar las mismas condiciones de luminosidad.....	67
Figura 10: Mapas de grosores retinianos en Cirrus, Topcon 3D y Spectralis.	69
Figura 11: Representación gráfica del grado de retinopatía diabética.....	78
Figura 12: Representación gráfica de los pacientes tratados con láser.	78
Figura 13: Correlación del mapa ETDRS macular con la imagen fundoscópica.....	81
Figura 14: Sensibilidad y especificidad de los OCT espectrales en el diagnóstico del edema macular diabético.....	93
Figura 15: Valores predictivos positivos y negativos de los OCT espectrales en el diagnóstico del edema macular diabético.	94
Figura 16: Razón de verosimilitudes positiva y negativa de los distintos OCT espectrales para el diagnóstico del edema macular diabético.....	96
Figura 17: Curva ROC de Topcon 3D en ojos con midriasis y sin midriasis en el diagnóstico del edema macular diabético.	100
Figura 18: Curva ROC de Cirrus HD en ojos con midriasis y sin midriasis en el diagnóstico del edema macular diabético.	101
Figura 19: Curva ROC de Spectralis en ojos con midriasis y sin midriasis en el diagnóstico del edema macular diabético.	102
Figura 20: Comparación de curvas ROC de los tres sistemas de OCT en el diagnóstico del edema macular diabético sin dilatación pupilar.....	103
Figura 21: Comparación de curvas ROC de los tres sistemas de OCT en el diagnóstico del edema macular diabético con dilatación pupilar.....	105

Figura 22: Sensibilidad y especificidad de los OCT para el edema macular diabético al estudiar todas las zonas maculares.....	113
Figura 23: VPP y VPN de los OCT para el edema macular diabético al estudiar todas las zonas maculares.....	114
Figura 24: RV+ y RV- de los OCT para el edema macular diabético al estudiar todas las zonas maculares.....	115
Figura 25: Sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del edema macular diabético de cada OCT usando el OCT en midriasis como <i>gold standard</i>	117
Figura 26: VPP y VPN en el diagnóstico del edema macular diabético de cada OCT usando el OCT en midriasis como <i>gold standard</i>	117
Figura 27: RV+ y RV- en el diagnóstico del edema macular diabético de cada OCT usando el OCT en midriasis como <i>gold standard</i>	118
Figura 28: Gráfica de correlación entre la medición del grosor foveal con y sin midriasis usando el Topcon 3D.....	119
Figura 29: Gráfica de correlación entre la medición del grosor foveal con y sin midriasis usando el Cirrus HD.....	119
Figura 30: Gráfica de correlación entre la medición del grosor foveal con y sin midriasis usando el Spectralis.....	120
Figura 31: Curva ROC del edema macular diabético diagnosticado con Topcon 3D no midriático, utilizando como <i>gold standard</i> el Topcon 3D en midriasis.....	121
Figura 32: Curva ROC del edema macular diabético diagnosticado con Cirrus HD no midriático, utilizando como <i>gold standard</i> el Cirrus HD en midriasis.....	121
Figura 33: Curva ROC del edema macular diabético diagnosticado con Spectralis no midriático, utilizando como <i>gold standard</i> el Spectralis en midriasis.....	122
Figura 34: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en el área foveal.....	126
Figura 35: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en el área foveal.....	127
Figura 36: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en el área foveal.....	127
Figura 37: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en la zona nasal 1.....	128
Figura 38: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en la zona nasal 1.....	128
Figura 39: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en la zona nasal 1.....	129

Figura 40: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en la zona nasal 2.....	129
Figura 41: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en la zona nasal 2.....	130
Figura 42: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en la zona nasal 2.....	130
Figura 43: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en la zona temporal 1.....	131
Figura 44: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en la zona temporal 1.....	131
Figura 45: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en la zona temporal 1.....	132
Figura 46: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en la zona temporal 2.....	132
Figura 47: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en la zona temporal 2.....	133
Figura 48: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en la zona temporal 2.....	133
Figura 49: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en la zona superior 1.....	134
Figura 50: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en la zona superior 1.....	134
Figura 51: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en la zona superior 1.....	135
Figura 52: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en la zona superior 2.....	135
Figura 53: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en la zona superior 2.....	136
Figura 54: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en la zona superior 2.....	136
Figura 55: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en la zona inferior 1.....	137
Figura 56: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en la zona inferior 1.....	137
Figura 57: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en la zona inferior 1.....	138
Figura 58: Gráfica de Bland-Altman para Topcon 3D en la zona inferior 2.....	138
Figura 59: Gráfica de Bland-Altman para Cirrus HD en la zona inferior 2.....	139
Figura 60: Gráfica de Bland-Altman para Spectralis en la zona inferior 2.....	139
Figura 61: Cálculo de la densidad cristaliniiana mediante cámara Scheimpflug.....	151
Figura 62: Ejemplo 1, paciente con fracaso en la medición.....	152
Figura 63: Ejemplo 2, paciente en que se produjo un fracaso en la obtención de imágenes con el Topcon 3D con y sin dilatación pupilar por una cuña cortical.....	153
Figura 64: Segmentación retiniana mediante Topcon 3D.....	158
Figura 65: Segmentación retiniana en Cirrus HD.....	159
Figura 66: Segmentación retiniana en Spectralis.....	159
Figura 67: Ejemplo de validez diagnóstica de los OCT no midriáticos en la detección del edema macular diabético.....	166

Figura 68: Microquiste perifoveal no detectado por biomicroscopía causante de engrosamiento retiniano yuxtafoveal.....	169
Figura 69: Ejemplo que muestra el desacuerdo entre biomicroscopía y OCT.	171
Figura 70: Fallo en la medición en la región inferior2 en el Topcon 3D.	183
Figura 71: Representación gráfica de los límites de acuerdo.....	190