



CORRELACIÓN DEL DÉFICIT FUNCIONAL VISUAL Y  
ALTERACIONES MICROVASCULARES EN LA  
RETINOPATÍA DIABÉTICA MEDIANTE  
MICROPERIMETRÍA Y ANGIOGRAFÍA POR  
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.

TESIS DOCTORAL  
2020

Autora: Marta Alonso Plasencia  
Director: Mario Alberto Gómez Culebras  
Codirector: Rodrigo Abreu González

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



TESIS DOCTORAL  
2020

CORRELACIÓN DEL DÉFICIT FUNCIONAL VISUAL Y  
ALTERACIONES MICROVASCULARES EN LA  
RETINOPATÍA DIABÉTICA MEDIANTE  
MICROPERIMETRÍA Y ANGIOGRAFÍA POR  
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.

Memoria presentada por  
Marta Alonso Plasencia  
para optar al grado de Doctor.

Director: Mario Alberto Gómez Culebras  
Codirector: Rodrigo Abreu González

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



**D. MARIO ALBERTO GÓMEZ CULEBRAS**, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA COMO DIRECTOR DE ESTE TRABAJO Y **D. RODRIGO ABREU GONZÁLEZ**, DOCTOR EN MEDICINA COMO CODIRECTOR,

CERTIFICAN:

Que **Dña. Marta Alonso Plasencia** ha realizado, bajo nuestra dirección, el trabajo de Tesis Doctoral titulado "CORRELACIÓN DEL DÉFICIT FUNCIONAL VISUAL Y ALTERACIONES MICROVASCULARES EN LA RETINOPATÍA DIABÉTICA MEDIANTE MICROPERIMETRÍA Y ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA".

Que, en nuestra opinión como director y codirector de la Tesis, reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados, para ser presentada ante el correspondiente Tribunal para optar al Grado de Doctor, de acuerdo con la legislación vigente.

Y, para que conste a efectos oportunos, firmamos el presente certificado.

En Santa Cruz de Tenerife a 27 de julio de 2020.

Fdo: D. Mario Alberto Gómez Culebras

Fdo: D. Rodrigo Abreu González

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

A Tati y Juan, por su apoyo y cariño,  
siempre los llevaré en el corazón y en el pensamiento.

A mis padres,  
por su ejemplo diario de trabajo y generosidad.

A Omar, Bilal y Marcos,  
por ser la alegría de mi casa.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



“La única cosa realmente valiosa es la intuición”

Albert Einstein  
(1879-1955)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

## Agradecimientos

Al Doctor Mario Gómez Culebras, Profesor de la Universidad de La Laguna, Jefe del Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Director de esta tesis, por permitirme comenzar con este proyecto y animarme a seguir en momentos importantes.

Al Doctor Rodrigo Abreu González, especialista del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Codirector de esta tesis, por la idea original, sus consejos y su inspiración que han sido fundamentales para la elaboración del trabajo.

A la Doctora María Antonia Gil Hernández, jefa del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, por su apoyo a este proyecto desde el inicio.

A todos los miembros del servicio por crear un ambiente de trabajo excelente.

A los adjuntos y a los pacientes a los que debo mi formación como especialista en Oftalmología.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

## Índice

1. Resumen. . . . .	1
2. Lista de abreviaturas. . . . .	7
3. Nomenclatura y referencias. . . . .	11
4. Hallazgos originales de nuestro trabajo . . . . .	15
5. Publicaciones y comunicaciones a congresos . . . . .	19
6. Introducción . . . . .	23
6.1. Diabetes mellitus	
6.1.1. Definición . . . . .	25
6.1.2. Epidemiología. . . . .	25
6.1.3. Clasificación . . . . .	27
6.1.4. Complicaciones crónicas . . . . .	28
6.2. Retinopatía diabética	
6.2.1. Definición. . . . .	31
6.2.2. Fisiopatología . . . . .	31
6.2.3. Epidemiología . . . . .	34
6.2.4. Factores de riesgo. . . . .	36
6.2.5. Tipos de RD y sus lesiones clínicas. . . . .	39
6.2.6. Clasificación. . . . .	44
6.3. Edema macular diabético	
6.3.1. Definición. . . . .	49
6.3.2. Epidemiología . . . . .	49
6.3.3. Clasificación. . . . .	50
6.4. Pruebas diagnósticas	
6.4.1. Historia clínica y exploración oftalmológica. . . . .	61
6.4.2. Retinografía en color . . . . .	62
6.4.3. Angiografía fluoresceínica. . . . .	63
6.4.4. Tomografía de coherencia óptica (OCT). . . . .	65
6.4.4.1. Introducción. . . . .	65
6.4.4.2. OCT y retinopatía diabética . . . . .	69
6.4.5. Angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA). . . . .	72
6.4.5.1. Introducción. . . . .	72
6.4.5.2. Artefactos. . . . .	73
6.4.5.3. OCTA y retinopatía diabética . . . . .	75

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

6.4.6. Microperimetría	
6.4.6.1. Introducción . . . . .	78
6.4.6.2. Interpretación de la microperimetría . . . . .	80
6.4.6.3. Microperimetría y retinopatía diabética. . . . .	81
6.5. Bibliografía. . . . .	83
<b>7. Hipótesis de trabajo y objetivos</b>	
7.1. Justificación. . . . .	99
7.2. Hipótesis de trabajo. . . . .	100
7.3. Objetivos	
7.3.1. Objetivo principal. . . . .	100
7.3.2. Objetivos secundarios . . . . .	100
<b>8. Material y Métodos</b>	
8.1. Muestra	
8.1.1. Selección de pacientes	
8.1.1.1. Criterios de inclusión . . . . .	105
8.1.1.2. Criterios de exclusión. . . . .	105
8.2. Protocolo de estudio	
8.2.1. Protocolo de exploración del sujeto. . . . .	106
8.2.2. Bases de datos. . . . .	107
8.3. Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)	107
8.4. Variables del estudio	
8.4.1. Epidemiológicas . . . . .	108
8.4.2. Oftalmológicas . . . . .	109
8.4.3. Sistémicas . . . . .	109
8.4.4. OCTA	
8.4.4.1. Densidad vascular. . . . .	109
8.4.4.2. Perfusión vascular. . . . .	111
8.4.4.3. Zona avascular foveal (ZAF). . . . .	112
8.4.5. Microperimetría	
8.4.5.1. Sensibilidad retiniana. . . . .	114
8.4.5.2. Fijación central. . . . .	115
8.4.6. OCT . . . . .	116
8.5. Análisis estadístico. . . . .	117
8.6. Bibliografía . . . . .	118
<b>9. Resultados</b>	
9.1. Muestra	
9.1.1. Características epidemiológicas y clínicas. . . . .	121
9.2. Densidad vascular . . . . .	124
9.3. Densidad de perfusión . . . . .	126
9.4. Zona avascular foveal . . . . .	126
9.5. Sensibilidad retiniana . . . . .	128

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

9.6. Fijación central. . . . .	129
9.7. Resultados de tomografía de coherencia óptica	
9.7.1. Resultados de espesores retinianos medios por sectores. . .	130
9.7.2. Clasificación del edema macular según ETDRS. . . . .	131
9.7.3. Clasificación del EMD según la clasificación LET. . . . .	132
9.7.4. Clasificación del EMD según la clasificación Panozzo. . . . .	134
9.8. Correlaciones entre OCTA y microperimetría	
9.8.1. Correlaciones estructura y función. . . . .	135
9.8.2. Correlación densidad vascular y sensibilidad retiniana y edad. . . . .	140
9.8.3. Comparativa de DV y SR según sexo. . . . .	141
9.8.4. Correlación densidad vascular y grado de retinopatía diabética. . . . .	142
9.8.5. Influencia de la patología sistémica. . . . .	148
9.9. Correlaciones entre tomografía de coherencia óptica y microperimetría	
9.9.1. Correlaciones espesor central y función. . . . .	150
9.9.2. Correlaciones edema macular y función. . . . .	150
10. Discusión	
10.1. Características demográficas de la muestra . . . . .	155
10.2. Estudio de la densidad vascular en los plexos retinianos. . . . .	158
10.3. Estudio de la zona avascular foveal . . . . .	160
10.4. Estudio de espesores por tomografía de coherencia óptica. . .	161
10.5. Estudio de la sensibilidad retiniana . . . . .	163
10.6. Análisis de las correlaciones. . . . .	164
10.7. Bibliografía . . . . .	167
11. Conclusiones . . . . .	177

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

## 1. Resumen

1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resumen

## 1. Resumen

**PROPÓSITO:** El objetivo de la presente tesis doctoral ha sido estudiar la relación entre la densidad vascular (DV), medida mediante angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA); y la sensibilidad retiniana (SR), medida mediante microperimetría, en voluntarios con retinopatía diabética y controles sanos, de forma global y por sectores. En este estudio hemos profundizado en variables que miden la estructura vascular de la mácula y la función visual de la misma y cómo se relacionan.

**MÉTODO:** Diseñamos un estudio prospectivo y observacional de tipo transversal con un grupo de sujetos diabéticos y un grupo control con sujetos sanos. Se examinaron con el equipo de OCTA, con el microperímetro y se les realizó una exploración oftalmológica completa en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de La Candelaria.

Analizamos las correlaciones, entre las variables de DV en los plexos retinianos, área, perímetro y circularidad de la zona avascular foveal (ZAF), y la perfusión macular con las variables de SR y fijación central.

**RESULTADOS:** Reclutamos 122 ojos de 83 sujetos con diabetes y 88 ojos de 54 sujetos control. La densidad vascular media en el plexo vascular superficial fue de 14,25% (+/-3,75) en diabéticos y 18,27% (+/-2,46) en sanos existiendo diferencias estadísticamente significativas entre grupos ( $p < 0,05$ ). En el plexo profundo la densidad media fue 20,65% (+/-3,29) en diabéticos y 23,47% (+/-3,01) en sanos ( $p < 0,05$ ). El área de la ZAF fue 0,38 mm<sup>2</sup> (+/- 0,21) en diabéticos y 0,30 mm<sup>2</sup> (+/-0,13) en sanos ( $p < 0,05$ ). La SR media fue 27,56 dB (+/-3,22) en diabéticos y 31,57 dB (+/- 1,31) en sanos ( $p < 0,05$ ). No se detectaron diferencias entre grupos en la fijación central dentro del anillo de 2 y 4 grados centrales.

Se establece una correlación de fuerza  $r=0,48$  y  $r=0,46$  entre las densidades de los plexos vasculares superficial y profundo, respectivamente, y la SR ( $p < 0,05$ ) en el grupo de diabéticos, mientras que esta fuerza de relación es de  $r=0,29$  y  $r=0,24$  en el grupo de sanos ( $p < 0,05$ ). Esta relación también es posible observarla por sectores más pequeños en 7 y 8 de 9 sectores en diabéticos y 2 y 0 de 9 sectores en sanos. Se encuentra una relación entre los parámetros de la ZAF, especialmente el área con la SR media, central

3

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resumen

y la agudeza visual, que no es encontrada en sanos. No encontramos relación entre los parámetros de la ZAF y la fijación central ( $p > 0,05$ ) tanto en diabéticos como en sanos. La DV en el plexo superficial disminuye con la edad en sanos ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,05$ ) pero no presenta una relación significativa en diabéticos. La SR disminuye con la edad en sanos ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,05$ ) y en el grupo de diabéticos ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,05$ ) con menor fuerza. En diabéticos, el grado de severidad de la RD se relaciona de forma inversa y significativa sobre la DV en los plexos retinianos superficial y profundo ( $p < 0,05$ ). La SR también disminuye cuando aumenta el grado de RD ( $p < 0,05$ ).

**CONCLUSIONES:** La densidad vascular medida por OCTA en sujetos diagnosticados de retinopatía diabética está disminuida respecto a sanos y se relaciona con una disminución de la sensibilidad retiniana de forma global aunque existen otros factores que modifican esta relación. La microperimetría es más sensible que la AV para determinar el daño funcional de la ZAF. La fijación retiniana central es una función que permanece estable hasta fases avanzadas de la enfermedad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

## Abstract

**PURPOSE:** The main purpose of this doctoral thesis has been to study the relationship between the vessel density (VD) measured with angiography by optical coherence tomography (OCTA) and the retinal sensitivity (SR), measured by microperimetry, in diabetic retinopathy voluntaries and healthy controls in the whole macula and by smaller sectors. In this study we have assessed variables that measure the vascular structure of the macula and its visual function and how they are related.

**METHODS:** A prospective and observational cross-sectional study was design including a group of diabetic subjects and a control group with healthy subjects. They were examined with the OCTA device, with the microperimeter and they underwent a complete ophthalmological examination in the Ophthalmology Service of the University Hospital of La Candelaria.

Correlations between the variables of VD in the retinal plexus, area, perimeter and circularity of the foveal avascular zone (FAZ), and macular perfusion with the variables of RS and central fixation were analysed.

**RESULTS:** One-hundred-twenty-two eyes from 83 subjects with diabetes and 88 eyes from 54 control subjects were recruited. The mean vascular density in the superficial vascular plexus was 14.25 % (+/- 3.75) in diabetics and 18.27% (+/- 2.46) in healthy patients, with statistically significant difference between groups ( $p < 0.05$ ). In deep plexus, the mean density was 20.65% (+/- 3.29) in diabetics and 23.47% (+/- 3.01) in healthy subjects ( $p < 0.05$ ). The area of the FAZ was 0.38 mm<sup>2</sup> (+/- 0.21) in the diabetic group and 0.30 mm<sup>2</sup> (+/- 0.13) in the healthy group ( $p < 0.05$ ). The mean RS was 27.56 (+/- 3.22) dB in diabetics and 31.57 (+/-1.31) dB in healthy subjects ( $p < 0.05$ ). No differences were detected between groups in central fixation within the ring of 2 and 4 central degrees.

A force of correlation  $r = 0.48$  and  $r = 0.46$  is established between the densities of the superficial and deep vascular plexuses, respectively, and the RS ( $p < 0.05$ ) in the group of diabetics, while this force is  $r = 0.29$  and  $r = 0.24$  in the healthy group ( $p < 0.05$ ). This relationship can also be observed by smaller sectors in 7 and 8 of 9 sectors in diabetics and 2 and 0 of 9 sectors in healthy subjects. A relationship is found between

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resumen

the parameters of the FAZ, especially the area with the mean, central RS and visual acuity, which is not found in healthy subjects. We did not find a relationship between the parameters of the FAZ and the central fixation ( $p > 0.05$ ) in both diabetics and healthy subjects. The VD in the superficial plexus decreases with age in healthy subjects ( $r = -0.26$ ;  $p < 0.05$ ) but does not present a significant relationship in diabetics. RS decreases with age in healthy subjects ( $r = -0.55$ ;  $p < 0.05$ ) and in the diabetic group ( $r = -0.28$ ;  $p < 0.05$ ) with less force. The degree of severity of DR is inversely and significantly related to VD in the superficial and deep retinal plexuses ( $p < 0.05$ ). SR also decreases when the severity of DR increases ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** Vessel density measured by OCTA in diabetic retinopathy subjects is decreased compared to healthy subjects and is related to a decrease in retinal sensitivity overall, although there are other factors that could modify this relationship. Microperimetry is more sensitive than visual acuity to determine the functional damage of FAZ. Central retinal fixation is a function that remains stable until advanced stages of the disease.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

## 2. Lista de abreviaturas

7

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Lista de abreviaturas

## 2. Lista de abreviaturas

- ACCORD *Action To Control Cardiovascular Risk In Diabetes*
- AGF *Angiografía fluoresceínica*
- AMIR *Anomalías vasculares intrarretinianas*
- CARDS *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*
- CDC *Cohorte de Canarias*
- DAG *Diacil-glicerol*
- dB *Decibelios*
- DCCT *Diabetes Control and Complications Trial*
- DD *Diámetro de disco*
- DM *Diabetes Mellitus*
- DMAE *Degeneración macular asociada a la*
- DRIL *Disorganization retinal inner layers*
- EMCS *Edema macular clínicamente significativo*
- EMD *Edema macular diabético*
- EPR *Epitelio Pigmentario de la Retina*
- ETDRS *Early Treatment Diabetes Retinopathy Study*
- FIELD *Fenofibrate Intervention And Event Lowering In Diabetes*
- GAPDH *Glicerilaldehído 3-fosfato deshidrogenasa*
- HP *Hemorragia prerretiniana*
- HTA *Hipertensión arterial*
- IAPB *International Agency for the Prevention of Blindness*
- IDF *Federación Internacional de Diabetes*
- LET *Clasificación "Localización, Extensión, Tracción"*
- MA *Microaneurismas*
- MODY *Madurity Onset Diabetes of the Youth*
- NADPH *Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato*
- NV *Neovascularización*
- OCT *Tomografía de coherencia óptica*

9

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Lista de abreviaturas

- OCTA Angiografía por tomografía de coherencia óptica
- OMS Organización Mundial de la Salud
- PAI Inhibidor del activador del plaminógeno
- PCR Proteín-cinasa c
- PKC Proteín cinasa c
- RD Retinopatía diabética
- RDNP Retinopatía diabética no proliferativa
- RDP Retinopatía diabética proliferativa
- redGPDS Red de Grupos de Estudio de Diabetes
- ROC *Receiver Operating Characteristic*
- RR Riesgo Relativo
- SLO *Scanning Laser Ophthalmoscope*
- TGF-alfa Factor de crecimiento transformador alfa
- TGF-beta Factor de crecimiento transformador beta
- UKPDS *United Kingdom Prospective Diabetic Study*
- VEGF Factor de crecimiento del endotelio vascular
- WESDR *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*
- ZAF Zona Avascular Foveal

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

### 3. Nomenclatura y referencias

11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Nomenclatura y referencias

### 3. Nomenclatura y referencias

En este manuscrito hemos decidido utilizar la terminología inglesa para la definición de las variables e índices ya que permiten identificarlos de forma más clara y evitan la confusión que se produce con las traducciones. En ocasiones, se ha mostrado la equivalencia a español para facilitar la lectura del texto.

Las referencias bibliográficas se han incluido al final de cada capítulo para facilitar la lectura. En el caso de repetir la referencia bibliográfica en otro capítulo se ha citado de nuevo al finalizar el mismo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

## 4. Hallazgos originales de nuestro trabajo

15

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Hallazgos originales

#### 4. Hallazgos originales de nuestro trabajo

Esta tesis doctoral constituye el primer estudio prospectivo observacional que correlaciona la angiografía mediante tomografía de coherencia óptica (OCTA) con la microperimetría en el estudio de la retinopatía diabética (RD). En este estudio se analiza, en sujetos con RD, los datos cuantitativos que generan los algoritmos de procesado de la imagen y se relacionan con los datos funcionales de forma global y por sectores. Demostramos que la microangiopatía diabética produce una disminución de los capilares en la mácula y de esta forma también disminuye la función macular. Asimismo, la zona avascular foveal aumenta de tamaño en área y perímetro y en este estudio demostramos que se relaciona con una disminución de la sensibilidad macular, que es más sensible que la agudeza visual. Sin embargo, la disminución de la densidad vascular y el daño de la zona avascular foveal no producen inestabilidad en la fijación central en los pacientes con agudezas superiores a 0,2 en Snellen.

En resumen, esta tesis doctoral contribuye a ampliar el conocimiento de la RD a través de nuevas tecnologías, teniendo en cuenta el abordaje funcional.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

## 5. Publicaciones y comunicaciones a congresos

19

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Publicaciones y comunicaciones

## 5. Publicaciones y comunicaciones a congresos

### • ARTÍCULOS PUBLICADOS

Alonso-Plasencia M, Abreu-González R, Gómez-Culebras MA. Structure-Function Correlation Using OCT Angiography And Microperimetry In Diabetic Retinopathy. Clin Ophthalmol. 2019;13:2181-2188.

### • COMUNICACIONES A CONGRESOS

1. Alonso Plasencia M, Abreu González R, Afonso Rodríguez A. "Estudio automatizado de la fijación retiniana en población sana y con retinopatía diabética sin edema macular diabético mediante microperimetría". Presentado en X Reunión de VRC, 2018 (Tenerife).
2. Alonso Plasencia M, Abreu González R, Díaz Rodríguez R, Alberto Pestano M, Gil Hernández MA. "Foveal avascular zone parameters in diabetic eyes and healthy subjects measured by optical coherence tomography angiography". Presentado en 6th International Congress on OCT Angiography and advances in OCT, 2018 (Roma, Italia).
3. Alonso Plasencia M, Abreu González R, Afonso Rodríguez A, Alberto Pestano M, Gil Hernández MA. "Structure-function correlation using OCT angiography and microperimetry in diabetic retinopathy ". Presentado en 6th International Congress on OCT Angiography and advances in OCT, 2018 (Roma, Italia).
4. Alonso Plasencia M, Abreu González R, Alberto Pestano M, Afonso Rodríguez A, Gil Hernández MA, Gómez Culebras MA. "Structure-function correlation using OCT angiography and microperimetry in diabetic retinopathy". Presentado en Congreso de la Sociedad Europea de Ophthalmología 2019 (Niza, Francia).
5. Alonso Plasencia M, Abreu González R, Alberto Pestano M, Gómez Culebras MA. "Retinal vascular density mapping is better correlated with function than retinal vascular perfusion density mapping". E-poster en Euretina 2019 (Paris, Francia).

21

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

## 6. Introducción

23

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

## 6. Introducción

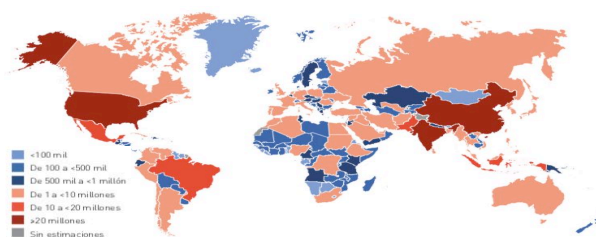
### 6.1. Diabetes mellitus

#### 6.1.1. Definición

La *Diabetes Mellitus* (DM) engloba un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas caracterizado por la hiperglucemia mantenida durante periodos prolongados de tiempo. Las causas de la hiperglucemia pueden ser las siguientes: disminución de la secreción de insulina por las células beta del páncreas, resistencia a la insulina por las células periféricas o ambos factores<sup>1</sup>. Las manifestaciones clínicas se producen debido a que los diferentes tejidos, como consecuencia de estar expuestos a concentraciones elevadas de glucosa, se glicosilan y presentan complicaciones agudas, como por ejemplo, la cetoacidosis diabética y complicaciones crónicas macrovasculares o microvasculares como por ejemplo, la retinopatía diabética.

#### 6.1.2. Epidemiología

Según cifras de la novena edición del Atlas de la Diabetes de la *International Diabetes Federation* (IDF)<sup>2</sup> se estima que actualmente en el mundo existen 463 millones de personas que sufren DM (fig.1). De cada 11 personas hay una afectada por este trastorno pero uno de cada dos sujetos está sin diagnosticar. Las previsiones para 2045 son las alarmantes cifras de que 700,2 millones de personas en el mundo estarán afectadas por esta patología, sin embargo, es posible que afecte a más población. Los cálculos realizados en el pasado<sup>3</sup> para la prevalencia en la actualidad no fueron capaces de prever el rápido aumento de la diabetes, la obesidad y la alteración de la tolerancia a la glucosa.



**Figura 1:** Atlas de prevalencia de DM mundial actualizado. Fuente: novena edición del Atlas de la *International Diabetes Federation* (IDF).

25

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028

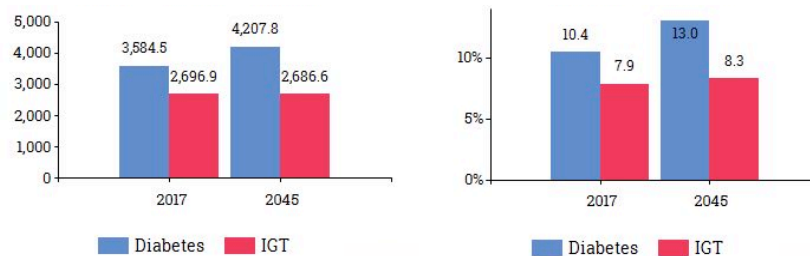
Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Introducción

En España, en 2010 un estudio poblacional<sup>4</sup> recogió la prevalencia en 100 poblaciones del país creando una muestra representativa del territorio nacional, estimando que el 13,8% (intervalo de confianza (IC) al 95% 12,8-14,7%) de los habitantes sufren DM aunque solo el 7,8% lo conocía. Las cifras de la IDF estiman un 10,4% (IC al 95%: 8,2-14,6%) de prevalencia de DM en nuestro país en 2017 y se prevé que la prevalencia aumentará al 13% en 2045 (fig.2). El estudio DARIOS<sup>5</sup> publicado en 2016, ha permitido realizar con su base de datos de más de 28 mil pacientes un sistema que permite calcular las prevalencias de distintas patologías en España entrando en su página web, en base a los datos recogidos en 10 comunidades. La prevalencia en España en hombres es del 16% (IC al 95%: 13.8-18.1%) y en mujeres del 11.7% (IC al 95%: 9.9-13.6%).



**Figura 2:** Prevalencia de DM e Intolerancia glucocarbonada (IGT) en adultos entre 20 y 79 años en España en 2017 y previsión para 2045. A la izquierda: número de personas. A la derecha: porcentaje de prevalencia. Fuente: octava edición del Atlas de la IDF.

En Canarias, se realizó un estudio poblacional llamado estudio de Cohorte De Canarias (CDC)<sup>6</sup> entre los años 2000 y 2005, hallando una prevalencia del 12% de diabetes en hombres entre 18 y 75 años y 10% de las mujeres en el mismo rango de edad. La campaña “Canarias por la Salud” realizada en 2015 en nuestra Comunidad Autónoma encuestó a los asistentes a sus jornadas destacando que un 13,2% de hombres y un 8,5% de mujeres referían haber sido diagnosticados de DM tipo 2. Estas cifras suponen una mayor prevalencia de la diabetes en Canarias. Nuestra comunidad también participó en el citado estudio DARIOS. En este estudio transversal calcularon que la prevalencia de DM en Canarias está aumentada de forma estadísticamente

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

significativa en los grupos de edad por decenios por debajo de los 64 años, lo que quiere decir que la diabetes es más precoz y además calculan que es más mortal según apuntan las cifras de mortalidad de este estudio.

### 6.1.3. Clasificación

La mayoría de los casos de DM se puede clasificar según su etiología en dos grandes grupos<sup>7</sup>:

- La DM tipo 1 que se produce por un déficit absoluto o casi absoluto de insulina. Las personas con más riesgo de desarrollar este tipo de diabetes se pueden detectar por marcadores genéticos y por la evidencia serológica de un proceso de tipo autoinmune de destrucción de las células beta pancreáticas.
- La DM tipo 2 que se caracteriza por resistencia a insulina a la que se puede asociar déficit de insulina. Su prevalencia es mucho mayor. Este tipo de diabetes tiene un comienzo más insidioso, y la hiperglucemia puede estar presente durante un periodo de tiempo antes de que se diagnostique la enfermedad provocando cambios patológicos en distintos tejidos.

Además en otro grupo encontramos la diabetes gestacional, mujeres que durante su embarazo fueron diagnosticadas de diabetes. Por último, otro grupo de patologías menos frecuentes que producen diabetes son las siguientes:

- Trastornos genéticos por defectos en la función de las células beta (conocidos antes como *maturity onset diabetes of the young* (MODY)) o por defectos en la acción de la insulina.
- Enfermedades exocrinas del páncreas: fibrosis quística, pancreatitis, traumatismos, neoplasias...
- Inducido por fármacos: tiazidas, interferón alfa, pentamidina, glucocorticoides, beta adrenérgicos...
- Infecciones del páncreas: rubeola o citomegalovirus.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

6.1.4. Complicaciones crónicas

Las complicaciones crónicas de la DM (fig.3) son responsables de la morbilidad y mortalidad de esta patología. Algunas de estas alteraciones son específicas de la DM como la retinopatía o la nefropatía; y otras no se presentan solo en personas con DM pero sí son más frecuentes como la arteriosclerosis o la cardiopatía isquémica.

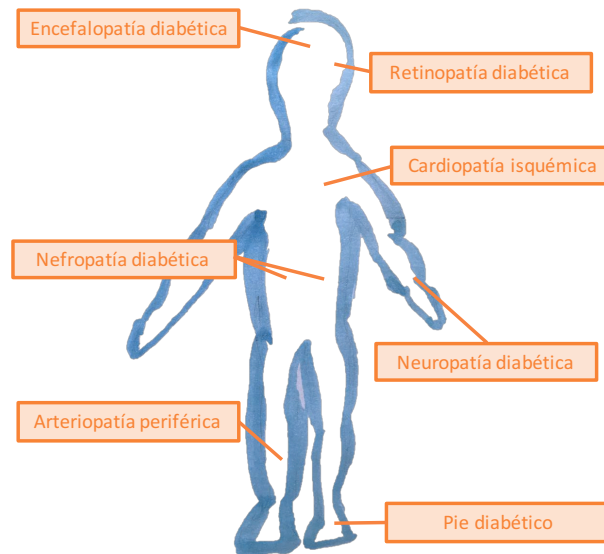


Figura 3: Principales complicaciones crónicas de la *diabetes mellitus*.

A continuación presentamos su clasificación<sup>8</sup> y analizaremos sus principales características, excepto de la retinopatía que se tratará en un apartado más adelante:

- Microvasculares:
  - Retinopatía diabética
  - Nefropatía diabética
  - Neuropatías sensitivas y motoras (mono y polineuropatías) y vegetativas
- Macrovasculares:
  - Arteriopatía coronaria
  - Enfermedad vascular periférica
  - Enfermedad cerebrovascular

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

- Otras:
  - Del tubo digestivo (gastroparesia, diarrea)
  - Genitourinarias (uropatías y disfunción sexual)
  - Dermatológicas
  - Infecciosas
  - Cataratas
  - Glaucoma

La nefropatía diabética es la principal causa de nefropatía en etapa terminal en el mundo occidental y una de las primeras causas de morbimortalidad relacionada con la DM<sup>8</sup>. Se caracteriza por proteinuria persistente (albuminuria superior a 300 mg en orina de 24 horas), hipertensión arterial e insuficiencia renal progresiva. Se clasifica según la clasificación de Mougensen<sup>10</sup> en cinco estadios:

- Etapa I: hipertrofia e hiperfiltración renal
- Etapa II: lesiones estructurales con normoalbuminuria
- Etapa III: nefropatía diabética incipiente: microalbuminuria persistente
- Etapa IV: nefropatía diabética manifiesta: proteinuria persistente
- Etapa V: insuficiencia renal terminal.

La neuropatía diabética es una complicación de la DM muy frecuente<sup>11</sup>. No existe una clasificación aceptada de forma unánime pero podemos aproximarnos con la siguiente:

- Neuropatía somática: se divide en dos grupos:
  - Neuropatía simétrica o polineuropatía:
    - Polineuropatía sensitivomotora simétrica distal: de comienzo insidioso, afecta más a miembros inferiores con hormigueos, hiperestesia, dolor, espasmos, fasciculaciones y calambres.
    - Neuropatía aguda dolorosa: presentación aguda, más en las plantas de los pies
    - Neuropatía motora proximal simétrica: dolor y amiotrofia insidioso y progresivo, más frecuente en muslos y caderas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

- Neuropatías focales y multifocales:
  - Mononeuropatías: la forma más frecuente es la afectación del III par craneal, también se afectan VI, IV y VII pares o algunos nervios periféricos como el mediano o el peroneal.
  - Neuropatía proximal asimétrica
- Neuropatía vegetativa
  - Sistema gastrointestinal: gastroparesia, náuseas, vómitos, anorexia, dolor epigástrico, estreñimiento o diarrea. Puede presentar dificultad para el control metabólico porque provoca hipoglucemias.
  - Sistema genitourinario: pérdida de sensación de llenado y disminución de la acción del detrusor. También ocasiona disfunción eréctil (aunque también influyen factores vasculares).
  - Sistema cardiovascular: afectación de los barorreceptores aórticos y carotídeos y denervación cardíaca.
  - Sistema sudomotor.
  - Sistema endocrino: fallo de la respuesta simpática a la hipoglucemia.

La arteriopatía coronaria es la causante de que la mortalidad por enfermedad coronaria sea el doble en diabéticos que la población general y en mujeres el riesgo sea cuatro veces superior a mujeres no diabéticas. Las formas de presentación son la angina, el infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca y muerte súbita. En general, se presentan de forma menos dolorosa y más severa<sup>12</sup>.

La arteriopatía periférica es fundamentalmente en miembros inferiores y por debajo de la rodilla. Se puede presentar como claudicación intermitente, dolor en reposo o gangrena seca. Aparece más en los diabéticos que presentan más factores de riesgo como la dislipemia, la HTA y el tabaquismo<sup>13,14</sup>.

La enfermedad cerebrovascular se produce más frecuentemente cuando se asocia la hipertensión. Aparece como ictus isquémico, infartos lacunares y amaurosis fugax<sup>14</sup>.

El pie diabético, se trata de una complicación mixta ya que subyace una etiopatogenia neuropática y puede acompañarse o no de isquemia y un antecedente traumático. La DM constituye una de las principales causas de amputaciones no traumáticas de los pies<sup>12</sup>.

30

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

## 6.2. Retinopatía diabética

### 6.2.1. Definición

La retinopatía diabética (RD) es el daño progresivo que se desarrolla a largo plazo en las células de la retina en pacientes que sufren hiperglucemias de forma crónica. Tradicionalmente, se clasifica dentro de las complicaciones microvasculares de la DM<sup>15</sup> ya que se producen cambios en la pared de los capilares sanguíneos que llevan a la oclusión de vasos de calibre estrecho e isquemia del tejido circundante. Sin embargo, la microangiopatía forma parte de un mecanismo más complejo e investigaciones recientes apuntan a un proceso neurodegenerativo acompañante. Hay evidencia de que durante la RD se produce un aumento importante de la apoptosis de las células de todas las capas de la retina<sup>16</sup>. No obstante, el mecanismo exacto por el que se produce esta apoptosis no es del todo conocido, la hipótesis es que el daño vascular y neuronal se produce de forma repetida y finalmente fallan los sistemas de reparación celular<sup>17</sup>, dando comienzo a la apoptosis.

Histopatológicamente en la RD podemos encontrar engrosamiento de la membrana basal, oclusiones vasculares, fuga de fluido entre las uniones de los pericitos del endotelio vascular, apoptosis de células de la retina, neovascularización, inflamación y producción de proliferaciones fibrovasculares<sup>18,19</sup>.

El aumento del estrés oxidativo, la inflamación de los capilares y la retina, la hipoxia retiniana, y la angiogénesis son rutas por las que la RD aparece, progresa y compromete la visión en un sujeto con DM<sup>20</sup>.

### 6.2.2. Fisiopatología

Desde el punto de vista fisiopatológico, la retinopatía diabética evoluciona en dos fases diferenciadas en el tiempo. La primera fase constituye el daño progresivo debido a la hiperglucemia que se produce de forma pasiva. La segunda fase es la respuesta activa que nuestro cuerpo utiliza para de alguna forma compensar el daño previo pero que resulta ser aberrante<sup>21</sup>.

Los mecanismos implicados en la evolución de la RD son varios e interactúan de forma compleja. Podemos clasificarlos en cambios bioquímicos, fisiológicos, hematológicos y anatómicos para explicarlos de forma más clara.

31

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

➤ Cambios bioquímicos:

Resumimos en las siguientes líneas y en la figura 4 los principales cambios:

- Vía de la aldosa reductasa, fue el primer mecanismo descrito de daño celular por la diabetes. La hiperglucemia provoca que esta enzima convierta el exceso de glucosa en sorbitol. Como consecuencia reduce menos cantidad de aldehídos intracelulares tóxicos a alcoholes inactivos, produce un ambiente hiperosmolar que lleva al daño celular, y consume NADPH (Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato), haciendo más sensible a la célula al estrés oxidativo<sup>22</sup>.
- Glicosilación proteica, por unión de la glucosa a la lisina de las cadenas de aminoácidos. Produce daño celular porque interfiere en las proteínas que regulan la transcripción de los genes, altera las proteínas de la matriz extracelular y altera las proteínas del plasma sanguíneo y como consecuencia, activan citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento<sup>23</sup>.

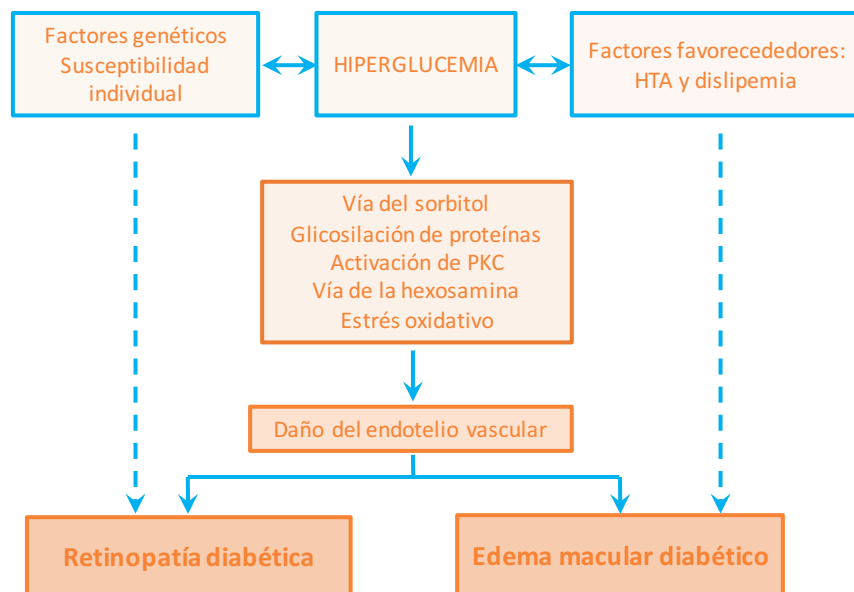


Figura 4: Factores bioquímicos que producen la retinopatía diabética.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

- Activación de la Proteín-Kinasa C (PKC), los niveles altos de glucemia aumentan las síntesis de novo de Diacil-glicerol (DAG) y este a su vez activa la proteín-cinasa C. Esta última aumenta la expresión de endotelina-1, citoquina que hace disminuir el flujo capilar. En respuesta a esta isquemia el pericito produce factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Además se producen una serie de alteraciones muy variadas que afectan a la transducción de señales, expresión de distintos genes (incluyendo la síntesis de proteínas de la matriz extracelular, del inhibidor del activador del plaminógeno (PAI-1) y del factor de crecimiento transformador beta (TGF-beta 1))<sup>24,25</sup>.
  - Vía de la hexosamina, en condiciones normales es una vía que solo sigue el 2-3 % de la fructosa. Sin embargo, en la diabetes la activación de la vía de las hexosaminas se relaciona con la estimulación de la expresión de genes como los del TGF-alfa, de TGF-beta 1 y del PAI-1 y de la resistencia insulínica<sup>26</sup>.
  - Estrés oxidativo, se ha postulado que puede ser el nexo de las vías expuestas anteriormente aunque todo está interrelacionado con la hiperglucemia igualmente. La sobreproducción del anión superóxido dentro de la célula endotelial produce la disminución de los niveles de óxido nítrico (alterando así la homeostasis<sup>27</sup>) y la inhibición de la actividad de la enzima GAPDH (glicerilaldehído 3-fosfato deshidrogenasa) que participa de forma clave en la glucólisis, frenando esta vía y produciendo un aumento de las triosas fosfato, compuestos altamente reactivos que glicosilan proteínas y generan estrés oxidativo<sup>28</sup>. Al reducir estas triosas se genera DAG y se activa la vía de la proteín-cinasa C. Además al frenar la glucólisis se eleva la Fructosa-6-fosfato y se activa la vía de la hexosamina.
- Cambios fisiológicos:
- Deterioro de la autorregulación del flujo sanguíneo en la retina.
  - Disminución de la velocidad sanguínea en la retina.
  - Vasodilatación de arteriolas y vénulas retinianas<sup>21</sup>.

33

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Introducción

- Cambios en la pared vascular por lesión endotelial, engrosamiento y pérdida de elasticidad. Pérdida de pericitos que condiciona la disminución de la capacidad compensadora del flujo vascular.
- Alteraciones hematológicas:
  - Alteraciones en el eritrocito: aumento de agregación eritrocitaria, y disminución de la capacidad de deformarse.
  - Alteraciones de la coagulación: se produce un estado de hipercoagulabilidad por aumento del fibrinógeno y el factor VIII de Von Willebrand y por disminución de la actividad fibrinolítica (menor liberación del activador del plasminógeno tisular por lesión de las células endoteliales)<sup>21</sup>.
- Cambios anatómicos:
  - Pérdida de pericitos, produce la dilatación focal de los capilares. Puede constituir el único signo patognomónico de la microangiopatía diabética<sup>29</sup>.
  - Alteraciones en la membrana basal capilar, se produce una engrosamiento marcado y progresivo, vacuolización y depósito de colágeno fibrilar.

6.2.3. Epidemiología

La RD es la principal causa de discapacidad visual en adultos en edad laboral en los países desarrollados<sup>30</sup>. El riesgo de ceguera en personas con diabetes es 25 veces superior al resto de la población, según la IDF.

El grupo de trabajo *Vision Loss Expert Group* ha publicado recientemente una revisión sistemática y metaanálisis<sup>31</sup> sobre las principales causas de ceguera a nivel mundial. Estos datos constituyen la fuente de información más actualizada de la que disponen organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *International Agency for the Prevention of Blindness* (IAPB). Según dicho documento, en el mundo existen 217 millones de personas con deficiencia visual de moderada a grave y de estas 36 millones son ciegas. Según estimaciones de este grupo de expertos, a nivel mundial en 2015, un 1,3 % (IC al 80%: 0,2 – 2,93%) de los casos se debían a

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

retinopatía diabética. Estos son 2,6 millones (IC al 80%: 0,2-9,9) de casos de deficiencia visual moderada o grave debida a la RD.

Por otro lado, en 2012 el metaanálisis<sup>32</sup> del *META-EYE Study Group* calculó la prevalencia mundial en base a estudios poblacionales realizados entre 1980-2008, estudiando diferentes etnias y marcos socioculturales. La prevalencia en las personas con DM de cualquier grado de RD fue del 35% y de RD proliferativa del 7%.

En Europa, según el mismo estudio, el porcentaje de deficiencia visual debida a RD es entre el 2,36% y 3,87% siendo más baja en Europa Central y Occidental que en Europa Oriental. Este porcentaje es superior al que encontramos en el mundo ya que en Europa existen índices más bajos de ceguera por catarata, errores refractivos no corregidos y mejor acceso a profesionales de la salud ocular.

En España, disponemos datos de estudios realizados en diferentes localizaciones del territorio nacional, que utilizan diversa metodología y selección de la muestra para su estudio. Las cifras más bajas son las obtenidas en un estudio retrospectivo realizado con datos de historias de pacientes diabéticos en el Sistema Catalán de Salud con un cálculo de 5,8% de RD en los sujetos<sup>33</sup>. En la misma Comunidad Autónoma, estudios realizados sobre la población que acude a un sistema de cribado por teleoftalmología hallan 39,41% de RD en 1996<sup>34</sup>; 27,55% en 2007<sup>35</sup> y 26,11% con datos de 2008<sup>36</sup>. En el País Vasco, estudiaron la prevalencia sobre pacientes con DM sin diagnóstico oftalmológico previo que fueron remitidos del médico especialista en Endocrinología al oftalmólogo, hallando un 9,36%<sup>37</sup> de RD en 2010. Como vemos, el resultado es variable pero existen indicios de que la tendencia de la prevalencia de la RD ha ido disminuyendo en nuestro país.

En Canarias, un estudio retrospectivo<sup>38</sup> realizado en 2003 sobre población urbana diagnosticada de DM tipo 2 en el 98 % de los casos que acudieron a un sistema de teleoftalmología, estimó que la prevalencia de RD era 17,2%. Sin embargo, la selección de los pacientes y el pequeño tamaño muestral, mil sujetos estudiados, nos invitan a realizar nuevos estudios en este campo para conocer de forma más exacta la prevalencia de RD.

Cuando se aborda el tema de la epidemiología de la RD, clásicamente se nombra un estudio realizado en Estados Unidos entre 1979 y 1980 para identificar las características epidemiológicas y los principales factores de riesgo para desarrollar

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

retinopatía diabética entre la población con diagnóstico de diabetes mellitus. Este estudio epidemiológico llamado el *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR)<sup>39</sup>, calculó que la prevalencia de RD en diabéticos jóvenes (menores de 30 años) era del 17% cuando llevaban menos de 5 años de enfermedad y 98 % si llevaban más de 15 años desde el diagnóstico. En diabéticos mayores de 30 años, la prevalencia era de 29% cuando la duración de la enfermedad era menos de 5 años, y 78% si llevaban más de 15 años. Estas cifras de prevalencia de RD calculadas hace más de 35 años son superiores a la de los estudios de prevalencia publicados en el actual siglo como los que hemos citado al inicio del apartado. Por tanto, concluimos que en la actualidad, la prevalencia de la RD está en disminución en países desarrollados. Se piensa que este descenso es debido a que los estudios prospectivos *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)<sup>40</sup> en población con DM tipo 1 y *United Kingdom Prospective Diabetic Study* (UKPDS)<sup>41</sup> en DM tipo 2, cambiaron el paradigma de control metabólico de los pacientes con DM por parte de los médicos especialistas en Endocrinología. Este mejor control de la enfermedad desde etapas tempranas ha logrado frenar el incremento de la prevalencia de las complicaciones a pesar del aumento de la diabetes en el mundo.

6.2.4. Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo que han sido identificados para la aparición y progresión de la RD son el tiempo de evolución de la DM y el control glucémico del paciente. A continuación desarrollaremos estos y otros factores que influyen en la RD:

- Tiempo de evolución de la DM:
  - El estudio de cohortes *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR)<sup>39</sup> determinó hace más de 30 años que en DM tipo 1 la prevalencia aumentaba en función de los años de duración de la enfermedad. Los porcentajes fueron 8%, 25%, 60% y 80% para 3, 5, 10 y 20 años.
  - El citado META-EYE Study Group<sup>32</sup> estimó en DM tipo 1 un aumento de la prevalencia de RD según la duración de la enfermedad de 10 años, de 10 a 20 años y más de 20 años del 21%, 54,2% al 76,3%. En DM tipo 2 con más de 20 años de evolución la prevalencia de RD era de 25,2%.

36

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

- El estudio EURODIAB IDDM prospective complication Study<sup>42</sup>, siguió una cohorte de pacientes DM tipo 1 sin RD al inicio y tras 7,3 años de seguimiento el 56% desarrollan RD.
- El grupo Steno Diabetes Center de Dinamarca<sup>43</sup> comparó dos cohortes de pacientes diagnosticados de DM tipo 1 según el momento del diagnóstico. La cohorte cuya diabetes debutó entre 1965 y 1969 tenían 31% de RD y 18,6% de edema macular diabético (EMD) a los 20 años del diagnóstico. Por otro lado, la cohorte diagnosticada entre 1979-1984 presentó 12,5% de RD y 7,4 % de EMD tras 20 años de seguimiento. Estas cifras constituyen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p < 0,001$  y  $p = 0,03$ ). Remarcando que el mejor conocimiento y manejo de la enfermedad redonda en una menor frecuencia de las complicaciones.
- Control glucémico:
  - En DM tipo 1 el estudio WESDR halló que los pacientes con valores de hemoglobina glicosilada (A1c) altos tenían un mayor riesgo de aparición y progresión de RD a corto plazo.
  - En DM tipo 1, el citado estudio DCCT, demostró que la terapia intensiva con insulina en bomba o 3 o más inyecciones:
    - Retrasa la aparición de RD en el 76% [IC 95% entre 62 y 85%] de los casos sin RD previa.
    - Disminuye la progresión de la RD en el 54% [IC 95% 39-66%] de los casos con RD leve al inicio del estudio.
    - Disminuye la progresión a RD proliferativa en el 47% [IC 95% 14-67%] de los casos con RD previa.
    - Retrasa la aparición y progresión de nefropatía y neuropatía.
  - En DM tipo 2, el estudio UKPDS, comprobó que los pacientes con cifras de A1c inferiores a 7 % presentaban menos progresión de RD, menos necesidad de terapia con láser, menos hemovítreos y menos aparición de EMD<sup>41</sup>.
  - Otros estudios de prevalencia también señalan tasas más bajas de RD si el control glucémico es bueno<sup>32,43</sup>.

37

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

- **Hipertensión arterial:** un reciente metaanálisis<sup>44</sup>, que incluye estudios sobre DM tipo 1 y tipo 2, calculó que el control estrecho de las cifras de presión arterial previene la aparición de RD en 4-5 años con un riesgo relativo (RR) de 0,80 (IC 95% [0,71- 0,92]). Sin embargo, para prevenir la progresión de RD o de EMD, los resultados no son concluyentes para recomendar el control de la presión arterial.
- **Hiperlipidemia:** en estudios epidemiológicos<sup>32,45</sup> se ha observado que hay mayor tasa de RD en pacientes con niveles de colesterol alto. El papel de las estatinas ha sido estudiado extensamente y sin embargo encontramos evidencia a favor<sup>46,47</sup> y en contra<sup>48,49,50</sup> de su uso para prevenir la RD. El estudio con mayor fortaleza es el *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)*<sup>51</sup>, un ensayo clínico que concluyó que la atorvastatina en el tratamiento de los pacientes con DM tipo 2 no mejora el riesgo de progresión de la RD, pero es capaz de disminuir la necesidad de laser aunque no de forma estadísticamente significativa. Otros dos ensayos clínicos aleatorizados con seguimiento a 4 y 5 años son el *Action To Control Cardiovascular Risk In Diabetes (ACCORD) Eye Study*<sup>52</sup> y el *Fenofibrate Intervention And Event Lowering In Diabetes (FIELD)*<sup>53</sup> evaluaron el efecto del fenofibrato solo o asociado a simvastatina. Encontraron que reduce de forma significativa la progresión de la RD.
- **Microalbuminuria y nefropatía:** los pacientes con microalbuminuria presentan un riesgo aumentado por tres para desarrollar RD a corto plazo<sup>45</sup>. La RD y la enfermedad renal diabética son ambas complicaciones microvasculares y guardan una estrecha relación, cuando hay RD los pacientes tienen un riesgo 1,56 (IC 95%: 1.07–2.26,  $P = 0.020$ ) veces mayor de presentar una progresión más rápida de la nefropatía<sup>54</sup>.
- **Tabaquismo:** recientemente se ha publicado un metaanálisis<sup>55</sup> sobre la relación entre el hábito tabáquico y la RD. Incluye 73 artículos publicados hasta febrero de 2017. Concluyen lo siguiente:
  - En DM tipo 1, el riesgo de RD aumenta en fumadores (RR = 1,23, IC 95% 1,14, 1,33,  $P < 0,001$ ), y el riesgo de RD proliferativa (RR = 1,48, IC 95% 1,20, 1,81,  $P < 0,001$ ).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

- En DM tipo 2, el riesgo de RD está disminuido en fumadores (RR = 0,92, IC 95% 0,86, 0,98, P = 0,02) igual que el riesgo de RD proliferativa (RR = 0,68, IC 95% 0,61, 0,74, P < 0,001).

6.2.5. Tipos de RD y sus lesiones clínicas

Clínicamente la retinopatía diabética se puede clasificar según las lesiones que observemos en la exploración del fondo de ojo. Un oftalmólogo general debe estar entrenado en técnicas de biomicroscopía posterior y oftalmoscopia indirecta para su correcta identificación. Las lesiones que debemos reconocer son las siguientes:

- **Microaneurismas:** son dilataciones saculares de la pared vascular de arteriolas terminales, capilares o vénulas de pequeño calibre que se producen por la pérdida de pericitos. Se distinguen por ser imágenes puntiformes, redondas y de color rojo, generalmente. Se consideran las lesiones más precoces de la RD. Se localizan en su mayoría en la capa nuclear interna y es más frecuente observarlos en la mácula, temporal a la fóvea (fig. 5). En ocasiones, es difícil diferenciar un microaneurisma de una microhemorragia con la simple exploración, sin embargo, mediante angiografía con fluoresceína resulta sencillo, ya que los microaneurismas se rellenan de contraste y se observan hiperfluorescentes mientras que las microhemorragias bloquean la fluorescencia de fondo y se ven hipofluorescentes.



Figura 5: Microaneurismas en una retinografía en color (señalados por flechas).

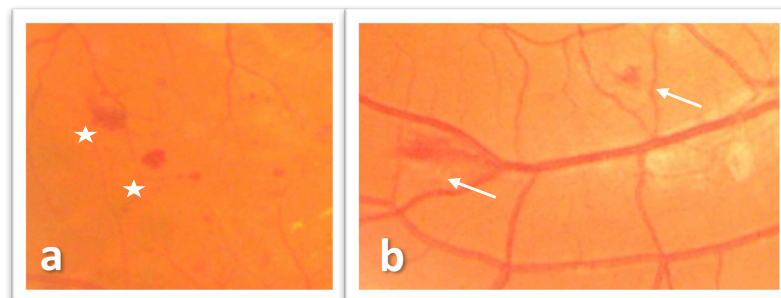
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

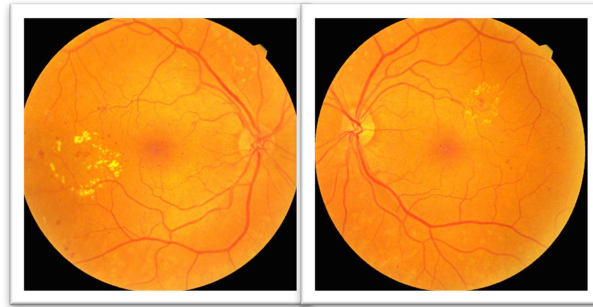
- **Hemorragias intrarretinianas:** son signos de extravasación de sangre a la retina. Se producen por rotura de microaneurismas o por alteración de la permeabilidad vascular de capilares o vénulas. Se distinguen por ser manchas de color rojo con límites poco precisos que pueden adoptar distinta morfología en función de la capa de la retina en la que se localicen. Si están en las capas más internas su forma es más alargada siguiendo la distribución de la capa de fibras, se pueden llamar hemorragias en llama o llamarada. Si están en capas más profundas su forma es redondeada y se pueden llamar hemorragias numulares (fig. 6). La cantidad de hemorragias tiene un valor pronóstico ya que el estadio de la RD va aumentado con el número de las mismas<sup>40</sup>.



**Figura 6:** a) Hemorragias profundas (señaladas con estrellas). b) Hemorragias superficiales (señaladas con flechas).

- **Exudados lipídicos:** también conocidos como exudados duros son depósitos intrarretinianos de lípidos y lipoproteínas que se extravasan como consecuencia de cambios en la permeabilidad vascular. Son de límites bien definidos y color blanco-amarillento. Se suelen agrupar alrededor de las lesiones vasculares que los originan y es frecuente encontrarlos en la mácula formando un anillo (disposición circinada) o en forma de estrella (fig. 7).

> Introducción



**Figura 7:** Exudados duros en disposición circinada en ambos ojos de un mismo paciente (señalados con flechas).

- **Exudados algodonosos o blandos:** son depósitos de detritus que se producen por interrupción del flujo axoplásmico de la retina interna como consecuencia de microinfartos por oclusión de arteriolas de pequeño calibre. Son formaciones de color blanco, mal delimitadas, de distribución radial a la papila del nervio óptico y de 300 a 700 micras de tamaño. Indican fenómenos vasculares obstructivos e hipoxia, pero carecen de valor pronóstico ya que su vida media es corta y desaparecen espontáneamente sin dejar signos (fig. 8).



**Figura 8:** Exudados algodonosos en una RD proliferativa (señalados con flechas).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Introducción

• **Anomalías vasculares:**

- **Retinianas:** en el árbol vascular venoso podemos destacar el arrosariamiento venoso, es decir, las vénulas tienen un calibre irregular con dilataciones y estenosis parcheadas que simulan las cuentas de un rosario. El aumento del calibre vascular de las venas puede ser complicado de detectar pero está presente cuando la RD ha progresado (fig. 9). Las asas vasculares pueden dar el “signo de omega” por similitud a la letra griega. El envainamiento venoso y los exudados perivenosos son otras lesiones posibles. Estas alteraciones van a constituir un indicador fiable de progresión de la RD. En el árbol arterial también se pueden ver cambios morfológicos como estenosis, envainamiento y oclusiones (vasos fantasma de color blanco sin flujo sanguíneo en su lumen).



Figura 9: Dilatación venosa (señalada con flechas).

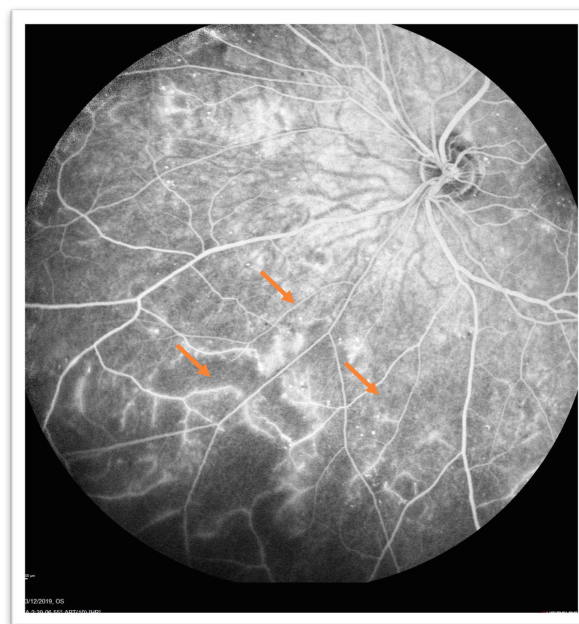
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

- **Intrarretinianas:** las anomalías vasculares intrarretinianas (AMIR), son comunicaciones normales en la red capilar que están anormalmente permeables y surgen como consecuencia de la oclusiones extensas de la red capilar que conducen a dilatación de los capilares adyacentes, por tanto, son sinónimo de hipoxia retiniana. Se distinguen de los neovasos por angiografía, las AMIR no presentan fuga de contraste profusa (fig. 10), como sí la presentan los neovasos. Es un marcador de severidad importante que se considera para la clasificación de la RD.



**Figura 10:** Angiografía fluoresceínica en tiempos tardíos de sujeto con retinopatía diabética no proliferativa severa con isquemia periférica y AMIR, señalados con flechas.

- **Neovasos:** son estructuras vasculares que se forman en tramos venosos de las zonas de isquemia con células endoteliales carentes de uniones íntimas entre ellas en fases avanzadas de la RD. Crecen inicialmente en la retina para atravesar la membrana limitante interna y extenderse a la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

hialoides posterior y de ahí hacia la cavidad vítrea. Son vasos con una permeabilidad anormalmente aumentada y con una enorme tendencia a sangrar. Aparecen en la papila del nervio óptico (fig. 11 a) o extrapapilares (fig. 11 b), con más frecuencia en los 45º centrales, aunque también pueden verse en el iris y en el ángulo de la cámara anterior. En estadios avanzados, su crecimiento se acompaña de tejido fibroso que les sirve de soporte, por ello adquieren el nombre de proliferaciones fibrovasculares (fig. 11 c). Su aparición confirma la existencia de una RD proliferativa y hace posibles complicaciones avanzadas de la RD como la hemorragia vítrea, la hemorragia subhialoidea, o el desprendimiento de retina traccional.



**Figura 11:** a) Neovasos papilares. b) Neovasos extrapapilares (señalados con la flecha).  
 c) Proliferación fibrovascular que parte de la papila.

6.2.6. Clasificación

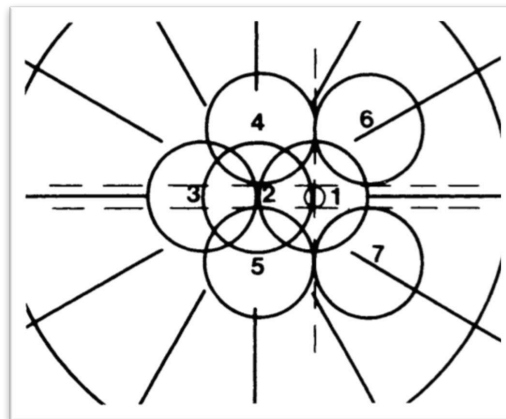
La retinopatía diabética es una enfermedad progresiva y es de alto interés poder asignar un estadio evolutivo en cada exploración a cada sujeto con el fin de establecer su probabilidad de progresión y necesidad de tratamiento. Durante el pasado siglo se han sucedido distintas clasificaciones de esta patología, a continuación resumiremos las principales características de las más importantes y las que siguen vigentes en la actualidad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

- Clasificación del ETDRS:

La clasificación establecida por el estudio *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)<sup>56-59</sup>, apareció como la modificación de la clasificación *Airlie House*<sup>56</sup>, se trata de la clasificación con mayor valor científico y la que se considera *gold standard* para clasificar la RD en investigación. Sin embargo, es compleja de utilizar en la práctica clínica ya que precisa de una retinografía de 30º estereoscópica en siete campos según vemos en este esquema (fig. 12). El campo 1 está centrado en la papila, el campo 2 está centrado en la mácula. El campo 3 es temporal a la mácula. Los campos del 4 al 7 son tangenciales a las líneas horizontales que pasan por los polos superior e inferior de la papila y a la línea vertical que pasa por su parte central.



**Figura 12:** Se muestran los 7 campos de la Clasificación *Airlie House* extraídos del artículo original del ETDRS<sup>56</sup>.

La gradación se basa en detectar distintos signos clínicos, comentados en el apartado de lesiones básicas, y analizar su existencia, severidad y número de campos afectados. Se resume en la Tabla 1.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

NIVEL	SEVERIDAD	DEFINICIÓN
10	Sin RD	Sin MA ni otras lesiones
14 y 15	RD cuestionable	Sin MA pero con: exudados duros, blandos o AMIR; o H
20	Solo MA	Presencia de MA sin otras lesiones
35	RDNP leve	Uno o más de los siguientes: - Asas vasculares - Exudados blandos, AMIR, o arrosamiento venoso en 1 campo
43	RDNP moderada	H y MA más severos que en la fotografía 2A: - H/MA moderados en 4-5 campos - Arrosamiento venoso leve 1 C - AMIR leve 1-4 campos
47	RDNP moderada-severa	Regla 4:2:1 en al menos: - H/MA severos 4 campos - Arrosamiento venoso 2 campos - AMIR moderados 1 campo
53	RDNP Severa	2 características regla 4:2:1 y sin signos de RDP
61	RDP leve	Proliferación fibrosa o neovasos extrapapilares menor a 1/2 DD
65	RDP moderada	Neovasos extrapapilares mayores a 1/2 DD Neovasos papilares de menos 1/2 DD
71 y 75	RDP de alto riesgo	Neovasos papilares de más de 1/2 DD Hemorragia prerretiniana o vítrea Hemorragia prerretiniana o vítrea con neovasos extrapapilares
81	RDP avanzado: con mácula aplicada	Hemorragia prerretiniana o o vítrea muy severa que oculta parcialmente la retina con mácula aplicada
85	RDP avanzada con mácula desprendida	Hemorragia prerretiniana o o vítrea muy severa que oculta parcialmente la retina con mácula desprendida
90	No es posible gradar pero más que 81 y 85	Imposible de clasificar

**Tabla 1:** Clasificación del ETDRS para cada ojo. RD: Retinopatía diabética, MA: Microaneurismas, AMIR: Anomalía microvascular intrarretiniana, H: Hemorragias, RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa, C: Campo, RDP: Retinopatía diabética proliferativa, DD: Diámetro de disco.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

- Escala Internacional De Severidad de la Retinopatía Diabética<sup>60</sup>:

Esta clasificación surge para simplificar la previa y para extender su uso más allá de los especialistas en retina al restos de los oftalmólogos generales, endocrinólogos y médicos de atención primaria. Se desarrolló durante el simposio celebrado con el nombre "Consenso sobre la clasificación clínica de la retinopatía diabética" en el que se reunieron *Global Diabetic Retinopathy Task Force* formada por oftalmólogos, endocrinos y epidemiólogos. Fue publicada en 2003 y es aceptada actualmente por la Academia Americana de Oftalmología (Tabla 2).

NIVEL DE SEVERIDAD	HALLAZGOS OFTALMOSCÓPICOS
<b>Sin RD aparente</b>	No hay signos de RD
<b>RD no proliferativa leve</b>	Solo microaneurismas
<b>RD no proliferativa moderada</b>	Más que leve pero menos que la severa
<b>RD no proliferativa severa</b>	Sin signos de RDP, cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Más de 20 hemorragias intrarretinianas</li> <li>- Arrosamiento venoso en dos o más cuadrantes</li> <li>- AMIR prominente en uno o más cuadrantes</li> </ul>
<b>RD proliferativa</b>	Neovasos y/o hemorragia prerretiniana o vítrea

**Tabla 2:** Escala Internacional de la severidad de la RD.

- Clasificación modificada de la escala final del ETDRS:

Esta clasificación es una modificación de la ETDRS que la simplifica pero la hace más completa que la escala internacional. Define bien los criterios de inclusión en cada nivel de severidad y permite establecer un pronóstico y tratamiento adecuado<sup>61</sup>. En la siguiente tabla se detallan los 7 niveles en los que clasifica la RD (Tabla 3).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

NO RETINOPATÍA DIABÉTICA	
Retinopatía diabética preclínica o preoftalmoscópica	
RETINOPATÍA DIABÉTICA NO PROLIFERATIVA	
<b>Leve</b>	Ma con H retinianas, ED y/o EB aislados
<b>Moderada</b>	Ma con cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ma/H moderadas en 4C o severas en menos de 4C</li> <li>• ArV leve en 1 C</li> <li>• AMIR leves 1-4 C</li> </ul>
<b>Severa</b>	Ma asociados a signos de moderada y/o uno de la regla 4, 2 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ma/H severas en 4 C</li> <li>• ArV en al menos 2C</li> <li>• AMIR moderadas o extensas en al menos 1C</li> </ul>
<b>Muy severa</b>	Ma con dos o tres de la regla 4, 2, 1
RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA	
<b>Sin características de alto riesgo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve: NV extrapapilar menor de 0,5 del área papilar o proliferación fibrosa aislada</li> <li>• Moderada: NV extrapapilar mayor de 0,5 del área papilar y/o NVP &gt; 0,25 – 0,33 área papilar</li> </ul>	
<b>Con características de alto riesgo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NV papilar &gt; o igual 0,25 -0,33 área de papila y/o HP/HV presentes y neovasos visibles u ocultos por las hemorragias</li> </ul>	
<b>Avanzada:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HP/HV muy severas, DR traccional, glaucoma neovascular o ptisis bulbi</li> </ul>	

**Tabla 3:** Clasificación convencional de la RD. Ma: Microaneurismas, H: hemorragias retinianas, ED: Exudados duros, EB: Exudados blandos, C: Cuadrantes, ArV: Arrosamiento venoso, AMIR: Anomalías microvasculares intrarretinianas, NV: Neovascularización, HP: Hemorragia prerretiniana, HV: Hemorragia vítrea, DR: desprendimiento de retina.

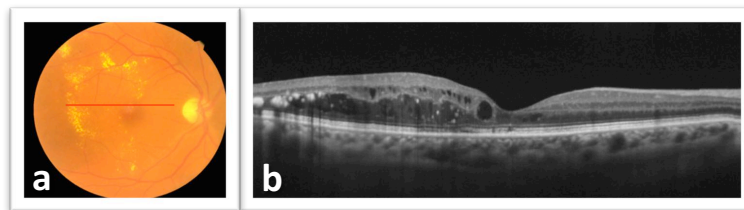
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

### 6.3. Edema macular diabético

#### 6.3.1. Definición

El edema macular diabético (EMD) es una complicación de la retinopatía diabética, que puede aparecer en cualquiera de sus estadios de severidad, y que se produce como consecuencia de la alteración de la barrera hematorretiniana que produce exudación de fluido vascular al espacio extracelular de la retina y finalmente conduce a un engrosamiento de la mácula<sup>62</sup> (fig. 13).



**Figura 13:** a) Retinografía de 45º que muestra edema macular con engrosamiento y exudados duros. b) OCT del mismo caso.

#### 6.3.2. Epidemiología

El edema macular es la principal causa de pérdida de visión relacionada con la retinopatía diabética en DM tipo 2<sup>63</sup>. Afecta a un 7,6% de los sujetos que tienen DM a nivel mundial y a un 8,9 % de los pacientes diagnosticados de DM en Europa según datos del IDF<sup>64</sup>.

Según el citado estudio META-EYE<sup>32</sup> la prevalencia mundial de EMD es 6,81%. Este metaanálisis con gran tamaño muestral reúne publicaciones desde 1980 a 2008, décadas en las que los conceptos sobre EMD y la forma de diagnosticarlo han cambiado mucho. Un conocido estudio epidemiológico<sup>65</sup> realizado antes de la llegada de la tomografía de coherencia óptica (OCT) calculó en una población de E.E.U.U. un 3% de EMD en una muestra de sujetos previamente diagnosticados y otros recién diagnosticados de DM.

Un reciente estudio analiza factores de riesgo para desarrollar EMD, propone el tiempo de duración de la DM y los niveles de A1c como factores más relevantes. Entre los afectados por EMD había mayor porcentaje con insulina y menos fumadores en el

49

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Introducción

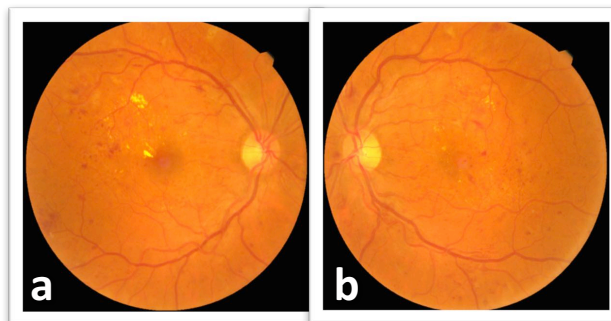
momento del estudio<sup>66</sup>. Esto confirma lo que conocíamos desde el WESDR<sup>67</sup> que el tiempo de evolución y el control glucémico son fundamentales para desarrollar EMD aunque los datos de prevalencia fueron superiores en el WESDR.

6.3.3. Clasificación

El edema macular diabético se puede clasificar en distintas categorías atendiendo a su morfología, imagen oftalmoscópica, severidad, extensión del edema y tiempo de evolución. Las clasificaciones más relevantes son la clásica del estudio *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), la Escala Internacional de Severidad del EMD, la clasificación por OCT de Panozzo et al, la clasificación LET y la de Parodi. A continuación detallaremos cada una de las citadas:

**Clasificación del ETDRS:**

Esta clasificación divide el edema según su apariencia en biomicroscopía en clínicamente o no clínicamente significativo<sup>68</sup> (Tabla 4). De esta forma, podemos plantear realizar tratamiento cuando es un edema macular clínicamente significativo (EMCS) (fig.14) ya que está causando pérdida de visión o supone una amenaza para la visión en un futuro. El tratamiento que se propone en este estudio para el EMD es el láser Argón según las indicaciones que especifican, ya que era el tratamiento disponible cuando se desarrolló esta investigación.



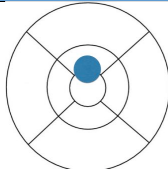
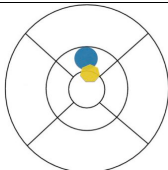
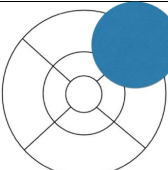
**Figura 14:** EMCS bilateral en un paciente con RD proliferativa. a) En el ojo derecho: exudados duros dentro de las 500  $\mu$  centrales asociados a engrosamiento retiniano. b) En el ojo izquierdo: engrosamiento retiniano dentro de las 500  $\mu$  centrales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

EDEMA MACULAR CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Engrosamiento retiniano dentro de las 500 micras centrales</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Exudados duros dentro de las 500 micras centrales asociados a un engrosamiento adyacente</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Engrosamiento retiniano de 1 diámetro de disco (DD) o mayor a menos de 1 DD del centro</li> </ul>	

**Tabla 4:** Definición de edema macular clínicamente significativo según ETDRS.

**Escala Internacional de Severidad del Edema Macular Diabético<sup>60</sup>:**

La Academia Americana de Oftalmología aceptó esta escala con el objetivo de simplificar la clasificación anterior de la ETDRS y poder diferenciar de forma práctica el edema macular y sus estadios según este el edema localizado respecto a la fóvea (Tabla 5). Puede tener utilidad para oftalmólogos generales, sin embargo, los especialistas en el tema no la utilizan de forma común en la práctica diaria.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

GRADO DE SEVERIDAD	HALLAZGOS FUNDUSCÓPICOS
<b>Edema macular ausente</b>	No exudados duros o engrosamiento retiniano en el polo posterior
<b>Edema macular leve</b>	Engrosamiento o exudados duros distantes a la fóvea
<b>Edema macular moderado</b>	Engrosamiento o exudados duros cerca del centro de la mácula pero sin afectación foveal
<b>Edema macular severo</b>	Engrosamiento o exudados duros que producen afectación foveal

Tabla 5: Escala Internacional de Severidad del Edema Macular Diabético.

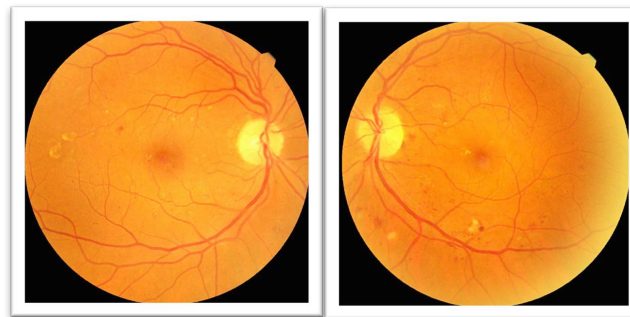


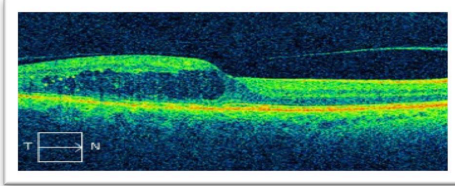
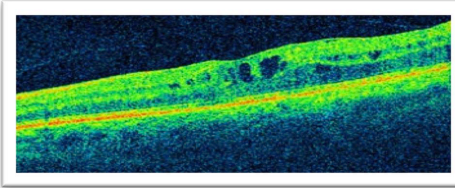
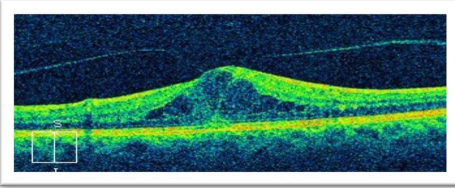
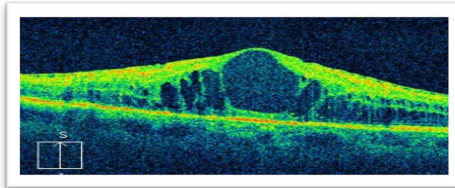
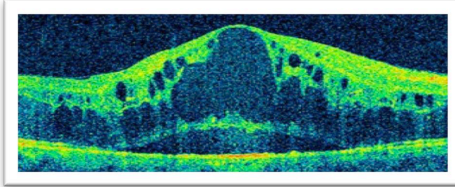
Figura 15: Edema macular moderado con bilateral con exudados duros cerca del centro de la mácula en un paciente con RD severa.

**Clasificación basada en la exploración con OCT según Panozzo et al<sup>69</sup>:**

La clasificación de Panozzo, diferencia los edemas según sus características en Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) ante el uso de esta herramienta diagnóstica generalizado. Esta clasificación se publicó en 2004 y surge para encuadrar el edema en distintos grupos, según la morfología (E1, E2 y E3) (Tabla 6) y según la tracción (T0, T1, T2 y T3)(Tabla 7).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

GRADO DE EDEMA	
<p><b>E1:</b> edema espongiiforme (más en las capas externas)</p> 	
<p><b>E2:</b> edema cistoide</p>	<p><b>E2a:</b> quistes pequeños, &lt;400 micras verticales</p> 
	<p><b>E2b:</b> EMQ petaloideo con quistes de &gt;600 micras</p> 
	<p><b>E2c:</b> Quistes que coalescen simulando una retinosquisis</p> 
<p><b>E3:</b> edema con desprendimiento del neuroepitelio</p> 	

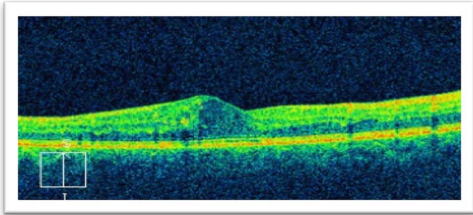
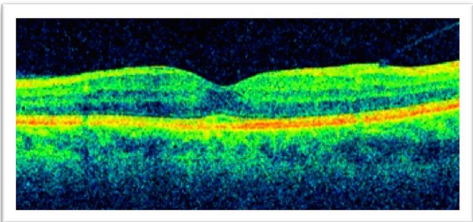
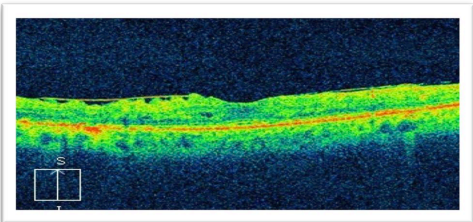
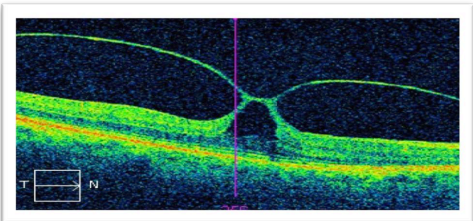
**Tabla 6:** Clasificación del EMD atendiendo a la morfología según Panozzo<sup>69</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

GRADO DE TRACCIÓN	
<p><b>T0:</b> ausencia de línea hiperreflectiva en la superficie retiniana</p>	
<p><b>T1:</b> línea hiperreflectiva que no distorsiona el perfil macular</p>	
<p><b>T2:</b> línea hiperreflectiva con múltiples puntos de unión con la retina y que distorsiona el perfil macular</p>	
<p><b>T3:</b> tracción en alas de gaviota</p>	

**Tabla 7:** Clasificación del EMD atendiendo a la tracción según Panozzo<sup>69</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

**Clasificación LET<sup>70</sup>:**

Su nombre se corresponde con las siglas “Localización, Extensión, Tracción” (iguales en inglés). Se basa en el mapa de espesores proporcionado por la OCT para definir el tipo de edema. Se creó con el objetivo de uniformizar la nomenclatura del EMD y para ayudar a la toma de decisiones terapéuticas. Para clasificar un edema tenemos que evaluar los tres parámetros LET (Tabla 8): se escribe la primera letra de la categoría de la localización a la que pertenece, luego un número que indica la extensión en cuadrantes de la rejilla ETDRS y si existe tracción se escribe la letra “T”. Si el EM no presenta componente traccional no se escribe la letra “T”.

CLASIFICACIÓN LET		
<b>LOCALIZACIÓN</b>	Central	
	Paracentral	
	Marginal	
<b>EXTENSIÓN</b>	1: afectación 1-3 cuadrantes	
	2: afectación 4-6 cuadrantes	
	3: afectación 7-9 cuadrantes	
<b>TRACCIÓN</b>	T: Si presenta componente traccional	

Tabla 8: Parámetros de la clasificación LET.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

**Clasificación patogénica de Parodi et al<sup>71</sup>:**

Esta clasificación recientemente publicada en 2018, define cuatro tipos de edema macular. Para comenzar hay que evaluar la presencia o ausencia de los siguientes signos:

- Engrosamiento retiniano.
- Dilataciones vasculares.
- Tracción macular detectada en OCT.

Posteriormente, se definen cuatro categorías en las que se clasifican los edemas maculares:

- EMD vasogénico, el más numeroso, encontramos engrosamiento asociado a las dilataciones vasculares.
- EMD no vasogénico, engrosamiento sin dilatación vascular.
- EMD mixto, encontramos componentes de los dos tipos.
- EMD traccional, vistos por OCT son más frecuentemente encontrados en los edemas que tienen engrosamientos superiores a las 400 micras.

**Clasificación según la angiografía fluoresceínica (AGF)<sup>68</sup>**

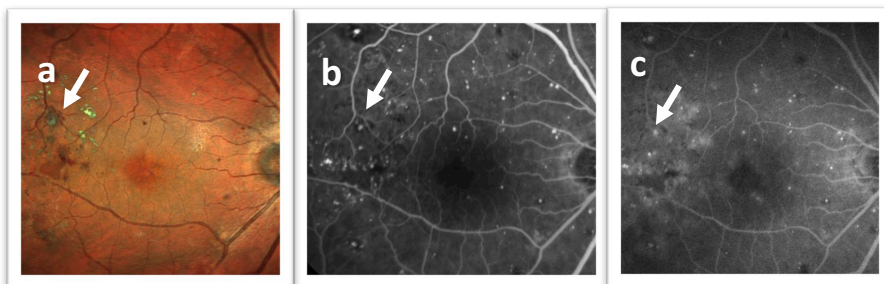
La angiografía es una prueba diagnóstica que permite distinguir el EMD según la etiología que lo produce. El edema es focal si está localizado en una zona de la mácula y su causa es un grupo de microaneurismas que exudan fluido (fig. 16). El edema puede considerarse multifocal si podemos observar este fenómeno en varios puntos de la mácula. El edema es difuso si aparece en la mácula un área de hiperfluorescencia tardía mayor o igual a dos diámetros de papila o presenta un componente de exudación por microaneurismas inferior al 30 % del edema (fig. 17). El edema puede asociarse a la maculopatía isquémica que con la AGF se detectaría una rotura de la red anastomótica perifoveal, un agrandamiento de la zona avascular foveal (ZAF) y pérdida de capilares en el zonas centrales de la mácula.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

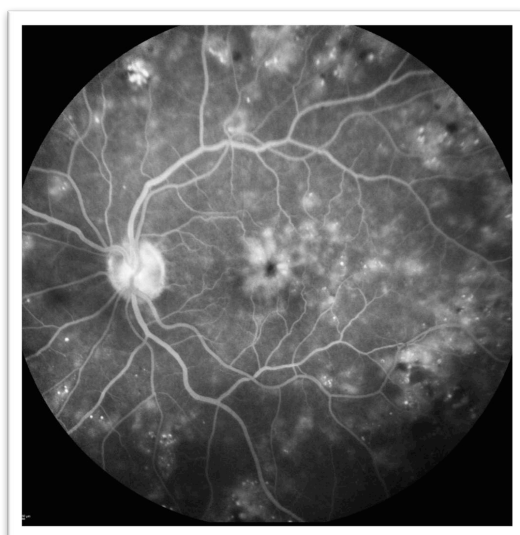
Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción



**Figura 16:** Edema macular focal con un microaneurisma (flecha) rodeado de exudación lipídica y engrosamiento retiniano. a) Imagen multicolor del edema. b) Angiografía fluoresceínica en tiempos precoces. c) Angiografía en tiempos tardíos.



**Figura 17:** Angiografía en tiempos tardíos de un edema macular diabético difuso con componente quístico central.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Introducción

6.4. Pruebas diagnósticas

Los procedimientos diagnósticos en la retinopatía diabética se basan en la historia clínica para detectar factores de riesgo de aparición y progresión de RD y la exploración física mediante oftalmoscopia posterior para la detección y el diagnóstico clínico de la RD por parte de un oftalmólogo.

La RD es una patología en la que se puede realizar un cribado poblacional con el objetivo de detectar estadios clínicos presintomáticos y tratarlo desde fases tempranas ya que cumple los criterios de Frame y Carlson<sup>72</sup>, que se detallan a continuación:

- Es una enfermedad prevalente
- Es una enfermedad detectable y tratable en etapas presintomáticas
- El tratamiento temprano es mejor al tratamiento cuando aparecen los síntomas
- El daño potencial del examen es menor al del tratamiento no precoz

Estos parámetros se valoran porque los cribados no son inocuos para la población, ya que crean una incertidumbre clínica, pueden tener riesgos para la salud del que se somete a la prueba diagnóstica y conllevan un coste económico que se tiene que considerar.

En 1989, con el conocimiento de estudios epidemiológicos previos<sup>67</sup>, ensayos clínicos sobre la efectividad del láser en el control de las complicaciones de la RD<sup>73,74</sup> y previendo el problema socio sanitario generado por el aumento anual en la prevalencia de DM y de ceguera por RD, un grupo de expertos internacional se reunieron en Italia. En la convención participaron representantes de todos los países europeos, y expertos en diabetes bajo el amparo de la Organización Mundial para la Salud y la *International Diabetes Federation* (IDF). Como resultado redactaron la “Declaración de Saint Vincent”<sup>75</sup> donde establecieron recomendaciones para un mejor control de la diabetes y en consecuencia disminuir las complicaciones asociadas, como por ejemplo, exploraciones periódicas del fondo ocular para reducir en un tercio la ceguera por RD.

La recomendación de realizar exploraciones bajo midriasis anuales a todos las personas diagnosticadas de DM, generó un volumen de exámenes que no podía ser asumido por parte de los oftalmólogos y por tanto comenzaron a idearse y desarrollarse sistemas de cribado poblacional basados en la retinografía. Actualmente, organizaciones internacionales proclaman que incluso aunque estuvieran disponibles

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

los medios, realizar el cribado de la RD por parte de oftalmólogos es un uso inadecuado de recursos<sup>76</sup>.

En Europa, el país que más ha apostado por el cribado anual de la RD es Reino Unido. Desde 2003 cuenta con un sistema de cribado mediante telemedicina que realiza dos retinografías a color una centrada en la papila y otra en la fóvea y cuenta con un 80 % de sensibilidad y 95 % de especificidad. Las retinografías se realizan en centros de salud, hospitales, unidades móviles y en ópticas. Miden también la agudeza visual y en 2014 calcularon que cubren un 85,7% de la población diana con un cribado sistemático<sup>77</sup>. Un punto clave para el éxito, es que se analizan mediante auditorías externas e internas cada 3 años para asegurar el buen funcionamiento. Publicaciones científicas ya nos proporcionan datos de que el cribado poblacional de la RD durante años en una población determinada, ha conseguido desplazar la ceguera debida a RD entre los 16 y 64 años a la segunda posición de ceguera detrás de la atrofia óptica. Y también ha ocurrido lo mismo si calculamos las causas de pérdida visual moderada, donde se sitúa por detrás de los accidentes cerebro vasculares<sup>77,78</sup>.

Desde su implantación, los programas de cribado basados en la retinografía y la telemedicina, han demostrado tener buenas cifras en sensibilidad (68-89%) y especificidad (96-100%) dependiendo del estudio y de quién emita el diagnóstico: médicos de atención primaria entrenados u oftalmólogos<sup>77,79,80</sup>.

En España, una iniciativa de la Red de Grupos de Estudio de Diabetes (redGPDS) y Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV), crea un grupo de expertos compuesto por médicos de atención primaria y oftalmólogos para desarrollar y difundir en un documento las recomendaciones de cribado de RD por teleoftalmología<sup>81</sup>.

En Canarias, el programa asistencial RETISALUD realiza un cribado oportunista e implica al médico de atención primaria, son ellos los que solicitan la retinografía y los que realizan la lectura. En caso de resultar patológica o dudosa la remiten al oftalmólogo. El problema fundamental de este programa es la baja cobertura poblacional, llegando a ser un 32,83%<sup>82</sup> tras 8 años de su implantación.

A finales de 2018, la compañía Google lanzó una plataforma virtual donde las empresas pudieran compartir, crear y reutilizar recursos de inteligencia artificial o aprendizaje automático, conocido por *deep learning* o *machine learning*. Desde hace años, se comenta que las máquinas pueden realizar trabajos complejos de distinguir

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

determinada característica de una imagen, en nuestro caso, sería la detección de lesiones de RD en una retinografía. Para ello se crearon softwares que detectaban los colores de los píxeles como por ejemplo el IDxDR (Iowa City, IA, EE.UU) con cifras de sensibilidad y especificidad 68-91% y 84-86% según la clasificación de RD que utilice<sup>83</sup>. Sin embargo, la inteligencia artificial logra a través de un aprendizaje en una habilidad concreta, crear redes neuronales artificiales complejas capaces de mejorar día a día y superar a los humanos en procesos lógicos. Una revisión<sup>84</sup> de artículos sobre algoritmos basados en *Deep learning* para cribado de RD analiza 11 artículos: 8 de ellos calculan una sensibilidad de 80,3 - 100% y especificidad de 84 - 99%; en dos artículos: 78,7% y 81,0% de sensibilidad y especificidad; y por último, uno calcula un área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) de 0,955.

Por otro lado, también se ha estudiado el momento en el que se debe comenzar el cribado de RD. Según las guías clínicas de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV), la primera exploración oftalmológica en el diabético se debe realizar al diagnóstico en DM tipo 2 (grado de recomendación A) y a los 3-5 años del diagnóstico de DM tipo 1 (grado de recomendación A)<sup>85</sup>.

El esquema de seguimiento, si no hay signos de RD, es control anual en DM tipo 1 y DM tipo 2 de mal control o más de 10 años desde el diagnóstico. Se propone control bienal en DM tipo 2 de buen control y diagnóstico de menos de 10 años. Si se detectan signos de RD en un DM tipo 1 se debe remitir a un oftalmólogo y no debe seguir en cribado por retinografía, también se debe considerar esta medida en DM tipo 2 cuando el paciente ha sido diagnosticado joven (30-40 años). Cuando el paciente presenta RD debe seguir el esquema de seguimiento por parte de un oftalmólogo que se muestra en la siguiente tabla (Tabla 9). Siempre teniendo en cuenta que las particularidades y estado sistémico de cada sujeto pueden hacer que se modifique el intervalo de tiempo entre una exploración y otra.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

SEVERIDAD DE RD	PERIODICIDAD
Leve	Anual
Moderada	Semestral
Severa	Cada 3-4 meses
Proliferativa	Mensual; realizar tratamiento

**Tabla 9:** Intervalos entre revisiones según la severidad de la RD. RD: Retinopatía diabética.

#### 6.4.1. Historia clínica y exploración oftalmológica

En el apartado referente a factores de riesgo de RD, se enfatiza la importancia del control metabólico y el tiempo de evolución en la aparición y progresión de la RD. Por tanto, es clave recoger en la historia clínica datos sobre el momento del diagnóstico de RD, el control glucémico durante los primeros cinco años, el control glucémico actual, tratamiento que lleva el paciente y otras patologías que influyan sobre su estado vascular así como complicaciones de la diabetes presentes en el momento de la visita. El paciente diagnosticado de DM al llegar a la consulta del oftalmólogo debe entender la relación entre el control que está realizando de sus glucemias y el pronóstico visual para poder fomentar buenos hábitos y colaboración en el curso de la enfermedad.

La exploración oftalmológica debe ser completa, desde agudeza visual, biomicroscopía anterior, tonometría, gonioscopia (dependiendo del estado evolutivo de la RD), y por supuesto oftalmoscopia posterior con midriasis<sup>76</sup>. La exploración de la retina se puede realizar con el oftalmoscopio indirecto o mediante lámpara de hendidura y lentes auxiliares pero es primordial que se realice con la pupila midriática. Con esta exploración, en la mayoría de los casos, somos capaces de evaluar el grado de severidad de la RD. Cuando la RD está clasificada podemos decidir el tratamiento más adecuado, el intervalo de seguimiento según el que debemos planificar las revisiones y el pronóstico funcional del paciente. Asimismo, podremos decidir si se precisan más exploraciones complementarias. En los siguientes apartados se describirán las técnicas diagnósticas complementarias que se utilizan para el diagnóstico y clasificación de la RD y el EMD.

61

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

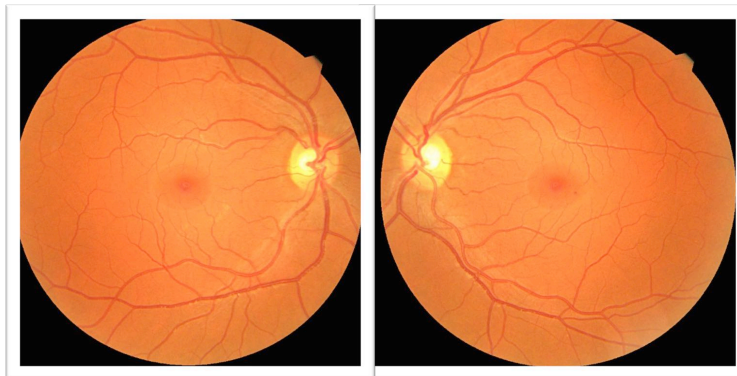
Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

6.4.2. Retinografía en color

Se trata de una fotografía del fondo de ojo. Se considera una de las formas adecuadas para valorar la retina. Tiene la ventaja de que al tener una imagen estática se detectan mejor las lesiones incipientes y se puede realizar una buena clasificación de la RD<sup>76</sup>. Además, crea un documento con el que comparar en el tiempo la evolución de la patología (fig. 18).



**Figura 18:** Retinografía a color en paciente con RD leve en ojo derecho y moderada en ojo izquierdo, ayuda a detectar mejor los microaneurismas.

Actualmente, se ha desarrollado la tecnología de obtención de las imágenes de la retina con láser confocal de barrido conocido como SLO por las siglas de *Scanning Laser Ophthalmoscope*. Ha permitido crear imágenes de la retina llamadas multicolor. No se crean con luz normal, sino por la proyección de dos o tres haces de láser en distintas longitudes de onda<sup>86</sup> y por tanto las lesiones se ven ligeramente diferentes a como se ven en la retinografía convencional (fig. 19). Aportan la ventaja de proporcionar mejor imagen cuando los medios no son completamente transparentes, no necesitan midriasis en muchos casos y pueden realizarse imágenes de campo amplio<sup>87</sup>. El campo amplio se puede obtener con retinografía a color o con SLO y significa un avance importante en el diagnóstico en retina. En una sola captura logra una imagen que permite clasificar la RD con la misma exactitud que con el protocolo de 7 retinografías del ETDRS, sin necesidad de midriasis, solo en casos seleccionados<sup>88</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción



**Figura 19:** Imagen multicolor de la mácula de un sujeto diagnosticado de una retinopatía diabética proliferativa.

#### 6.4.3. Angiografía fluoresceínica

La angiografía con fluoresceína (AFG) utiliza la fluoresceína sódica que se inyecta por vía endovenosa como medio de contraste para, con la luz que pasa a través de un filtro de excitación azul (490 nm) y el filtro de barrera amarillo-verde, obtener fotografías seriadas de los vasos coroideos, retinianos, nervio óptico y otras estructuras del fondo de ojo. Se realiza con cámaras de 30 a 50º que pueden explorar 45º si se hacen dos campos de 30º según el protocolo ETDRS<sup>74</sup> o hasta 75º si se realiza un protocolo de 7 campos estándar<sup>87</sup>. Más recientemente, disponemos de tecnología de 130º a 200º de campo amplio<sup>89</sup>.

Esta técnica diagnóstica, aporta información valiosa sobre el estado vascular del paciente y la integridad de las barreras hematorretinianas interna y externas que se ven alteradas con frecuencia en la RD y el EMD (fig. 20 a y b). Los capilares dañados son permeables a la fluoresceína por lo que se detecta extravasación de contraste de fluoresceína libre y unida a proteínas a la retina (imagen de fuga). Del mismo modo, los neovasos, vasos anormales que surgen como respuesta a la hipoxia y que carecen de uniones intercelulares estrechas, también ofrecen la imagen de fuga de contraste (fig. 20 c y d).

El ETDRS en su informe 11<sup>58</sup> realizó la clasificación basada en 45º centrales. Los protocolos para realizar esta prueba han evolucionado y cada centro dispone de distintas directrices para realizar el procedimiento según el dispositivo y el equipo

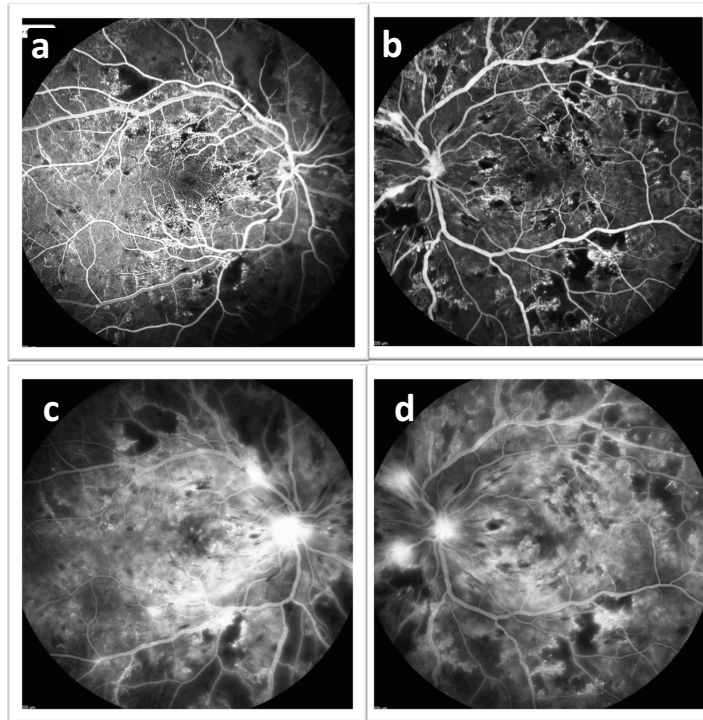
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

humano que realiza la prueba. Aún así, coinciden en el estudio central de la mácula en tiempos precoces y tardíos. Posteriormente, se realizan capturas de la retina en media periferia en los cuatro cuadrantes para abarcar el máximo de grados posibles, de importancia sobre todo al diagnóstico de la RD proliferativa<sup>90</sup>.



**Figura 20:** Angiografía de paciente con RD proliferativa. a y b) Angiograma en tiempo arteriovenoso con microaneurismas, anomalías vasculares y zonas hipofluorescentes en parches, relacionadas con isquemia. c y d) Angiograma en tiempos tardíos del mismo sujeto se detectan neovasos papilares y extrapapilares que producen imagen de fuga de contraste y edema macular con la misma imagen de fuga de contraste.

Las principales indicaciones de la AGF están en constante cambio por la llegada de las nuevas tecnologías. Al ser una prueba invasiva no se recomienda realizar como examen de rutina en el diagnóstico de la retinopatía diabética, y tampoco son necesarias

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

para el diagnóstico de edema macular clínicamente significativo (EMCS) ni RD proliferativas, ya que estas entidades se diagnostican mediante examen clínico o retinografía<sup>91</sup>. Según la Academia Americana de Oftalmología, deberíamos realizar la prueba en caso de:

- EMCS que requiera láser como guía para el tratamiento
- Evaluación de pérdida visual no explicada con oftalmoscopia, sospechando una maculopatía isquémica
- Sospecha de zonas de isquemia: determinar la extensión de las zonas no profundidas
- Búsqueda de neovascularización incipiente, puede diferencia AMIR de neovasos incipientes

Como conclusión, la AGF ayuda a clasificar la RD en los estadios más avanzados en función de las anomalías vasculares, las áreas de isquemia y la presencia de neovasos, pero no se debe indicar de rutina. En el edema macular diabético, sirve para localizar los microaneurismas que producen exudación de fluido si se van a tratar con laser y otras patologías vasculares. Además permite valorar la Zona Avascular Foveal (ZAF) y la red anastomótica perifoveal para valorar la influencia de la isquemia en la patología macular.

#### 6.4.4. Tomografía de coherencia óptica (OCT)

##### 6.4.4.1. Introducción

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) es una prueba no invasiva que ha supuesto una verdadera revolución en el diagnóstico de la patología macular y el nervio óptico ya que proporciona imágenes de alta resolución mejores que un corte histológico en pacientes vivos<sup>92</sup> (fig. 21). Permite analizar las estructuras estudiadas de forma cualitativa y cuantitativa con una precisión de 2- 3 micras en determinados equipos<sup>93</sup>.

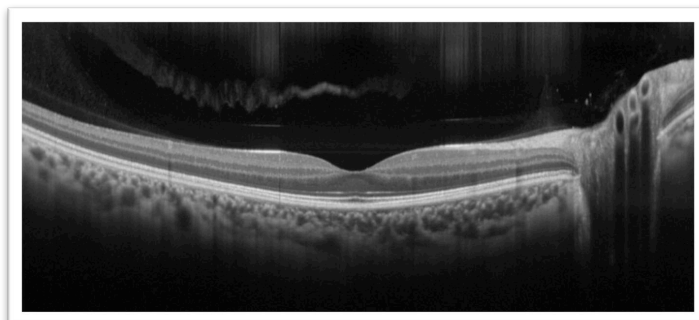
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Introducción



**Figura 21:** Imagen de alta resolución mediante OCT de la retina, vítreo posterior, coroides y papila del nervio óptico en un paciente sano.

El funcionamiento de la OCT es de alguna forma similar a la ecografía con la diferencia de que usa una onda de luz en lugar de una onda de sonido. Se basa en el principio de interferometría de baja coherencia. Las imágenes se obtienen midiendo el retraso del eco de un haz de luz del espectro infrarrojo cuando choca contra un objeto<sup>93</sup> mediante un interferómetro de Michelson. Un brazo del dispositivo dirige la luz hacia el tejido que se estudia, atraviesa un divisor que deja pasar la mitad de la luz y la otra mitad la dirige a un espejo de referencia (que está en movimiento y a una distancia conocida). Al chocar contra el espejo, los dos haces de luz viajan de regreso, se combinan en el divisor y alcanzan un detector<sup>94</sup>. Según el retraso de una onda respecto a la otra se calcula la distancia y la reflectividad. Se realizan múltiples adquisiciones secuenciales de medidas axiales y transversales. Se utilizan algoritmos para eliminar los artefactos de movimiento y con la información resultante se realiza una representación en un plano de dos dimensiones de un corte del tejido estudiado<sup>95</sup>. Esta representación puede verse en un falso coloreado o en escala de grises (fig. 21).

La OCT se aplicó a la obtención de imágenes oftalmológicas por primera vez en 1991<sup>94</sup> por David Huang ingeniero en biomedicina, en 1996 apareció en el mercado el primer dispositivo para realizar OCT llamado OCT 1 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, EE.UU), y en 2002 se realizó el lanzamiento del Stratus OCT 3 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, EE.UU) que se convertiría en el primer equipo de OCT que se generalizó para su uso en pacientes.

66

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

A pesar del escaso tiempo transcurrido desde su uso en oftalmología y la actualidad, esta tecnología ha sufrido tres evoluciones que han conseguido mejoras en la resolución y en el tiempo de adquisición de la imagen<sup>92</sup>:

- OCT de dominio temporal:

Llamada TD-OCT por sus siglas del inglés *Time Domain- OCT*. Se basa en un haz de luz de 800 nm, la resolución axial 10 micras y la transversal de 20 micras. La velocidad de la adquisición es de 400 *scans* por segundo.

Un ejemplo de esta tecnología fue el Stratus OCT, ya comentado y actualmente en desuso.

- OCT de dominio espectral:

Es conocida por SD-OCT por las siglas del inglés *Spectral Domain- OCT*. Esta tecnología se realiza con un haz de luz de 840 nm, permite una resolución axial 5-7 micras y la transversal de 10-14 micras. La velocidad de la adquisición mejora notablemente desde 27.000 a 80.000 *scans* por segundo dependiendo del equipo. Esto se consigue porque no necesita que el espejo de referencia esté en movimiento, utiliza un algoritmo llamado transformación de Fourier que calcula la profundidad sin movimiento. Además, estos equipos incorporan un gran avance: sistemas de fijación y seguimiento del ojo (*eye-tracker*) que hace posible disminuir los artefactos de movimiento mejorando la imagen y permiten realizar el estudio en una localización indicada de visita en visita, facilitando el seguimiento del paciente.

Comercialmente, existen muchos equipos y fabricantes que están disponibles para la venta. Cada uno presenta particularidades pero comparten las anteriores características.

- OCT de fuente de barrido:

La tecnología SS-OCT (conocida con Swept-Source) utiliza un haz de luz de longitud de onda más larga (1.050 nm), que los previamente comentados, y fotodetectores en lugar de cámaras CCD. Consigue penetrar mejor en la retina y el epitelio pigmentario de la retina ofreciendo la máxima resolución (1 micra) en la coriocapilar y capas externas de la retina. Supone una ventaja en el estudio de estas capas pero una desventaja cuando se requiere más precisión en capas internas de la retina, por ejemplo en un estudio de glaucoma. La velocidad es

67

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

superior a los equipos con tecnología de dominio espectral, 100.000- 400.000 scans por segundo<sup>96</sup>.

El sistema de OCT que hemos utilizado para nuestro estudio ha sido el RS-3000 Advance (Nidek, Gamagori, Japón) que permite realizar una SD-OCT y otras técnicas de exploración que serán comentadas más adelante. Los datos cuantitativos que aporta son los siguientes (fig. 22):

- Medida del espesor retiniano central: definido por la distancia entre el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la membrana limitante interna.
- Espesores retinianos según el mapa de nueve sectores del estudio ETDRS, se colorean según la comparación con la base de datos normativa: verde, si los valores están dentro de la normalidad; amarillo, si están algo elevados; rosa, si presentan valores superiores a la normalidad; y por último rojo, si los valores son inferiores a la normalidad.
- Imagen de la mácula con infrarrojo.



**Figura 22:** Mapa de espesores de la mácula en el diagrama ETDRS en un sujeto sano sin diabetes mellitus.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

#### 6.4.4.2. OCT y retinopatía diabética

La OCT en un paciente con EMD presenta particularidades respecto a otras patologías, se debe valorar atendiendo a los siguientes parámetros:

- **Índices cualitativos:** se utilizan para describir el edema según el tipo de engrosamiento de la retina, capas afectas por el engrosamiento, la localización, la extensión y aparición de lesiones típicas que pueden desarrollarse, como por ejemplo:

- Espacios hiporreflectivos, se describe así el edema de predominio extracelular. Predomina en la capa nuclear interna de la retina en fases iniciales de la enfermedad, pudiendo detectarse un estadio previo con edema intracelular cuando la RD está en un estadio 10-20 de la clasificación ETDRS<sup>97</sup>.
- Desprendimiento neurosensorial de la retina: acúmulo de fluido subfoveal (fig. 23). Se asocia con más inflamación y mayor defecto visual<sup>98</sup>.



**Figura 23:** Corte de alta definición de SD-OCT de un edema macular diabético con espacios quísticos e inicio de desprendimiento de retina neurosensorial subfoveal (señalado con una flecha)

- Desorganización de la retina interna conocido como DRIL por sus siglas en inglés.
- Puntos retinianos hiperreflectivos (fig. 24).
- Disrupción de capas de la retina: membrana limitante externa, se asocia con mayor déficit visual<sup>98</sup> y plexiforme externa, asociado a peor respuesta a tratamiento antiangiogénico<sup>99</sup>.

69

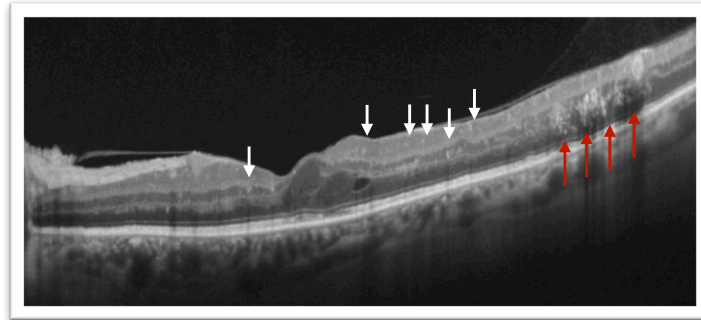
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

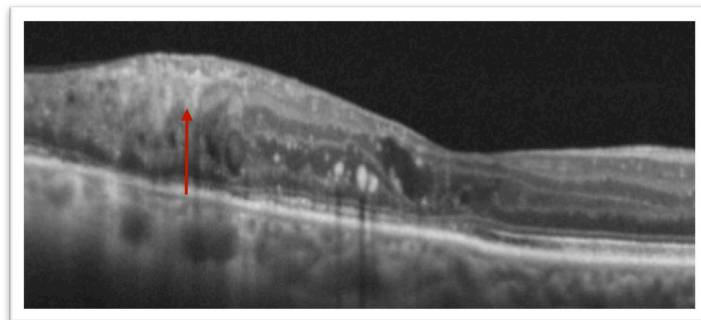
> Introducción

- Aparición de exudación lipídica (fig. 24).



**Figura 24:** Imagen de SD-OCT de edema macular intrarretiniano central con puntos hiperreflectivos (flechas blancas) y exudación lipídica temporal a la fovea (flechas rojas).

- Tracción vítreomacular en capas internas de la retina.
- Atrofia de capas de la retina, peor pronóstico funcional en caso de la capa de elipsoides<sup>100</sup>.
- Desorganización de la retina interna conocido como DRIL por sus siglas en inglés (fig. 25).



**Figura 25:** Desorganización de la retina interna en este edema macular temporal a la fovea (señalado con la flecha roja).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

- Espacios quísticos: en el EMD no se producen quistes con pared, lo que se producen espacios con edema extracelular en el interior de la retina (fig. 26). La composición del fluido de estos espacios varía y se puede estudiar con la OCT. Los espacios quísticos con material hiperecogénico en su interior tienen mayor contenido de proteínas y mayor tiempo de evolución<sup>99</sup>.

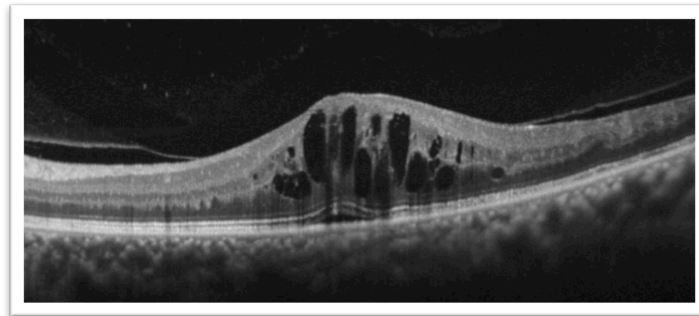


Figura 26: Edema macular diabético central con espacios quísticos.

- **Índices cuantitativos:** espesor retiniano central y espesores en el mapa ETDRS representado en una escala de colores según el espesor medio (fig. 27).

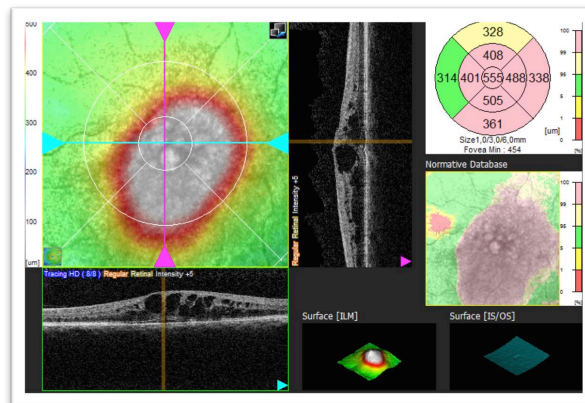


Figura 27: Edema macular quístico central con su mapa de espesores en rejilla de ETDRS con los valores medios elevados respecto a la base de datos de normalidad en siete de nueve sectores (arriba a la derecha).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

6.4.5. Angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA)

6.4.5.1. Introducción

La angiografía por OCT (OCTA) es una novedosa técnica diagnóstica que realiza una representación de la anatomía vascular de la retina, coroides y papila del nervio óptico sin utilizar contraste intravenoso. Su adquisición se realiza con interferometría mediante un equipo de SD-OCT de forma seriada, a gran velocidad y utilizando sistemas de fijación de la mirada (*tracker*). Mediante complejos algoritmos separa el movimiento de las células sanguíneas en el interior de los vasos en una secuencia de imágenes y genera la representación del árbol vascular<sup>101</sup>. Recientemente, el desarrollo de nuevos algoritmos ha permitido quitar los artefactos de proyección mejorando la calidad de la OCTA y la fiabilidad de las mediciones realizadas<sup>102</sup>.

La OCTA realiza una representación de los plexos vasculares de la retina de forma independiente. La mayoría de los equipos permiten distinguir dos plexos intrarretinianos, una capa avascular que se corresponde con el epitelio pigmentario de la retina y la capa coriocalpilar (fig. 28). La red vascular superficial se trata de un complejo de vasos lineales, de distribución uniforme con una zona avascular en la fóvea localizados en las capas de fibras nerviosas de la retina y la de células ganglionares<sup>103</sup>. En la misma publicación la morfología del plexo profundo se detecta en la capa plexiforme externa de la retina y se describe como vasos más cortos de distribución regular. Entre estos dos plexos existen múltiples interconexiones de vasos verticales. El equipo que utilizamos para esta tesis realiza una agrupación de los vasos retinianos en los plexos superficial y profundo. Aunque es posible encontrar dispositivos que ofrezcan la representación de tres plexos en la retina<sup>102</sup>.

Los datos de densidad vascular se calculan de forma automática en el área estudiada. Se dividen los píxeles que presentan vasos entre el total de píxeles de cada imagen. El dato resultante nos indica la proporción de esa imagen que está ocupada por vasos. Se muestra en una tabla en el informe de la OCTA (fig. 28 j). El dispositivo de RS-3000 Advance (Nidek, Gamagori, Japón) tiene probada alta repetibilidad en las medidas de densidad vascular en sujetos sanos sin necesidad de correcciones manuales en la segmentación<sup>104</sup>.

Además, puede realizar mediciones automáticas del perímetro, el área y la circularidad de la zona avascular foveal (ZAF) (fig. 28 i). La OCTA cuando realiza una

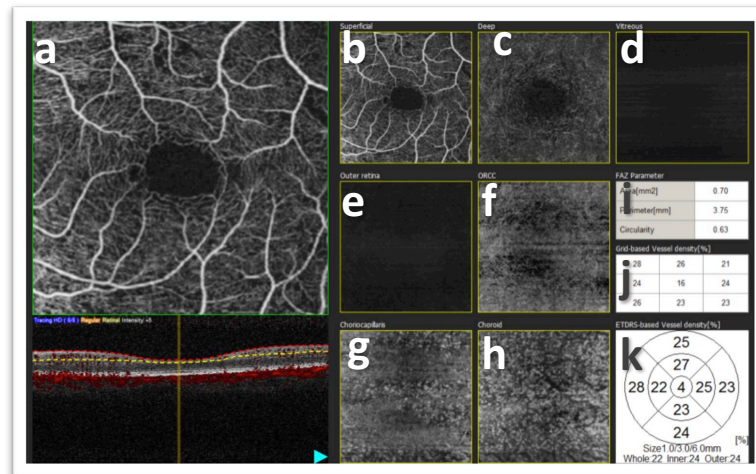
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

prueba de alta definición centrada en la fovea en un tamaño de 3x3 mm posee gran resolución de la circulación perifoveal, en muchos casos es muy superior a la de la angiografía con fluoresceína.



**Figura 28:** Se presenta la pantalla con los distintos plexos y mediciones un OCT disponible en el mercado. a) Representación de la suma de los plexos. b) Plexo superficial. c) Plexo profundo. d) Vítreo. e) Retina externa. f) ORCC: complejo de retina externa y coriocapilar. g) Coriocapilar. h) Coroides. i) Se presentan tablas con datos cuantitativos de la zona avascular foveal. j) Datos de la densidad vascular en una rejilla de 9 sectores. k) Representación de los datos de densidad vascular en 9 sectores del ETDRS. l) corte tomográfico de B-scan en el que se presentan los flujos vasculares en color rojo.

6.4.5.2. Artefactos

Los artefactos en esta técnica de imagen son muy frecuentes y es necesario conocerlos para detectarlos y poder analizar la prueba de forma correcta. Los analizaremos según la siguiente clasificación<sup>105</sup>:

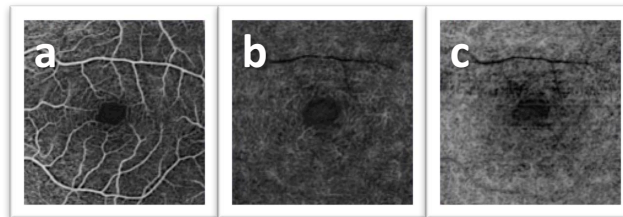
- **Artefactos debido a la captación de imágenes:** la adquisición se realiza del mismo modo que la OCT mediante interferometría. Si en el momento de la captura el ojo presenta un problema de transparencia (cuerpos flotantes en vítreo, restos de hemovítreo...), como resultado veremos un defecto de flujo debido a la sombra posterior.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Introducción

- Artefactos por las propiedades del ojo: son los más frecuentes. En primer lugar, definiremos los artefactos de proyección, creados por los mismos vasos de capas superficiales en capas profundas como una sombra proyectada en estas capas (fig. 29). En segundo lugar, los artefactos de segmentación, son los que se originan por error al reconocer determinadas capas de la retina. Se producen en ojos patológicos donde los equipos no pueden reconocer la anatomía normal de la retina. En estas imágenes artefactadas vemos estructuras de otras capas en la capa analizada porque se crea la imagen a través de elementos de estas otras capas.



**Figura 29:** Proyección de los vasos del plexo superficial (a) en las representaciones del plexo profundo (b) y en la capa retina externa-coriocapilar (c).

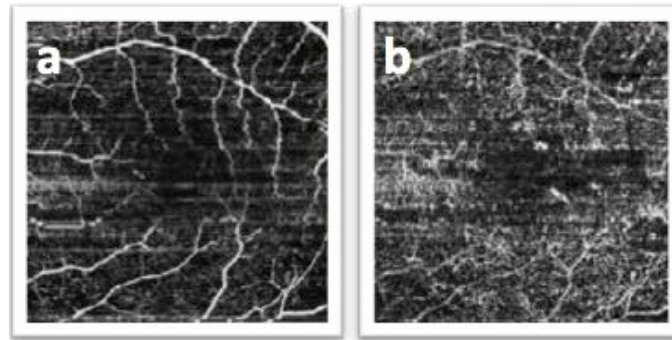
- Artefactos de movimiento: son producidos por movimientos en las 3 dimensiones del espacio, por ejemplo por el latido cardiaco, la respiración, temblores o movimientos microsacádicos. Estos movimientos pueden verse representados en la OCT y por tanto alterar la imagen (fig. 30).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción



**Figura 30:** Artefactos de movimiento. a) en el plexo superficial se ven líneas horizontales de color blanco que cruzan el angiograma. b) Misma captura con representación del plexo profundo, es posible identificar microaneurismas pero los vasos no se ven nítidos.

- Artefactos debido al procesado y representación de imágenes: se producen por los softwares que se utilizan para eliminar el ruido de fondo y las zonas de baja señal. Pueden producir una falsa imagen de neovascularización coroidea por defectos en el EPR: en este caso serían representados los vasos con una señal más fuerte (por encontrarse bajo un área de atrofia del EPR) que los contiguos que son anulados por el software por tener una señal más débil.

#### 6.4.5.3. OCTA y retinopatía diabética

En la retinopatía diabética, la OCTA es de utilidad para detectar los cambios microvasculares incipientes. Es capaz de presentar los plexos vasculares superficial, y profundo por separado (fig. 31). Es en este último donde se encuentran los microaneurismas más precoces<sup>106,107</sup> y es el plexo en el que se detecta antes la progresión de la RD<sup>99,108,109</sup>. En una reciente publicación señalan que la OCTA es capaz de detectar más microaneurismas que la angiografía con fluoresceína<sup>109</sup>. Además esta técnica presenta la ventaja de que sabemos a qué profundidad está cada lesión ya que al mismo tiempo muestra la OCTA y la OCT en corte *B-scan* con un mapa de flujo en el corte.

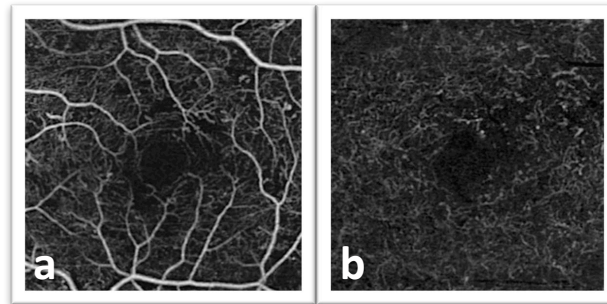
75

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción



**Figura 31:** Imagen de OCTA de 4,5 x 4,5 mm de un paciente con retinopatía diabética, presenta múltiples microaneurismas en ambos plexos. a) plexo superficial. b) plexo profundo.

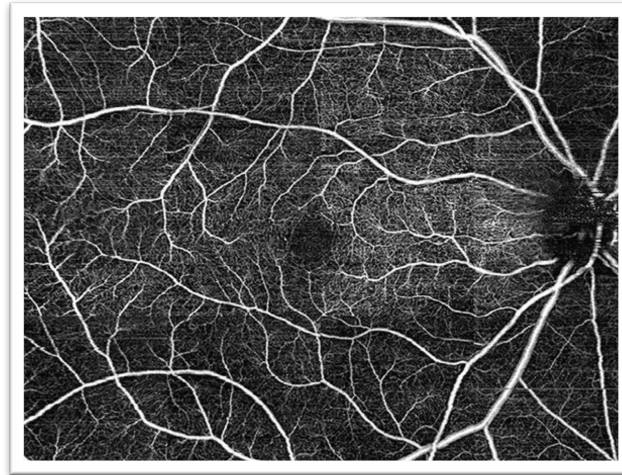
También proporciona información sobre áreas de isquemia retiniana en polo posterior y media periferia. Para la neovascularización en la RD proliferativa se puede utilizar ya que muestra una red de neovasos por encima del plexo vascular superficial. Para estas aplicaciones se están desarrollando sistemas para capturar campos más grandes de OCTA. Una opción descrita en la literatura es realizar las capturas en cada una de las áreas y después unir cada uno de los cubos adquiridos<sup>110</sup> (fig. 32).

Los datos de densidad vascular se calculan de forma automática en el área estudiada. Se dividen los píxeles que presentan vasos entre el total de píxeles en cada imagen. El dato resultante nos indica qué proporción de esa imagen está ocupada por vasos. Podrían ser útiles para realizar un seguimiento de la RD en el mismo paciente. También se está utilizando como herramienta en investigación como el proyecto del que es objeto esta tesis.

Por otro lado, se ha detectado un aumento del tamaño de la ZAF respecto a sujetos sanos en diagnosticados de DM tipo 2, y en RD leve constituyendo un parámetro que se altera en estadios iniciales de la enfermedad<sup>111-113</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción



**Figura 32:** Imagen de OCTA de un paciente sano. Se ha realizado fusionando 12 angiogramas de 3x3 mm mediante herramientas de composición de imagen. Imagen cedida por los autores<sup>110</sup>.

Sin embargo, actualmente y pese al gran desarrollo de esta prueba diagnóstica, presenta dos grandes desventajas frente a la angiografía con fluoresceína. La primera es la incapacidad de detectar fugas de fluido del espacio intravascular al extravascular y tinciones tardías. La segunda es que a pesar de crecer en los campos de adquisición, estos equipos no permiten estudiar la circulación periférica y las áreas de no perfusión.

A pesar de estas dos limitaciones, la OCTA permite clasificar el grado de severidad de la retinopatía diabética solo analizando los plexos vasculares en la retina central<sup>114</sup>. En el futuro, es posible que se convierta en una herramienta clave en el cálculo de riesgo de progresión de RD incluso para el cribado de la RD, como se está estudiando para DM tipo 1<sup>115</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

6.4.6. Microperimetría

6.4.6.1. Introducción

La microperimetría es una prueba que mide la función de la retina en cada uno de los puntos que se estudian; de esta forma puede realizar un mapa de la función macular. Se trata de una perimetría con control del fondo de ojo del paciente con una cámara de infrarrojo que detecta los movimientos del ojo al ser estudiado y un sistema de seguimiento o *tracker* que nos permite monitorizar los puntos en los que se está midiendo la sensibilidad retiniana. En nuestro estudio realizamos las pruebas de forma mesotópica con el equipo MP-3 (Nidek, Gamagori, Japón). Este microperímetro puede realizar las siguientes pruebas:

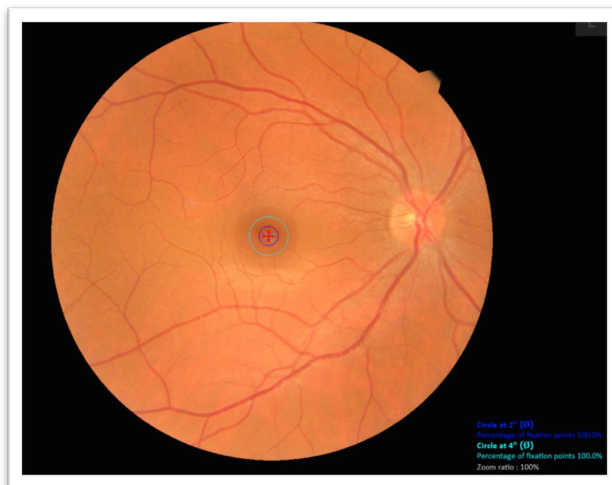
- Fijación retiniana central: obtiene la estabilidad de fijación sobre una diana de una cruz de color rojo durante 40 segundos. Calcula de forma automática los puntos de fijación dentro de los dos y cuatro grados centrales en porcentaje (fig. 33). Consigue detectar los casos de fijación extrafoveales por patología macular. La estabilidad y localización de la fijación son parámetros fundamentales a estudiar en el caso de la maculopatía diabética ya que pueden mejorar el manejo de los pacientes<sup>116</sup>.
- Mapa de sensibilidad retiniana: el equipo muestra un estímulo en un área de la retina mientras el sujeto fija la mirada en una diana de fijación. El sujeto de forma subjetiva responde si lo ha podido detectar o no. En función de la respuesta el equipo cambia la intensidad del estímulo hasta encontrar la intensidad umbral. Al finalizar realiza una retinografía sobre la que superpone el resultado de la prueba con las intensidades umbrales medidas en decibelios (fig. 34).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

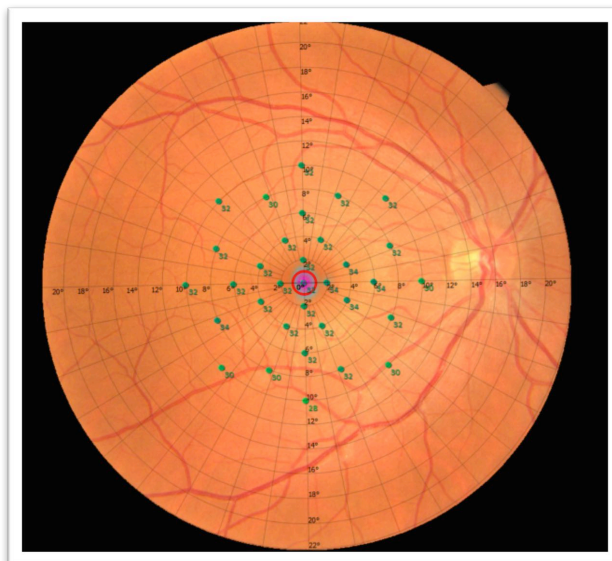
Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción



**Figura 33:** Estudio de fijación retiniana de sujeto sano. Los puntos de color azul celeste corresponden a la zona que fijaba la cruz cada segundo de la prueba. En este ejemplo están dentro del anillo azul oscuro que mide los dos grados centrales. En la leyenda de abajo a la derecha se ve que el 100% de los puntos se encuentran dentro de los 2 y 4º.



**Figura 34.** Microperimetría de ojo derecho de una paciente sana con sensibilidades retinianas estudiadas en 30 puntos en los 10 grados centrales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

- Ofrece gran cantidad de parámetros personalizables según el objetivo del estudio:
  - Diana de fijación: puede ser una cruz, cuatro cruces o un círculo de un grado de tamaño, se puede seleccionar el color entre cuatro colores.
  - Programas de estudio de la sensibilidad retiniana: se compone de una rejilla de puntos a estudiar. Cada programa es distinto a otros en el área a estudiar, y la densidad de puntos en cada región, es decir, lo cercano que esté un punto del otro. En los equipos disponibles presentan distintas rejillas preestablecidas.
  - Duración del estímulo: el examen puede realizarse a la velocidad normal o modo "FAST", en este modo, el intervalo de tiempo y el tiempo de duración de los estímulos es más corto.
  - Rango dinámico: es la amplitud de la escala que se está estudiando y se utiliza para definir el valor umbral. Es diferente para cada función biológica que se estudie (audición, visión...) y del equipo que se utilice. Para nuestro equipo el rango es de 0 a 34 dB para la sensibilidad retiniana.
  - Tamaño del estímulo: por defecto se utiliza el tamaño Goldmann tipo III (constituyen 0,43 grados de diámetro). Pero en el equipo MP-3 se puede seleccionar del I al V.
  - Iluminación de fondo: 31,4 abs de luminosidad.
  - Estrategia de estudio: 4-2. Se comienza con un estímulo de una intensidad igual a la esperada para un sujeto de la misma edad. Según la respuesta se modifica la intensidad para buscar el umbral para cada punto. Para subir la intensidad se realiza de 4 dB y para bajar la intensidad se realiza de 2 dB. También el MP-3 dispone de la estrategia 4-2-1.

6.4.6.2. Interpretación de la microperimetría

El análisis de los resultados de una microperimetría se debe realizar atendiendo a varios parámetros:

- Índices de colaboración del paciente: falsos positivos, respuesta positiva aunque no se haya presentado estímulo y falsos negativos, respuesta negativa en puntos previamente estudiados con buena sensibilidad. Si los valores son altos en el

80

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

caso de falsos positivos, puede ser porque no haya entendido bien la prueba o porque quiera influir positivamente en ella. Si existe una cantidad alta de falsos negativos es por cansancio, falta de atención o motivación.

- Índices más utilizados:
  - Sensibilidad retiniana media en cada punto, es un valor entre 0 y 34 dB que aporta el equipo de forma automática en cada uno de los puntos estudiados. Los valores de la sensibilidad se muestran en un mapa de sensibilidades que se superpone a una retinografía en color. Cuanto mayor sea cada valor mejor será la sensibilidad global. El mapa permite detectar escotomas retinianos, puntos estudiados o áreas con niveles de sensibilidad más bajos. Coinciden con lesiones maculares vistas en la retinografía en la maculopatía diabética<sup>117</sup> y en otras patologías como degeneración macular asociada a la edad (DMAE)<sup>118-119</sup>, distrofias maculares<sup>120</sup> y maculopatía miópica<sup>121-122</sup>.
  - Sensibilidad retiniana global, media de todos los puntos estudiados. Puede utilizarse para comparar la evolución de un paciente en el tiempo de forma más rápida que punto a punto.
  - Tipo de fijación retiniana, calcula si la fijación es central o excéntrica. También valora la estabilidad de la fijación de forma automática y la clasifica en “estable”, “parcialmente inestable” o “inestable”. En el caso de edemas maculares diabéticos difusos que determinan malas agudezas visuales está descrito que solo la mitad tienen fijación central y solo el 40% presenta una fijación estable.
  - Porcentajes de fijación central dentro de 2 y 4 grados.

#### 6.4.6.3. Microperimetría y retinopatía diabética

La microperimetría es una prueba de alta sensibilidad diagnóstica que consigue detectar una disminución de la sensibilidad retiniana en sujetos diagnosticados de DM respecto a sujetos sanos<sup>123,124</sup>. Incluso existe una publicación que detecta una sensibilidad reducida en pre-diabéticos respecto a sanos<sup>125</sup>, sin embargo todavía no existe una teoría capaz de explicar este fenómeno.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Introducción

En publicaciones científicas, y en la práctica diaria, es posible detectar una disminución de los índices en el caso de sujetos diagnosticados de retinopatía diabética con edema macular<sup>126,127</sup> y también sin edema<sup>128</sup>.

Esta prueba, presenta buena correlación con la retinografía y con la autofluorescencia<sup>129</sup> y con la OCT<sup>117</sup> en pacientes con edema macular diabético.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

## 6.5 Bibliografía

1. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
2. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la DIABETES de la FID. [libro electrónico]. 9º Ed. 2019 . [Acceso: 30 mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org>
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004;27(5):1047-1053.
4. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012;55(1):88-93.
5. Marcelino-Rodríguez I, Elosua R, Pérez MC, Fernández-Bergés D, Guembe MJ, Alonso TV, Félix FJ. On the problem of type 2 diabetes-related mortality in the Canary Islands, Spain. The DARIOS Study. Diabetes Res Clin Pract. 2016;111:74-82.
6. Cabrera de León A, Rodríguez Pérez M, Almeida González D, Domínguez Coello S, Aguirre Jaime A, Brito Díaz B, et al. Presentación de la cohorte “CDC de Canarias”: objetivos, diseño y resultados preliminares. Rev Esp Salud Pública. 2008;82:519-34.
7. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Ratner RE. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. Diabetes. 2017;66(2):241-255.
8. Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson (2006). Harrison, Principios De Medicina Interna 16a Edición Vol.I. México DF, México: Mc Graw-Hill Interamericana Editores.
9. Moreno FA, Aguilera A, Valdés E. Nefropatía diabética. Medicine. 2000, 8: 1001-1008.
10. Mongensen CE, Schmitz O. The diabetic kidney from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. Med Clin North Am. 1988;72(6):1465-1492.
11. Hillman Gadea N. Neuropatía diabética periférica. Medicine 2000;8:1009-1016.

83

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

12. Mediavilla Bravo JJ. Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. SEMERGEN. 2001;27:132-145.
13. Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. JAMA. 2012;308:1660-7.
14. Gibson G W. Enfermedad vascular periférica. En: Lebovitz HE, editor. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. American Diabetes Association (3.ª ed.). Barcelona: Medical Trends,S.L., 1998;360-364.
15. Arend O, Wolf S, Jung F. Retinal microcirculation in patients with diabetes mellitus: dynamic and morphological analysis of perifoveal capillary network. Br J Ophthalmol. 1991;75:514–518.
16. Barber A.J. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003;27(2):283–290.
17. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS. JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. Diabetes. 2006;55(9):2401-2411.
18. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. Eye (Lond). 2002;16(3):242-260.
19. Frank R.N. Diabetic retinopathy. N Engl J Med. 2004;350(1):48-58.
20. Al-Kharashi AS. Role of oxidative stress, inflammation, hypoxia and angiogenesis in the development of diabetic retinopathy. Saudi J Ophthalmol. 2018;32(4):318-323.
21. Elizalde J, López Gálvez MI (2007). Retinopatía diabética y otras complicaciones oculares de la diabetes mellitus. Barcelona, España.
22. Chung SS, Cheng SK. Genetic analysis of aldose reductase in diabetic complications. Curr Med Chem. 2003;10(15):1375-87.
23. Brownlee M. The pathobiology of diabetes complications: a unifying mechanism. Diabetes. 2005;54(6):1615-25.
24. Pricci F, Leto G, Amadio L, Jacobini C, Cordone S, Catalano S et al. Oxidative stress in diabetes-induced endothelial dysfunction involvement of nitric oxide and protein kinase C. Free Radic Biol Med. 2003;35(6):683-694.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

25. Cosentino F, Eto M, De Paolis P, Van Der Loo B, Bachschmid M, Ullrich V et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation*. 2003;107(7):1017-1023.
26. Díaz M, Baiza LA, Ibáñez MA, Pascoe D, Guzmán AM, Kumate J. Aspectos moleculares del daño tisular inducido por la hiperglucemia crónica. *Gac Med Mex*. 2004;140(4):437-447.
27. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes care*. 1996;19:257-267.
28. Inoguchi T, Tsubouchi H, Etoh T, Kakimoto M, Sonta T, Utsumi H et al. A possible target of antioxidative therapy for diabetic vascular complications-vascular NAD (P) H oxidase. *Curr Med Chem*. 2003;10(17):1759-64.
29. Bonafonte S, Frank RN, Gardner TW. Patogénesis de la retinopatía diabética. En: Bonafonte S, García GA (2006). *Retinopatía diabética*. 2ed. Madrid: Elsevier.
30. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14:179-83.
31. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1221-e1234.
32. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-564.
33. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012;35(4):774-779.
34. Romero-Aroca P, del Castillo-Déjardin D. Estudio de prevalencia de retinopatía diabética en la población del Baix Camp (Tarragona). *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1996;71(3):261-268.
35. Romero-Aroca P, Fernández-Alart J, Baget-Bernaldiz M, Méndez Marín I, Salvat-Serra M. Epidemiología de la retinopatía diabética en pacientes tipo 2. Cambios observados en una población entre los años 1993 y 2005, tras los nuevos criterios

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

- diagnósticos y un mayor control de los pacientes. Arch Soc Esp Oftalmol. 2007;82(4):209-18.
36. Romero-Aroca P, Sagarra-Alamo R, Baget-Bernaldiz M, Fernández-Alart J, Méndez Marín I. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. Ophthalmic Epidemiol. 2010;17(4):251-65.
37. Gibelalde A, Ruiz-Miguel M, Mendicute J, Ayerdi S, Martínez-Zabalegi D. Prevalencia de retinopatía diabética mediante cribado con retinógrafo no midiótrico. An Sist Sanit Navar. 2010;33(3):271-276.
38. Abreu Reyes P, Gil Hernández MA, Abreu R. Telemedicine screening of diabetic retinopathy: our experience. Arch Soc Canar Oftal. 2003;14:21-24.
39. Varma R. From a population to patients: the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. Ophthalmology. 2008;115(11):1857-1858.
40. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.
41. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet Lond Engl. 1998;352(9131):837-53.
42. Porta M, Sjoelie AK, Chaturvedi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, et al. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. Diabetologia. 2001;44(12):2203-9.
43. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;358(6):580-91.
44. Do DV, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, Frank RN. Blood pressure control for diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1:CD006127. Published 2015 Jan 31.
45. Klein BE, Klein R, Moss SE. Is serum cholesterol associated with progression of diabetic retinopathy or macular edema in persons with younger-onset diabetes of long duration? Am J Ophthalmol. 1999;128:652-654.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

46. Denniston AK, Banerjee S, Gibson JM, Dodson PM. Cardiovascular therapies and their role in diabetic eye disease. *Diabet Med.* 2005;22:665–666.
47. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:894–900.
48. Narang S, Sood S, Kaur B, Singh R, Mallik A, Kaur J. Atorvastatin in clinically-significant macular edema in diabetics with a normal lipid profile. *Nepal J Ophthalmol.* 2012;4:23–28.
49. Fried LF, Forrest KY, Ellis D, Chang Y, Silvers N, Orchard TJ. Lipid modulation in insulin-dependent diabetes mellitus: effect on microvascular outcomes. *J Diabetes Complicat.* 2001;15:113–119.
50. Zhang J, McGwin G., Jr. Association of statin use with the risk of developing diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:1096–1099.
51. The CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:685-696.
52. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al; ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group . Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363:233–244.
53. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al, FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9600):1687-1697.
54. Hung CC, Lin HY, Hwang DY, Kuo IC, Chiu YW, Lim LM, Hwang SJ, Chen HC. Diabetic Retinopathy and Clinical Parameters Favoring the Presence of Diabetic Nephropathy could Predict Renal Outcome in Patients with Diabetic Kidney Disease. *Sci Rep.* 2017;7(1):1236.
55. Cai X, Chen Y, Yang W, Gao X, Han X, Ji L. The association of smoking and risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Endocrine.* 2018;62(2):299-306.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

56. Diabetic Retinopathy Study Research Group. A modification of the Airlie House Clasification of the diabetic retinopathy. Report Number 7. Invest Ophthalmol Vis Sci 1981;21:210-16.
57. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991;98(5 Suppl):786-806.
58. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991;98(5 Suppl):807-822
59. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology 1991;98(5 Suppl):823-833.
60. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology. 2003;110(9):1677-1682.
61. Bonafonte S, García CA, Davis MD. Clasificación de la retinopatía diabética y del edema macular. En: Bonafonte S, García GA (2006). Retinopatía diabética. 2ed. Madrid: Elsevier.
62. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. Surv Ophthalmol. 2009;54(1):1-32.
63. Lightman S, Towler HM. Diabetic retinopathy. Clin Cornerstone. 2003;5(2):12–21.
64. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. [Acceso: 30 mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org>.
65. Klein R, Klein BE, Moss SE, Linton KL. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. Ophthalmology. 1992;99(1):58–62.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

66. Varma R, Bressler NM, Doan QV, Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. JAMA Ophthalmol. 2014;132(11):1334-1340.
67. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology. 1984;91(12):1464-1474
68. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol. 1995;113(9):1144-1155.
69. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A, Pinackatt S, Bertoldo G, Pignatto S. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. Semin Ophthalmol. 2004;19:13-20.
70. Dolz-Marco R, Abreu-González R, Alonso-Plasencia M, Gallego-Pinazo R. Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014;10:1687-1688
71. Parodi Battaglia M, Iacono P, Cascavilla M, Zucchiatti I, Bandello F: A Pathogenetic Classification of Diabetic Macular Edema. Ophthalmic Res. 2018;60:23-28.
72. Frame PS, Carlson SJ. A critical review of periodic health screening using specific screening criteria. Part 1: Selected diseases of respiratory, cardiovascular, and central nervous systems. J Fam Pract. 1975; 2(1):29–36. Part 2: Selected endocrine, metabolic and gastrointestinal diseases. 2(2):123–9. Part 3. Selected diseases of the genitourinary system. 2(3):189–94.
73. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol. 1985;103(12):1796-1806.
74. Photocoagulation Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy: Clinical Application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) Findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1981;88:583-600.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Introducción

75. The Saint Vincent Declaration on diabetes care and research in Europe. Acta diabetologica. 1989, 10 (Suppl) 143-144.
76. Task Force on Diabetic Eye Care Committee. ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. San Francisco, Ca: The International Council of Ophthalmology; 2017. [Acceso: 30 mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>
77. Scanlon PH. The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003-2016. Acta Diabetol. 2017;54(6):515-525.
78. Arun CS, Al-Bermani A, Stannard K, Taylor R. Long-term impact of retinal screening on significant diabetes-related visual impairment in the working age population. Diabet Med. 2009;26(5):489-92.
79. López Bastida J, Cabrera López FA, Abreu P, Sassi F. Análisis coste-efectividad de diferentes estrategias para el cribado y tratamiento de la retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Exp: 00/10116. 2000. [Acceso: 30 mayo de 2020]. Disponible en: [https://funcanis.es/wp-content/uploads/2015/09/2006\\_11.pdf](https://funcanis.es/wp-content/uploads/2015/09/2006_11.pdf)
80. Alonso Porcela C, Martínez Ibána M, Arbolea Álvarez L, Suárez Gil P, Sánchez Rodríguez LM. Cribado de retinopatía diabética en atención primaria. Concordancia diagnóstica entre médicos de familia y oftalmólogos. Semergen. 2016;42(6):357-362.
81. Barrot de la Puente P, Franch Nadal J, Adrián Girbés Borrás J, López Gálvez M, Pareja Ríos A, Romero Aroca Pea. Consenso en el cribado de la retinopatía diabética. Barcelona: Euromedicine; 2014. [Acceso: 30 mayo de 2020]. Disponible en: [https://serv.es/wpcontent/descargasWP/documentacionMedica/Documento\\_consenso.pdf](https://serv.es/wpcontent/descargasWP/documentacionMedica/Documento_consenso.pdf)
82. Pareja-Ríos A, Bonaque-González S, Serrano-García MA, Cabrera-López F, Abreu-Reyes P, Marrero-Saavedra MD. Tele-ophthalmology for diabetic retinopathy screening: 8 years of experience. Arch Soc Esp Oftalmol 2017;92:63-70
83. Van der Heijden AA, Abramoff MD, Verbraak F, van Hecke MV, Liem A, Nijpels G. Validation of automated screening for referable diabetic retinopathy with the

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

- IDx-DR device in the Hoorn Diabetes Care System. Acta Ophthalmol. 2018;96(1):63-68.
84. Nielsen KB, Lautrup ML, Andersen JKH, Savarimuthu TR, Grauslund J. Deep Learning-Based Algorithms in Screening of Diabetic Retinopathy: A Systematic Review of Diagnostic Performance. Ophthalmol Retina. 2019;3(4):294-304.
85. Pareja Ríos A, López Gálvez M. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes: Retinopatía diabética y edema macular. 3ª revisión. Madrid: Sociedad Española de Retina y Vítreo; 2019. [Acceso: 30 mayo de 2020]. Disponible en: [https://serv.es/wp-content/pdf/guias/Guia\\_SERV\\_03\\_terceraRevision.pdf](https://serv.es/wp-content/pdf/guias/Guia_SERV_03_terceraRevision.pdf)
86. Sergott RC. Retinal segmentation using multicolor laser imaging. J Neuroophthalmol. 2014;34 Suppl:S24-S28.
87. Ghasemi Falavarjani K, Wang K, Khadamy J, Sadda SR. Ultra-wide-field imaging in diabetic retinopathy; an overview. J Curr Ophthalmol. 2016;28(2):57-60.
88. Rasmussen ML, Broe R, Frydkjaer-Olsen U, Olsen BS, Mortensen HB, Peto T, Grauslund J Comparison between Early Treatment Diabetic Retinopathy Study 7-field retinal photos and non-mydratic, mydratic and mydratic steered widefield scanning laser ophthalmoscopy for assessment of diabetic retinopathy. J Diabetes Complications. 2015;29(1):99-104.
89. Rabiolo A, Parravano M, Querques L, Cicinelli MV, Carnevali A, Sacconi R et al. Ultra-wide-field fluorescein angiography in diabetic retinopathy: a narrative review. Clin Ophthalmol. 2017;11:803-807.
90. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NM. Peripheral lesions identified on ultrawide field imaging predict increased risk of diabetic retinopathy progression over 4 years. Ophthalmology. 2015;122:949–956.
91. Garrat S. (Ed.). (2016). The Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern. San Francisco, EEUU: Editorial Elsevier.
92. Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, Kärtner FX, Schuman JS, Fujimoto JG. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. Nat Med. 2001;7(4):502-507.
93. Youngquist RC, Carr S, Davies DE. Optical coherence-domain reflectometry: a new optical evaluation technique. Opt Lett. 1987;12(3):158-160.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

94. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-1181.
95. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, Huang D, Lin CP, Schuman JS, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett*. 1993;18(21):1864-1866.
96. Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS, et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express*. 2010;18(19):20029-20048.
97. Santos AR, Santos T, Alves D, Marques IP, Lobo C, Cunha-Vaz J. Characterization of Initial Stages of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res*. 2019;62(4):203-210.
98. Vujosevic S, Torresin T, Berton M, Bini S, Convento E, Midena E. Diabetic Macular Edema With and Without Subfoveal Neuroretinal Detachment: Two Different Morphologic and Functional Entities. *Am J Ophthalmol*. 2017;181:149-155.
99. Lee J, Moon BG, Cho AR, Yoon YH. Optical Coherence Tomography Angiography of DME and Its Association with Anti-VEGF Treatment Response. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2368-2375.
100. Campos A, Campos EJ, do Carmo A, Caramelo F, Martins J, Sousa JP, et al. Evaluation of markers of outcome in real-world treatment of diabetic macular edema. *Eye Vis (Lond)*. 2018;5:27.
101. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710-4725.
102. Hwang TS, Zhang M, Bhavsar K, Zhang X, Campbell JP, Lin P, Bailey ST et al. Visualization of 3 Distinct Retinal Plexuses by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(12):1411-1419.
103. Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In Vivo Characterization Of Retinal Vascularization Morphology Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2015;35(11):2196-2203.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

104. Al-Sheikh M, Tepelus TC, Nazikyan T, Sadda SR. Repeatability of automated vessel density measurements using optical coherence tomography angiography. Br J Ophthalmol. 2017;101(4):449-452.
105. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image Artifacts in Optical Coherence Tomography Angiography. Retina. 2015;35(11):2163-2180.
106. Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, Tomasso L, Querques L, Zerbini G, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. Acta Diabetol. 2017;54(7):695-702.
107. Yasin Alibhai A, Moulton EM, Shahzad R, Rebhun CB, Moreira-Neto C, McGowan M, et al. Quantifying Microvascular Changes Using OCT Angiography in Diabetic Eyes without Clinical Evidence of Retinopathy. Ophthalmol Retina. 2018;2(5):418-427.
108. Hasegawa N, Nozaki M, Takase N, Yoshida M, Ogura Y. New insights into microaneurysms in the deep capillary plexus detected by optical coherence tomography angiography in diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57:348-355.
109. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: A prospective pilot study. Am J Ophthalmol. 2015;160:35-44.
110. Abreu González R, Donate López J, Dolz Marco R, López Guajardo I, Gallego Pinazo R. Mitigando la limitación del campo amplio de la OCT-angiografía. Arch. Soc. Canar. Oftal. 2017;28:3-7.
111. Liu L, Jian Gao, Bao W, Hu C, Xu Y, Zhao B et al. Analysis of Foveal Microvascular Abnormalities in Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography with Projection Artifact Removal. J Ophthalmol. 2018;2018:3926745.
112. De Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adni M, Branchini L, Salz DA et al. Detection of Microvascular Changes in Eyes of Patients with Diabetes but Not Clinical Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. Retina. 2015;35(11):2364-2370

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

113. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eye evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2377–83.
114. Agemy SA, Sripsema NK, Shah CM, Chui T, Garcia PM, Lee JG et al. Retinal Vascular Perfusion Density Mapping Using Optical Coherence Tomography Angiography In Normals And Diabetic Retinopathy Patients. *Retina*. 2015;35(11):2353-2363.
115. Zarranz-Ventura J, Barraso M, Alé-Chilet A, Hernandez T, Oliva C, Gascón J, et al. Evaluation of microvascular changes in the perifoveal vascular network using optical coherence tomography angiography (OCTA) in type I diabetes mellitus: a large scale prospective trial. *BMC Med Imaging*. 2019;19(1):91.
116. Kube T, Schmidt S, Toonen F, et al. Fixation stability and macular light sensitivity in patients with diabetic maculopathy: a microperimetric study with a scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmologica*. 2005;219:16–20.
117. Vujosevic S, Midená 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;47(7):3044-3051.
118. Roh M, Láíns I, Shin HJ, Park DH, Mach S, Vavvas DG et al. Microperimetry in age-related macular degeneration: association with macular morphology assessed by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(12):1769-1776.
119. Csaky KG, Patel PJ, Sepah YJ, Birch DG, Do DV, Ip MS et al. Microperimetry for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(3):353-364.
120. Chiang WY, Lee JJ, Chen YH, Chen CH, Chen YJ, Wu PC et al. Fixation behavior in macular dystrophy assessed by microperimetry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(8):1403-1410.
121. Raman R, Damkondwar D, Neriyani S, Sharma T. Microperimetry biofeedback training in a patient with bilateral myopic macular degeneration with central scotoma. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(6):534-536.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Introducción

122. Parravano M, Oddone F, Giorno P, Cacciamani A, Abbate R, Caminiti G, Peiretti E, Varano M. Influence of macular choroidal thickness on visual function in highly myopic eyes. *Ophthalmic Res.* 2014;52(2):97-101.
123. Verma A, Rani PK, Raman R, et al. Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy. *Eye (Lond).* 2009;23(9):1824-1830.
124. Nittala MG, Gella L, Raman R, Sharma T. Measuring retinal sensitivity with the microperimeter in patients with diabetes. *Retina.* 2012;32(7):1302-1309.
125. Al Shafae M, Shenoy R, Bialasiewicz AA, Ganguly SS, Bhargava K. Macular function in prediabetic and diabetic Omani adults: a microperimetric evaluation. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21(6):771-776.
126. Okada K, Yamamoto S, Mizunoya S, Hoshino A, Arai M, Takatsuna Y. Correlation of retinal sensitivity measured with fundus-related microperimetry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Eye (Lond).* 2006;20(7):805-809.
127. Yang XL, Zou HD, Xu X. Correlation of retinal sensitivity, visual acuity and central macular thickness in different types of diabetic macular edema. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2013;49(12):1081-1088.
128. De Benedetto U, Querques G, Lattanzio R, et al. Macular dysfunction is common in both type 1 and type 2 diabetic patients without macular edema. *Retina.* 2014;34(11):2171-2177.
129. Midená E, Vujosevic S. Microperimetry in diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol.* 2011;25(2):131-135.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

## 7. Hipótesis de trabajo y objetivos

97

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Hipótesis de trabajo y objetivos

## 7. Hipótesis de trabajo y objetivos

### 7.1. Justificación

La retinopatía diabética (RD) constituye una complicación microvascular crónica que se desarrolla en sujetos que presentan hiperglucemias mantenidas debidas a la *diabetes mellitus (DM)*.

La alta prevalencia de la DM debido al envejecimiento de la población, la vida sedentaria y la obesidad, ha provocado que la frecuencia de la retinopatía diabética haya ido en aumento y sea la principal causa de ceguera en personas en edad laboral en países desarrollados. En estadios tempranos, se presenta de forma silente, pasando desapercibida por el paciente. En estadios más avanzados, puede producir pérdida de visión siendo la maculopatía la principal causa de ceguera. Ésta se puede presentar en sus dos variantes: el edema macular diabético (EMD) y la isquemia macular.

El edema se puede diagnosticar de forma rápida y no invasiva mediante tomografía de coherencia óptica (OCT). Sin embargo, la isquemia macular queda enmascarada en muchas ocasiones por el edema e incluso se interpreta de forma errónea la OCT en la práctica diaria y en los principales ensayos clínicos de tratamientos. La maculopatía isquémica se caracteriza por roturas del anillo anastomótico perifoveal, aumento del área de la zona avascular foveal (ZAF) y oclusiones vasculares que producen el aumento de las áreas entre los capilares perifoveales. En el momento en el que se produce daño microvascular en la diabetes, se produce cierto grado de isquemia en todos los casos pudiendo coexistir con el edema macular diabético.

Recientemente, el desarrollo de la microperimetría y la angiografía por OCT (OCTA) permiten realizar un estudio de la función macular y la perfusión retiniana de forma completa y no invasiva.

Proponemos que un mejor conocimiento del daño de la RD y de la relación entre la estructura y la función de la mácula podría permitir establecer un pronóstico más adecuado y ajustado a cada paciente. Como resultado, contribuiremos a mejorar la calidad de vida del paciente, ofreciendo tratamiento a aquellos que van a mejorar funcionalmente.

99

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

## > Hipótesis de trabajo y objetivos

### 7.2. Hipótesis de trabajo

Nuestro trabajo surge de las siguientes hipótesis:

1. La retinopatía diabética conduce a una disminución de la densidad vascular retiniana en los plexos retinianos a nivel macular que a su vez produce una disminución de la función visual.
2. En microperimetría, con una rejilla específicamente diseñada para nuestro estudio es posible realizar una estrategia rápida y precisa para valorar la sensibilidad macular y establecer la correlación entre estructura y función.
3. Los cambios microvasculares en la zona avascular foveal producidos por la DM se pueden detectar y medir desde el punto de vista estructural y funcional.
4. El estudio de la fijación retiniana por microperimetría puede ser eficaz en la detección del daño de la zona avascular foveal.
5. Ambos, la retinopatía diabética y el edema macular medido por OCT son responsables del déficit en la visión de los pacientes.

### 7.3. Objetivos

Bajo las hipótesis planteadas, diseñamos un estudio prospectivo con los siguientes objetivos:

#### 7.3.1. Objetivo principal

El principal objetivo de nuestro trabajo ha sido estudiar la relación entre la densidad vascular, medida mediante angiografía por tomografía de coherencia óptica; y la sensibilidad retiniana, medida mediante microperimetría, en voluntarios con retinopatía diabética y controles sanos, de forma global y por sectores.

#### 7.3.2. Objetivos secundarios

1. Analizar la densidad vascular retiniana por plexos y sus diferencias entre pacientes con RD y controles sanos.
2. Analizar los datos de sensibilidad retiniana y sensibilidad central y sus diferencias entre pacientes con RD y controles sanos.
3. Analizar la influencia del daño de la zona avascular foveal sobre la función macular medida de varias formas en la región central incluida la prueba de agudeza visual mejor corregida.
4. Estudiar la relación de la función visual por fijación central y del daño de la RD.

100

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Hipótesis de trabajo y objetivos

5. Evaluar la influencia de la presencia de edema macular en la función macular y en la densidad vascular en la retinopatía diabética.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

## 8. Material y métodos

103

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Material y métodos

## 8. Material y métodos

Realizamos un estudio prospectivo y observacional de tipo transversal. Se diseñó y se desarrolló de acuerdo a los principios recogidos en la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013) y después de la firma del consentimiento informado para participar en el estudio.

### 8.1. Muestra

#### 8.1.1. Selección de pacientes

El grupo de sujetos con retinopatía diabética se reclutó de forma consecutiva entre los pacientes con retinopatía diabética que acudieron a su visita médica en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC), que quisieron participar en el estudio de forma voluntaria y cumplieron los criterios de inclusión previamente establecidos en el diseño.

El grupo control se compuso de voluntarios sin diagnóstico de *diabetes mellitus* (DM) que se reclutaron entre los trabajadores pertenecientes a nuestro hospital, acompañantes de los pacientes que acudieron a las consultas de oftalmología y sujetos que acudieron a las consultas por una patología monocular con el ojo adelfo sano, siempre que cumplieran los criterios de inclusión.

#### 8.1.1.1. Criterios de inclusión

- Aceptación voluntaria de participar en el estudio y firma del consentimiento informado.
- Edad comprendida entre los 18 y 70 años.
- Agudeza visual mejor corregida mayor o igual a 0,2 Snellen.
- Medios ópticos transparentes.
- Ausencia de patología ocular previa en el caso de los controles.
- Ausencia de patología ocular distinta de la retinopatía diabética en el caso de los sujetos afectados de DM.

#### 8.1.1.2. Criterios de exclusión

- Equivalente esférico mayor o igual a 5 dioptrías

105

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Material y métodos

- Sujetos con laser macular durante el curso de su retinopatía diabética.
- Sujetos tratados con fármacos anti-VEGF en los tres meses previos al estudio.
- Sujetos tratados con implantes de liberación de corticoides en los seis meses previos al estudio.

## 8.2. Protocolo de estudio

### 8.2.1. Protocolo de exploración del sujeto

Una vez obtenido el consentimiento para el estudio, se realizó una exploración oftalmológica completa a cada paciente incluyendo una determinación de la agudeza visual (AV), tonometría y biomicroscopía anterior y posterior. La retinopatía diabética se clasificó según la Escala Internacional de Severidad simplificada<sup>1</sup> mediante oftalmoscopia y retinografía. En caso de existir dudas sobre la severidad, se solicitó una angiografía fluoresceínica.

La rutina de exploración se desarrolló en el siguiente orden:

1. Información del estudio y firma de consentimiento informado.
2. Anamnesis.
3. Autorrefractometría.
4. Toma de AV mejor corregida en escala Snellen.
5. Confirmación de la transparencia de medios.
6. Microperimetría en una habitación en condiciones mesópicas.
7. Test de fijación retiniana en el microperímetro.
8. Realización de cubo macular centrado en la fóvea en protocolo rápido de 9 mm con la tomografía de coherencia óptica (OCT).
9. Realización de línea de alta definición de 12 mm horizontal centrada en la fóvea mediante OCT.
10. Angiografía por OCT (OCTA) protocolo de 4,5 x 4,5 mm centrado en la fóvea.
11. Exploración oftalmológica mediante biomicroscopía anterior y posterior.
12. Tonometría de aplanación con tonómetro de Goldmann.

106

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> [Material y métodos](#)

### 8.2.2. Bases de datos

Los datos obtenidos de las distintas exploraciones se anotaron en una base de datos anonimizada distinta para cada grupo.

Las bases de datos se crearon en el programa Microsoft Excel para Mac (versión 15.21.1) (Microsoft Inc, Redmond, WA, EEUU). Se dividieron en las siguientes hojas de Excel para estructurar los datos:

- Datos demográficos de los pacientes, datos específicos de cada ojo y datos sobre la patología sistémica.
- Datos sobre la exploración con OCTA.
- Datos sobre la exploración de microperimetría.
- Datos sobre la exploración con OCT estructural.

### 8.3. Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)

El estudio con el título: “Correlación del déficit funcional visual y alteraciones microvasculares en la retinopatía diabética mediante microperimetría y angiografía por tomografía de coherencia óptica” fue evaluado por el Comité Ético de Investigaciones del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife), con fecha del 31 de mayo de 2018, y emite dictamen FAVORABLE para la realización de este estudio en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (fig. 35).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Material y métodos

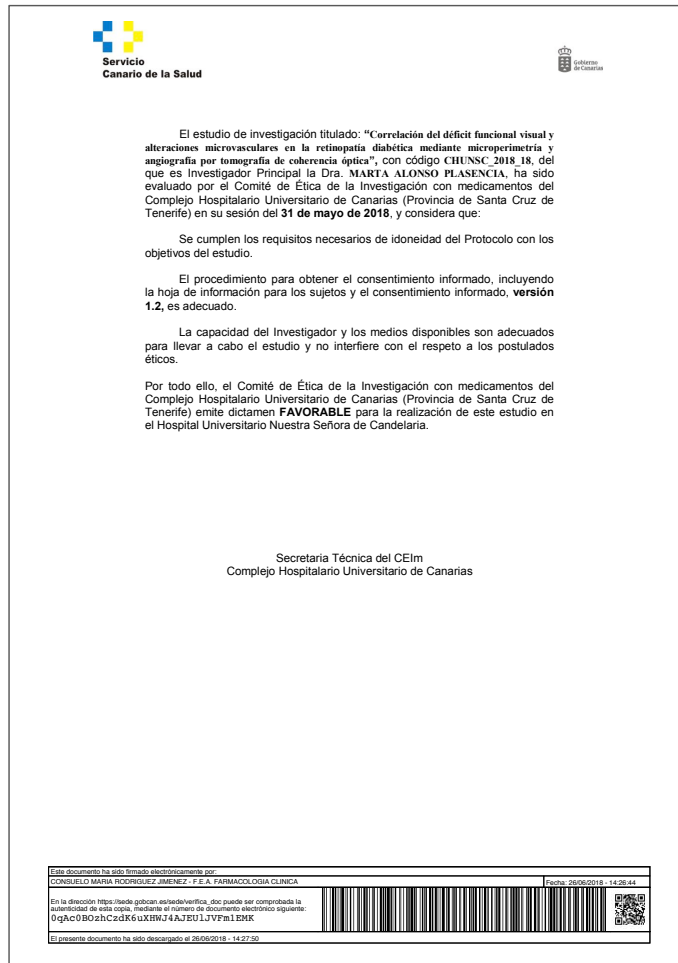


Figura 35: Aprobación del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

8.4. Variables del estudio

Recogimos las siguientes variables de los sujetos participantes:

8.4.1. Demográficas

- Edad
- Sexo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Material y métodos

#### 8.4.2. Oftalmológicas

- Ojo estudiado
- Equivalente esférico
- Agudeza Visual (AV) mejor corregida
- Escala de severidad de la RD
- Edema macular clínicamente significativo según la clasificación ETDRS<sup>2</sup>

#### 8.4.3. Sistémicas

- Tratamientos para patología sistémica
- Tratamientos para la DM
- Tratamiento con insulina
- Presencia de hipertensión arterial
- Presencia de dislipemia
- Presencia de cardiopatía isquémica
- Presencia de hábito tabáquico y en caso de ser afirmativo: número de cigarrillos al día.
- Tipo de DM
- Tiempo de diagnóstico de la DM
- Niveles de A1c en ese momento o en los 6 meses anteriores
- Presencia de estadio III o superior en la clasificación de nefropatía diabética (clasificación de Mongenssen<sup>3</sup>)
- Presencia de polineuropatía diabética

#### 8.4.4. OCTA

La angiografía por OCT se realizó con el equipo RS-3000 Advance con AngioScan (Nidek, Gamagori, Japón) cuyas principales características se recogen en la tabla 10. Utilizamos un protocolo de adquisición de 4,5 mm x 4,5 mm centrado en la fóvea con mínimo 8 escaneos por línea (8 HD). Las variables recogidas fueron las siguientes:

##### 8.4.4.1. Densidad vascular

Los valores de densidad vascular por sectores se recogieron de los datos automáticamente disponibles mediante el software Navis-EX versión 1.8 (Nidek,

109

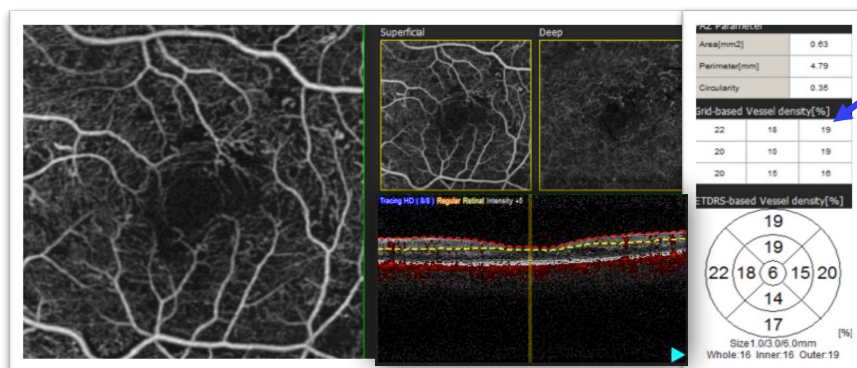
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

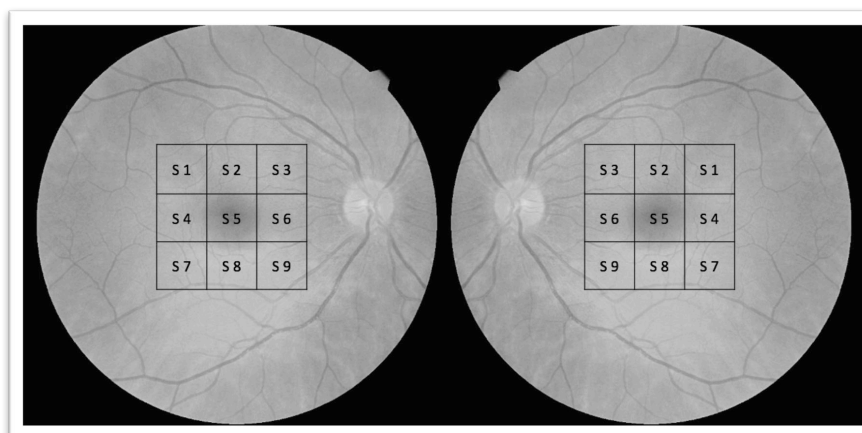
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Material y métodos

Gamagori, Japón) (fig. 36). La densidad vascular representa el porcentaje de la superficie ocupada por vasos en un área determinada. Se escogió una rejilla de 9 sectores de forma cuadrada y se identificó cada celda del 1 al 9 desde la celda temporal superior hasta la celda nasal inferior de forma que los datos de los ojos derechos e izquierdos pueden ser analizados con la misma localización topográfica (fig. 37).



**Figura 36:** OCT-A de un paciente con retinopatía diabética, señalado por la fecha azul está el cuadro que proporciona los datos que hemos recogido.



**Figura 37:** Esquema que representa la localización de los sectores recogidos. S: sector. En ambos ojos la nomenclatura coincide con la misma área retiniana de forma que se pueden recoger los datos de cada ojo y analizar conjuntamente.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Material y métodos

Los datos del plexo vascular superficial se recogieron en la base de datos con el nombre de SS (sector superficial) del **SS1 al SS9**. Del plexo vascular profundo CP (sector profundo), también **del SP1 al SP9**.

Características técnicas del RS-3000 Advance	
Principio	OCT de dominio spectral
Resolución óptica	Z: 7 µm; X-Y: 20 µm
Resolución digital	Z: 4 µm; X-Y: 3 µm
Número de cortes	512 x 128
Tamaño protocolo de adquisición	Personalizable: 3x3 hasta 12x12 mm
Escaneos en OCTA	2,4, 8 escaneos por línea
Programas de adquisición	Personalizable
Bases de datos normativas en OCT	Mapa de espesores maculares, mapa de espesores de CFNR.
Tracker	Tracing HD basado en SLO dual bin
Líneas de alta definición	Disponible
Rango de enfoque automático	-15 hasta +10 D
Pantalla	Táctil, 8,4 pulgadas, LCD
Posibilidad de ampliar campo	Disponible: 12 x 12 mm. Panorama para unir distintos cubos
Mapas	Densidades vasculares y perfusión
Zona avascular foveal	Detección automática de área, perímetro y circularidad

**Tabla 10:** Características técnicas del equipo RS-3000 Advance. *CFNR*: capa de fibras nerviosas de la retina. *HD*: alta definición. *SLO*: Oftalmoscopia de escaneo con laser confocal. *LCD*: pantalla de cristal líquido.

#### 8.4.4.2. Perfusión vascular

Utilizando un algoritmo esqueletonización de los vasos se halla otra forma de representación del angiograma por OCT-A en forma de mapas de colores llamados mapas de perfusión (fig.32 C). El software 1.8 de Navis-EX (Nidek, Gamagori, Japón)

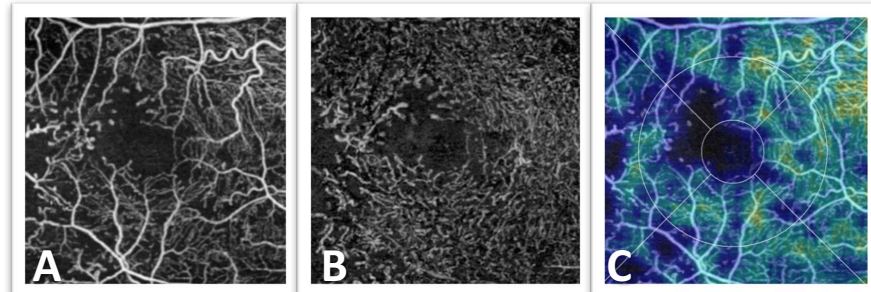
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Material y métodos

aporta datos de la densidad de perfusión para estos mapas. Se recogieron también por sectores del P1 al P9 siguiendo el esquema expuesto en la figura 38.



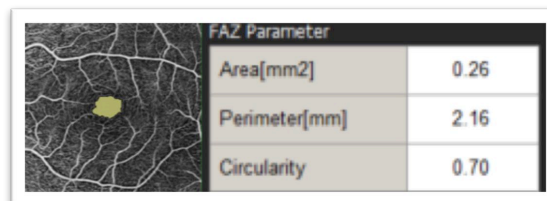
**Figura 38:** Angiogramas realizados por OCT-A en un paciente diabético con retinopatía diabética proliferativa con importantes alteraciones vasculares. **A:** angiograma del plexo superficial. **B:** angiograma del plexo profundo. **C:** mapas de perfusión.

8.4.4.3. Zona avascular foveal (ZAF)

Las variables recogidas sobre esta región anatómica fueron las siguientes:

- **Área** (en mm<sup>2</sup>).
- **Perímetro** (en mm).
- **Circularidad**, se trata de un índice que se calcula en base a la desviación respecto a un círculo de la forma de la ZAF estudiada. Es un valor entre el 0 y el 1, cuanto mayor es el índice de circularidad, más parecido al círculo.

Se recogieron las medidas automáticamente proporcionadas por el software (fig.39) en la mayoría de los casos excepto en aquellos donde existían errores en la detección de la ZAF en los que se marcó de forma manual la localización de la arcada vascular perifoveal y el aparato sacó la medida del área de forma automática, sin embargo no es posible calcular el perímetro y la circularidad en estos casos concretos.



**Figura 39:** Ejemplo de zona avascular foveal de voluntario sano.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Material y métodos

#### 8.4.5. Microperimetría

La microperimetría se realizó en condiciones mesópicas después de cinco minutos de adaptación a la oscuridad con el equipo MP-3 (Nidek, Gamagori, Japón). Las principales características técnicas del MP-3 se recogen en la siguiente tabla (tabla 11) y su imagen en la figura 40.

Características técnicas del MP-3	
Campo visual	40º
Luminancia máxima	10.000 asb
Iluminación de fondo	31,4 asb/ 4 asb
Tamaño del estímulo	Goldmann I-V
Estrategia perimétrica	4-2 / 4-2-1
Diana de fijación	Forma: cruz, círculo, 4 cruces Color: blanco, amarillo, rojo, azul
Autotracking	Direcciones: X, Y, Z
Autodisparador	Disponible
Distancia de trabajo	45,7 mm
Pantalla	Táctil LCD de 10,4 pulgadas
Rango dióptrico	-25 a +15 D
Rango de enfoque automático	-12 a +15 D
Programas	8 programas y personalizables
Velocidad de estímulos	Normal o rápida
Conectividad en red	Sí
Exporta datos	Sí
Cámara no midriática	12 megapixels
Scanning Laser Ophthalmoscope (SLO)	Sí

**Tabla 11:** Características técnicas del MP-3. SLO: Oftalmoscopia de escaneo con laser confocal. LCD: pantalla de cristal líquido.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Material y métodos

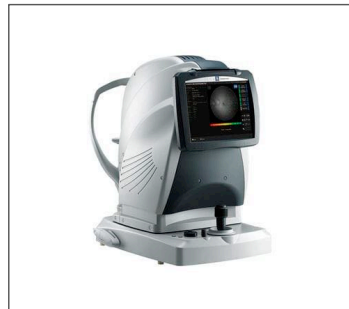


Figura 40: Microperímetro MP-3 de Nidek. Fuente: nidek-intl.com.

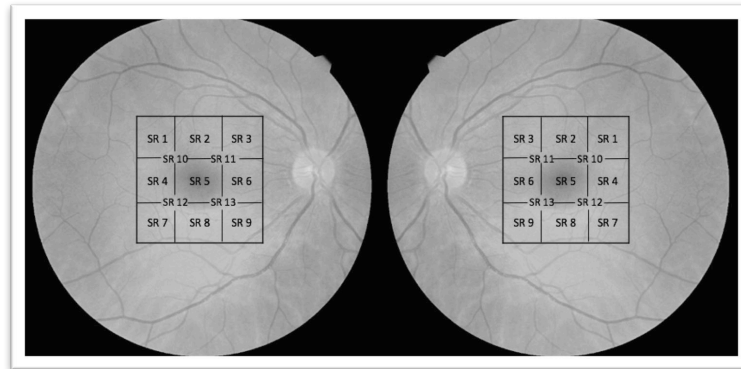
Los pacientes diabéticos realizaron las pruebas tras la instilación de tropicamida en colirio. Si los voluntarios sanos tuvieron una pupila menor de 2,5 mm se les instiló también el mismo colirio midriático. Las pruebas que realizamos fueron:

8.4.5.1. Sensibilidad retiniana

Para examinar la sensibilidad retiniana diseñamos un protocolo de estudio que cubriera los 4,5 mm x 4,5 mm centrados en la fóvea a través de 13 puntos. Nuestra rejilla estudió cada una de las nueve áreas con un solo punto centrado en cada sector excepto el área central que fue estudiada con 5 puntos (fig. 41). Utilizamos un círculo rojo de 1 grado como diana de fijación, el estímulo retiniano de forma redonda y color verde equivalía en tamaño a un Goldmann III. Los estímulos aparecían en una pantalla LCD con retroiluminación de 31,4 asb. Se eligió una estrategia escalonada de 4-2 con velocidad de aparición de los estímulos rápida. Las variables recogidas fueron:

- Sensibilidad retiniana (SR) del **SR 1 al SR 13** (decibelios). La designación de los puntos comienza en temporal superior y termina en nasal inferior y después los cuatro puntos centrales adicionales, de esta forma los datos de los ojos derechos e izquierdos han podido ser agrupados
- "Time elapsed RS": tiempo total empleado para realizar la prueba (segundos).
- "Time tracked": tiempo empleado para la prueba con el ojo en seguimiento activo (segundos).

> Material y métodos

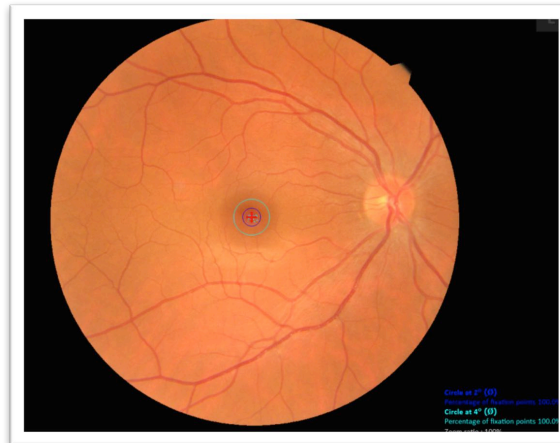


**Figura 41:** Rejilla personalizada de 13 puntos cada uno de ellos designado desde SR 1 a SR 13. SR: sensibilidad retiniana.

8.4.5.2. Fijación central

La fijación central se realizó en cada ojo tras completar el examen de la sensibilidad retiniana. La diana de fijación en este caso fue una cruz de color rojo, presentamos un ejemplo (fig. 42). Las variables recogidas fueron las siguientes:

- “Tipo de fijación”: estable, parcialmente inestable, o inestable.
- “Círculo de 2º”: porcentaje de puntos dentro de los dos grados centrales.
- “Círculo de 4º”: porcentaje de puntos dentro de los cuatro grados centrales.



**Figura 42:** Examen de fijación retiniana central en un ojo derecho de un voluntario sano. En este caso los puntos de fijación se ven de color azul celeste y el 100% están dentro del anillo de 2º centrales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

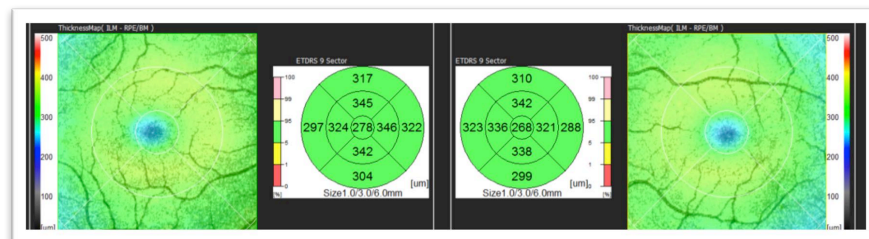
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Material y métodos

8.4.6. OCT

La OCT estructural se realizó después de la microperimetría y antes de la OCTA. Se adquirió un cubo macular de 9 x 9 mm de 512 x 128 cortes y una línea de alta definición de 12 mm de 1.024 puntos centrados en la fóvea. Recogimos datos de los espesores retinianos en el esquema ETDRS (fig. 43) empezando por el espesor central, después los del anillo más interno seguidos por el anillo más externo. Las variables terminadas en "12" corresponden al anillo más interno. Las que terminan en "2" son las relativas al anillo más externo:

- Espesor central (micras).
- Espesor nasal 1 (micras).
- Espesor inferior 1 (micras).
- Espesor temporal 1 (micras).
- Espesor superior 1 (micras).
- Espesor nasal 2 (micras).
- Espesor inferior 2 (micras).
- Espesor temporal 2 (micras).
- Espesor superior 2 (micras).



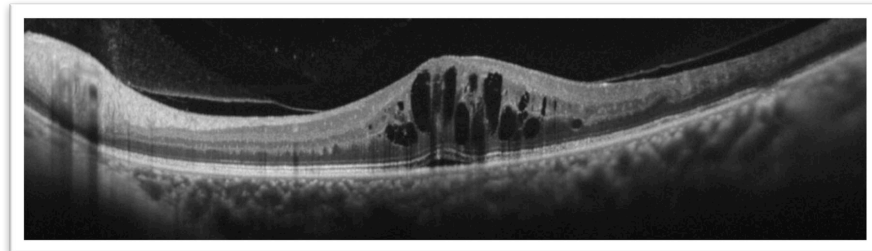
**Figura 43:** Ejemplo de ojos derecho e izquierdo de un voluntario sano de cubo de OCT. Los espesores se recogieron de los datos que automáticamente aparecen representados en los esquemas centrales.

- Clasificación LET<sup>4</sup> del edema macular diabético:
  - o L: Localización del edema
  - o E: Extensión en cuadrantes
  - o T: tracción presente o ausente

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Material y métodos

- Clasificación por OCT de Panozzo<sup>5</sup> del edema, ejemplo (fig. 44):
  - o E: Engrosamiento
  - o T: Tracción de Panozzo.



**Figura 44:** Ejemplo de edema macular quístico sin coalescencia de quistes sin desprendimiento de retina neurosensorial significativo. Se clasificó como edema macular petaloideo con espesor mayor de 600 micras, E2b en la clasificación de Panozzo.

#### 8.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE.UU) y el programa SPSS versión 22.0 (IBM, Chicago, EE.UU).

Calculamos de todas las variables especificadas las medias, las desviaciones estándar y los intervalos de confianza al 95 %. Se seleccionó un riesgo alfa del 5% ( $p < 0,05$ ) para todas las hipótesis. Se llevaron a cabo pruebas de comparación para las medias y desviaciones estándar de los dos grupos mediante T-Student para muestras independientes. Para la relación entre múltiples variables se utilizó el test de comparaciones múltiples. Asimismo hallamos las correlaciones mediante la correlación de Spearman entre los parámetros estructurales y funcionales de forma global y en cada uno de los sectores estudiados.

> Material y métodos

8.6. Bibliografía

1. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-1682.
2. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(9):1144-1155.
3. Mongensen CE, Schmitz O. The diabetic kidney from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. *Med Clin North Am* 1998;1:465-492.
4. Dolz-Marco R, Abreu-González R, Alonso-Plasencia M, Gallego-Pinazo R. Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;10:1687-8.
5. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A, Pinackatt S, Bertoldo G, Pignatto S. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol* 2004;19:13-20.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

## 9. Resultados

119

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

120

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

## 9. Resultados

### 9.1. Muestra

#### 9.1.1. Características demográficas y clínicas

Nuestra muestra se compone de 122 ojos de 83 sujetos diagnosticados de retinopatía diabética y 88 ojos de 54 sujetos en el grupo control.

La distribución por sexos presenta diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ya que hay predominio de hombres en el grupo de diabéticos con 56 hombres (67,5%) frente a los controles que presentaban la distribución por sexos mejor balanceada, 24 hombres (44%).

La tabla 12 resume los datos referentes a la edad, distribución por sexos, agudeza visual mejor corregida (AVMC), equivalente esférico y presencia de hábito tabáquico y comorbilidades: HTA, dislipemia y cardiopatía isquémica en los dos grupos.

Características clínicas	Grupo diabetes	Grupo Control	p-valor
N (ojos)	122	88	
N (pacientes)	83	54	
Edad (años), media (DS)	54,54 (13,17)	45,13 (13,11)	<0,001
Sexo, n hombres (%)	56 (67,47%)	24 (44%)	0,008
AVMC (Snellen), media (DS)	0,78 (0,23)	0,98 (0,05)	<0,001
EE (dioptrías), media (DS)	0,16 (1,34)	0,19(1,39)	0,897
Tabaquismo, n (%)	20 (24,1%)	5 (9,4%)	0,041
HTA, n (%)	54 (65,1%)	10 (18,9%)	<0,001
Dislipemia, n (%)	43 (51,8%)	5 (9,4%)	<0,001
Cardiopatía isquémica, n (%)	7 (8,4%)	0 (0%)	0,43

**Tabla 12:** Características demográficas de los sujetos incluidos. AVMC: agudeza visual mejor corregida; EE: equivalente esférico; HTA: hipertensión arterial.

121

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Resultados

La tabla 13 resume las características de tipo de DM, tiempo de evolución de la DM, presencia de insulina en el tratamiento, valor de la hemoglobina glicosilada de los últimos 6 meses (A1c), y presencia de complicaciones diabéticas: grado de retinopatía diabética, nefropatía diabética o polineuropatía en el grupo de sujetos afectados de DM.

Características clínicas	Total	DM tipo 1	DM tipo 2
<b>N (pacientes)</b>	83	19	64
<b>Edad (años), media (DS)</b>	54,54 (13,17)	40,3 (9,92)	60,2 (10,35)
<b>A1c (%) media (DS)</b>	7,8 (1,6)	8,3 (2,0)	7,5 (1,5)
<b>Insulina en tratamiento, n (%)</b>	61 (74%)	19 (100%)	41 (64%)
<b>Tiempo de DM (años) media (DS)</b>	17,5 (11,10)	27,2 (10,5)	14,6 (9,7)
<b>Nefropatía diabética, n (%)</b>	31 (37,3%)	8 (42,1%)	23 (35,9%)
<b>Polineuropatía diabética, n (%)</b>	21 (24,1%)	7 (36,8%)	14 (21,9%)
<b>Retinopatía diabética, ojos (%)</b>	122 (100%)	31 (100%)	91 (100%)
- Leve, n (%)	16 (13,1%)	1 (3,22%)	15 (16,5%)
- Moderada, n (%)	50 (41%)	9 (29,0%)	41 (45,0%)
- Severa, n (%)	13 (10,7%)	3 (9,7%)	10 (11,0%)
- Proliferativa, n (%)	43 (35,2%)	18 (58,0%)	25 (27,49%)

**Tabla 13:** Resumen de las características de los pacientes incluidos en el grupo de retinopatía diabética. DM: diabetes mellitus; N: número de pacientes; DS: desviación standard; A1c: hemoglobina glicosilada; n: número de pacientes.

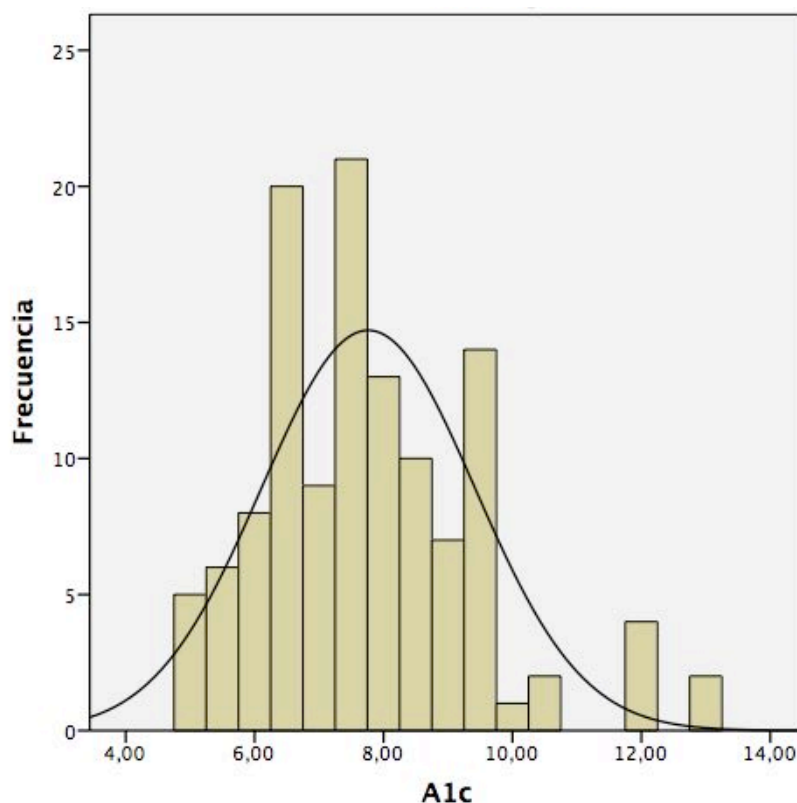
El grupo de RD son 83 pacientes diabéticos, se recogieron los datos de 122 ojos. Los diabéticos tipo 2 son más numerosos: 64 (77,1%) pacientes respecto a los tipo 1 que son 19 pacientes (22,9%). El control metabólico medido con la hemoglobina glicosilada en los últimos 6 meses se analizó en 120 ojos (98,4%), casi la totalidad de la muestra

122

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

tenía analíticas recientes. La mediana de la A1c fue 7,5%. La distribución de los valores de A1c se muestra en el siguiente histograma (gráfica 1). La media de A1c en DM tipo 1 fue 8,2% (+/-2,0) y en DM tipo 2 fue 7,6% (+/-1,5), sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0,161$ ).



**Gráfica 1:** Distribución de la A1c en pacientes del grupo de retinopatía diabética. A1c: hemoglobina glicosilada.

El tratamiento con insulina lo tenían pautado la totalidad de los pacientes DM tipo 1 y 41 pacientes (64,8%) de los diabéticos tipo 2. La HTA afecta a 6 (31,6%) de los sujetos con DM tipo 1 y 48 (75%) de los diabéticos tipo 2. La nefropatía diabética está presente en 8 sujetos (42,1%) y 23 sujetos (35,9%), respectivamente. La polineuropatía es algo más frecuente en los DM tipo 1 (7 pacientes (36,8%) frente 14 pacientes (21,9%);

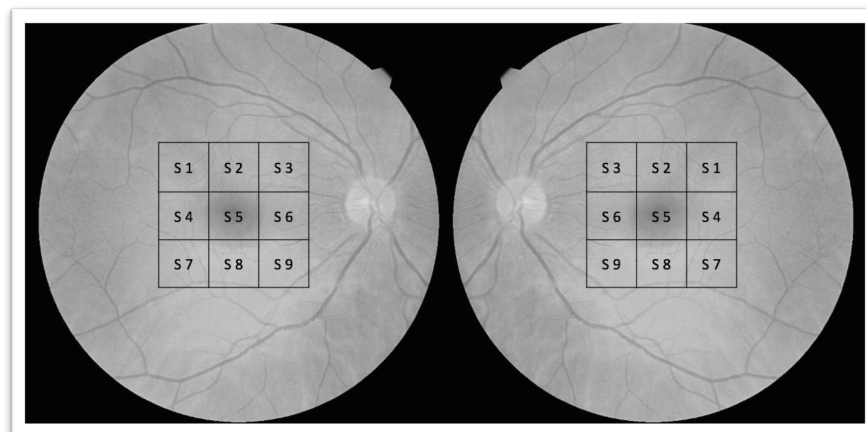
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

p=0,296) sin significación estadística. La cardiopatía isquémica está presente solo en 7 pacientes de la muestra, todos ellos de diabéticos tipo 2. La dislipemia es más frecuente en los pacientes con DM tipo 2, 41 pacientes (64% frente a 2 (10,5%) de los DM tipo 1; p=<0,001).

9.2. Densidad vascular

La densidad vascular se calculó de forma global (DV media) y en 9 sectores (del SS1 al SS9) en el plexo superficial (tabla 14) y (del SP1 al SP9) en el plexo profundo (tabla 15). La disposición de estos sectores la recordamos en la figura 45, que ya fue explicada en el apartado de material y métodos. Se compararon las medias, desviaciones estándar e intervalos de confianza entre el grupo de sujetos diabéticos y el grupo control con diferencias estadísticamente significativas en todos los sectores.



**Figura 45:** Esquema que representa la localización de los sectores recogidos. S: sector. En ambos ojos la nomenclatura coincide con la misma área retiniana de forma que se pueden recoger los datos de cada ojo y analizar conjuntamente.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

Densidad vascular por sectores y media en plexo superficial (%)					
	Sujetos diabéticos		Sujetos sanos		p-Valor
	Media (DS)	IC al 95%	Media (DS)	IC al 95%	
SS1	15,09 (5,05)	[14,19 - 15,99]	18,51 (4,60)	[17,54 - 19,49]	<0,001
SS2	15,38 (4,85)	[14,51 - 16,25]	19,32 (3,58)	[18,56 - 20,08]	<0,001
SS3	14,52 (5,98)	[13,45 - 15,60]	18,13 (4,55)	[17,16 - 19,09]	<0,001
SS4	17,18 (5,00)	[16,28 - 18,08]	21,80 (3,98)	[20,95 - 22,64]	<0,001
SS5	9,07 (4,17)	[8,32 - 9,81]	13,67 (3,85)	[12,86 - 14,49]	<0,001
SS6	16,15 (5,96)	[15,08 - 17,21]	22,61 (3,98)	[21,77 - 23,46]	<0,001
SS7	14,53 (4,98)	[13,64 - 15,43]	16,78 (5,57)	[15,60 - 17,96]	0,0024
SS8	14,03 (5,12)	[13,11 - 14,95]	17,17 (4,86)	[16,14 - 18,20]	<0,001
SS9	12,27 (5,19)	[11,34 - 13,20]	16,48 (4,92)	[15,44 - 17,52]	<0,001
M DV	14,25 (3,75)	[13,58 - 14,92]	18,27 (2,46)	[17,75 - 18,80]	<0,001

**Tabla 14:** Densidad en el plexo superficial por sectores y la media total. SS: sector superficial; M DV: media de densidad vascular; DS: desviación standard; IC: intervalo de confianza; S: sector.

Densidad vascular por sectores y media en plexo profundo (%)					
	Sujetos diabéticos		Sujetos sanos		p-Valor
	Media (DS)	IC al 95%	Media (DS)	IC al 95%	
SP1	19,15 (4,36)	[18,37 - 19,93]	21,02 (4,32)	[20,11 - 21,94]	0,0023
SP2	21,25 (3,66)	[20,59 - 21,90]	23,95 (3,28)	[23,26 - 24,65]	<0,001
SP3	23,67 (3,85)	[22,98 - 24,36]	26,84 (2,91)	[26,22 - 27,46]	<0,001
SP4	21,16 (5,01)	[20,27 - 22,06]	24,40 (4,68)	[23,41 - 25,39]	<0,001
SP5	15,91 (4,47)	[15,11 - 16,71]	19,15 (4,79)	[18,13 - 20,16]	<0,001
SP6	21,91 (4,68)	[21,07 - 22,75]	25,20 (4,36)	[24,28 - 26,13]	<0,001
SP7	19,13 (4,55)	[18,31 - 9,95]	20,91 (5,09)	[19,83 - 21,99]	0,0085
SP8	20,59 (4,52)	[19,78 - 21,40]	23,09 (4,27)	[22,19 - 24,00]	<0,001
SP9	23,07 (4,34)	[22,29 - 23,84]	26,70 (3,22)	[26,02 - 27,39]	<0,001
M DV	20,65 (3,29)	[20,06 - 21,24]	23,47 (3,01)	[22,84 - 24,11]	<0,001

**Tabla 15:** Densidad en el plexo profundo por sectores y la media total. M DV: media de densidad vascular; DS: desviación standard; IC: intervalo de confianza; S: sector.

125

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

9.3. Densidad de perfusión

De forma análoga calculamos los valores de densidad utilizando los mapas de perfusión, los resultados se muestran por sectores (desde P1 a P9) y de forma global en los 4,5 mm x 4,5 mm centrales en la siguiente tabla (tabla 16).

Densidad de perfusión vascular por sectores y media (%)						
	Sujetos diabéticos		Sujetos sanos		p-Valor*	
	Media (DS)	IC al 95%	Media (DS)	IC al 95%		
P1	47,29 (7,59)	[45,94 - 48,65]	49,06 (5,24)	[47,95 - 50,17]	0,06	
P2	51,66 (5,59)	[50,66 - 52,66]	52,94 (2,85)	[52,34 - 53,55]	0,05	
P3	56,15 (4,38)	[55,36 - 56,93]	58,67 (1,86)	[58,28 - 59,06]	<0,001	
P4	48,51 (7,95)	[47,09 - 49,93]	52,39 (4,82)	[51,37 - 53,41]	<0,001	
P5	35,62 (8,14)	[34,16 - 37,07]	38,08 (5,48)	[36,92 - 39,24]	0,01	
P6	50,01 (5,22)	[49,08 - 50,94]	50,74 (3,83)	[49,93 - 51,55]	0,27	
P7	47,31 (8,34)	[45,82 - 48,80]	49,88 (5,53)	[48,70 - 51,05]	0,01	
P8	49,98 (7,77)	[48,60 - 51,37]	51,67 (4,35)	[50,75 - 52,59]	0,07	
P9	54,32 (6,99)	[53,07 - 55,56]	57,93 (3,24)	[57,25 - 58,62]	<0,001	
M DV	48,98 (4,95)	[48,10 - 49,87]	51,26 (2,45)	[50,74 - 51,78]	<0,001	

**Tabla 16:** Comparativa entre los grupo en densidad de perfusión por sectores y la media total. P: sector de perfusión; M DV: media de densidad vascular; DS: desviación standard; IC: intervalo de confianza.

9.4. Zona Avascular Foveal

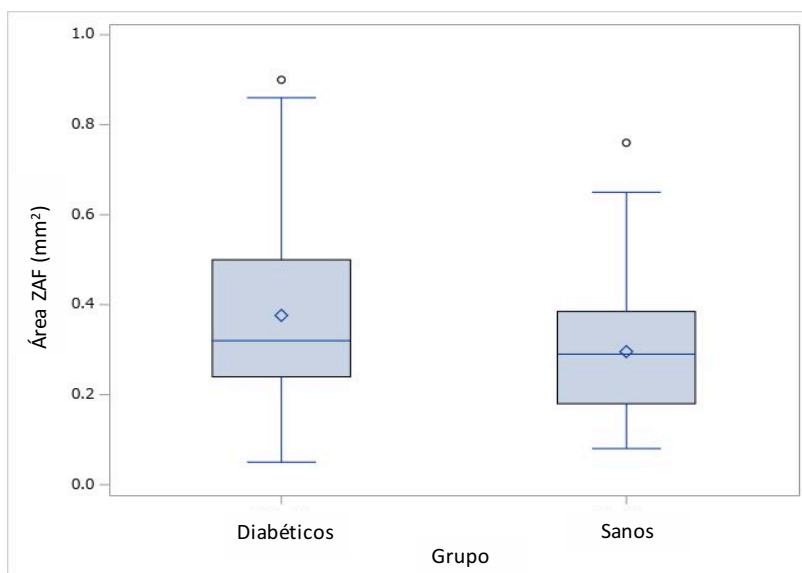
Los parámetros que definen la ZAF en el grupo de diabéticos y controles se recogen en la siguiente tabla (tabla 17). En la gráfica 2, representamos la media del área de la ZAF en cada grupo. Como comentamos en apartado referente a la metodología (apartado 8), el software calcula automáticamente los parámetros. En 85 ojos (69,7%) del grupo de RD y en 76 ojos (86,4%) del grupo control, la ZAF se detectó correctamente. En los casos en los que la detección automática de la ZAF no se realizó de forma correcta, se corrigió de forma manual y obtuvimos las áreas de esos ojos (122 ojos con retinopatía diabética y 88 ojos control), sin embargo no disponemos del perímetro ni de la circularidad en esos casos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

Características de la Zona Avascular Foveal					
	Sujetos diabéticos		Sujetos sanos		p-Valor*
	Media (DS)	IC al 95%	Media (DS)	IC al 95%	
Área (mm <sup>2</sup> )	0,38 (0,21)	[0,34 - 0,41]	0,30 (0,13)	(0,27 - 0,32)	<0,001
Perímetro (mm)	3,09 (1,05)	[2,86 - 3,31]	2,61 (0,85)	(2,41 - 2,80)	<0,001
Circularidad	0,48 (0,11)	[0,46 - 0,50]	0,54 (0,13)	(0,51 - 0,57)	<0,001

**Tabla 17:** Parámetros de la ZAF. DS: desviación standard; IC: intervalo de confianza; mm: milímetros.



**Gráfica 2:** Representación de los datos de la media del área de la zona avascular foveal por grupos en nuestra muestra. ZAF: zona avascular foveal; mm: milímetros.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

9.5. Sensibilidad retiniana

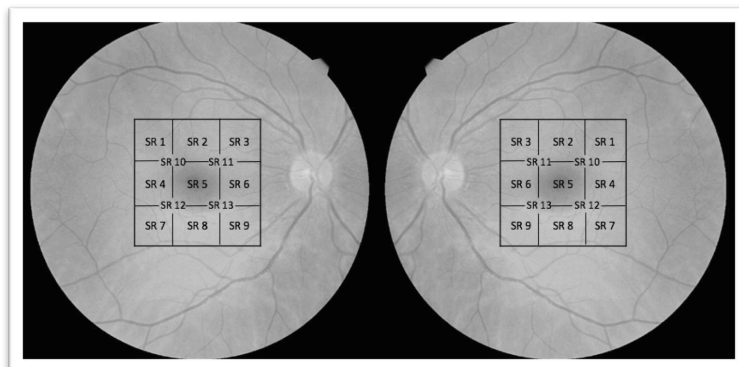
Las sensibilidades retinianas en cada uno de los 13 puntos se compararon entre el grupo de diabéticos y el grupo control encontrando diferencias estadísticamente significativas (tabla 18). La disposición de estos puntos estudiados la recordamos en la figura 46, explicada en el apartado de material y métodos.

Sensibilidad retiniana por puntos						
	Sujetos diabéticos			Sujetos sanos		p-Valor*
	Media (DS)	IC al 95%		Media (DS)	IC al 95%	
SR1	25,74 (6,49)	[24,58 - 26,90]		30,94 (2,59)	[30,39 - 25,74]	<0,001
SR2	28,10 (3,26)	[27,52 - 28,68]		31,50 (1,76)	[31,13 - 28,10]	<0,001
SR3	27,78 (3,87)	[27,09 - 28,47]		31,09 (2,13)	[30,64 - 27,78]	<0,001
SR4	28,04 (5,42)	[27,07 - 29,01]		32,64 (1,58)	[32,30 - 28,04]	<0,001
SR5	24,64 (6,24)	[23,53 - 25,76]		30,56 (2,57)	[30,01 - 24,64]	<0,001
SR6	29,37 (2,93)	[28,85 - 29,90]		32,33 (1,43)	[32,03 - 29,37]	<0,001
SR7	27,86 (4,32)	[27,09 - 28,63]		31,57 (1,67)	[31,21 - 27,86]	<0,001
SR8	28,26 (3,91)	[27,56 - 28,96]		31,32 (1,85)	[30,93 - 31,71]	<0,001
SR9	28,55 (3,44)	[27,94 - 29,17]		31,52 (1,98)	[31,10 - 31,94]	<0,001
SR10	27,24 (4,59)	[26,42 - 28,06]		31,80 (1,98)	[31,38 - 32,22]	<0,001
SR11	27,80 (4,67)	[26,97 - 28,64]		31,68 (2,18)	[31,22 - 32,14]	<0,001
SR12	27,12 (5,71)	[26,10 - 28,14]		31,49 (2,40)	[30,98 - 32,00]	<0,001
SR13	27,83 (5,22)	[26,90 - 28,76]		31,80 (2,94)	[31,17 - 32,42]	<0,001
SRM	27,56 (3,22)	[26,99 - 28,14]		31,57 (1,31)	[31,29 - 27,56]	<0,001

**Tabla 18:** Comparativa de las sensibilidades retinianas en 13 puntos entre los dos grupos. DS: desviación standard; IC: intervalo de confianza; SR: sensibilidad retiniana; SRM: sensibilidad retiniana media.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados



**Figura 46:** Rejilla personalizada de 13 puntos cada uno de ellos designado desde SR 1 a SR 13. SR: sensibilidad retiniana.

### 9.6. Fijación central

El tipo de fijación fue determinado de forma automática por el software, en todos los sujetos estudiados se clasificó en la categoría de “estable”. Los valores medios de la fijación retiniana en porcentaje dentro de los dos y cuatro grados centrales, se compararon sin encontrar diferencias estadísticamente significativa entre los grupos, los mostramos en la tabla 19. La mayoría de los pacientes consigue fijar el 100% del tiempo dentro de los 4º centrales.

Fijación retiniana															
	Sujetos diabéticos						Sujetos sanos						p-valor		
	Media	DS	Mín	q1	Me	q3	Máx	Media	DS	Mín	q1	Me		q3	Máx
Anillo 2º	99,62	(0,91)	94,60	99,80	100	100	100	99,78	(0,55)	96,90	99,80	100	100	100	0,24
Anillo 4º	99,97	(0,14)	98,80	100	100	100	100	99,95	(0,19)	98,80	100	100	100	100	0,52

**Tabla 19:** Comparativa de fijación retiniana central entre ambos grupos. DS: desviación standard; Mín: valor mínimo; q1: cuartil primero; Me: mediana; q3: cuartil tercero; Máx: valor máximo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Resultados

9.7. Resultados de tomografía de coherencia óptica

9.7.1. Resultados de espesores retinianos medios por sectores

Mostramos los resultados de los espesores por sectores del mapa de ETDRS. Las variables terminadas en el número 1, son las recogidas en el anillo interno. Si termina con el 2, son del anillo externo.

Espesores retinianos en mapa ETDRS						
Sector	Sujetos diabéticos			Sujetos sanos		
	Media (DS)	IC al 95%		Media (DS)	IC al 95%	
Central	290,4 (56,2)	[280,4 - 300,5]		273,4 (18,2)	[269,5 - 277,3]	
Nasal 1	345,2 (26,6)	[340,4 - 350,0]		349,1 (15,0)	[345,9 - 352,2]	
Inferior 1	341,1 (32,9)	[335,2 - 347,0]		344,2 (14,5)	[341,1 - 347,3]	
Temporal 1	338,0 (48,8)	[329,2 - 346,8]		332,7 (14,7)	[329,6 - 335,8]	
Superior 1	348,9 (40,0)	[341,7 - 356,1]		348,1 (14,2)	[345,1 - 351,1]	
Nasal 2	319,0 (20,6)	[315,3 - 322,7]		320,0 (13,3)	[317,2 - 322,8]	
Inferior 2	299,4 (24,1)	[295,1 - 303,7]		298,6 (16,4)	[295,1 - 302,1]	
Temporal 2	302,6 (32,7)	[296,7 - 308,5]		296,1 (19,5)	[292,0 - 300,3]	
Superior 2	312,0 (31,5)	[306,3 - 317,6]		309,0 (15,3)	[305,8 - 312,3]	

**Tabla 20:** Resumen de los datos sobre espesores retinianos de los grupos con retinopatía diabética y sanos. DS: desviación standard; IC: intervalo de confianza.

También calculamos los datos de los espesores en los pacientes sin edema macular en el momento de la realización del estudio (n=64) y comparamos con los datos de los pacientes sanos (tabla 21). Encontramos diferencias estadísticamente significativas en todas las regiones entre los dos grupos con retinas de mayor espesor en sujetos sanos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

Comparativa de espesores por sectores entre RD sin edema y controles							
Sector	Sujetos RD sin EMD			Sujetos sanos			p-valor
	n	Media (DS)	IC al 95%	n	Media (DS)	IC al 95%	
Central	64	265,0 (29,0)	[257,7 - 272,2]	88	273,4 (18,2)	[269,5 - 277,3]	<b>0,03</b>
Nasal 1	64	333,4 (25,4)	[327,1 - 339,8]	88	349,1 (15,0)	[345,9 - 352,2]	<b>&lt;0,001</b>
Inferior 1	64	328,2 (27,0)	[321,4 - 334,9]	88	344,2 (14,5)	[341,1 - 347,3]	<b>&lt;0,001</b>
Temporal 1	64	317,3 (31,4)	[309,5 - 325,2]	88	332,7 (14,7)	[329,6 - 335,8]	<b>&lt;0,001</b>
Superior 1	64	333,8 (23,2)	[327,9 - 339,6]	88	348,1 (14,2)	[345,1 - 351,1]	<b>&lt;0,001</b>
Nasal 2	64	312,5 (17,1)	[308,2 - 316,7]	88	320,0 (13,3)	[317,2 - 322,8]	<b>&lt;0,001</b>
Inferior 2	64	289,8 (15,1)	[286,0 - 293,5]	88	298,6 (16,4)	[295,1 - 302,1]	<b>&lt;0,001</b>
Temporal 2	64	288,5 (18,3)	[284,0 - 293,1]	88	296,1 (19,5)	[292,0 - 300,3]	<b>0,02</b>
Superior 2	64	299,9 (16,4)	[295,8 - 304,0]	88	309,0 (15,3)	[305,8 - 312,3]	<b>&lt;0,001</b>

**Tabla 21:** Resumen de los datos sobre espesores retinianos de los grupos con retinopatía diabética sin edema y sanos. n: sujetos de la muestra; DS: desviación standard; IC: intervalo de confianza.

#### 9.7.2. Clasificación del edema macular según ETDRS

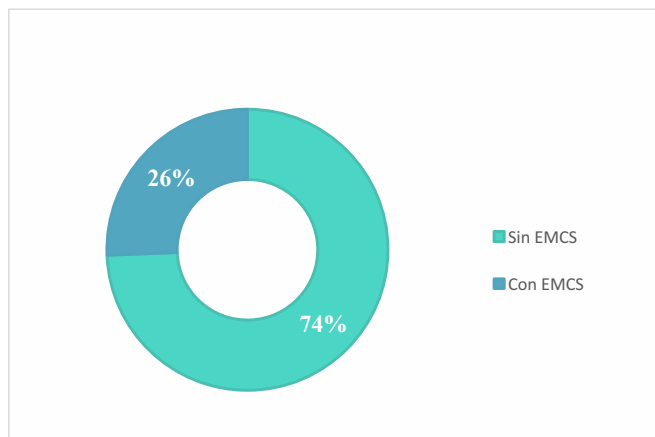
Los pacientes con retinopatía diabética (122 ojos) se clasificaron en dos grupos: edema macular clínicamente significativo y no edema macular clínicamente significativo, según los criterios propuestos por el estudio *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*. Un ojo de un paciente no se contabilizó debido a un artefacto de movimiento que impedía la correcta valoración de la prueba. La mayoría de los pacientes, 90 ojos (74,4%) no presentaban EMCS, los 31 ojos restantes (25,62%) presentaban EMCS (gráfica 3).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados



**Gráfica 3:** Pacientes del grupo de retinopatía diabética clasificados en dos tipos según la presencia de criterios de edema macular clínicamente significativo. EMCS: Edema macular clínicamente significativo

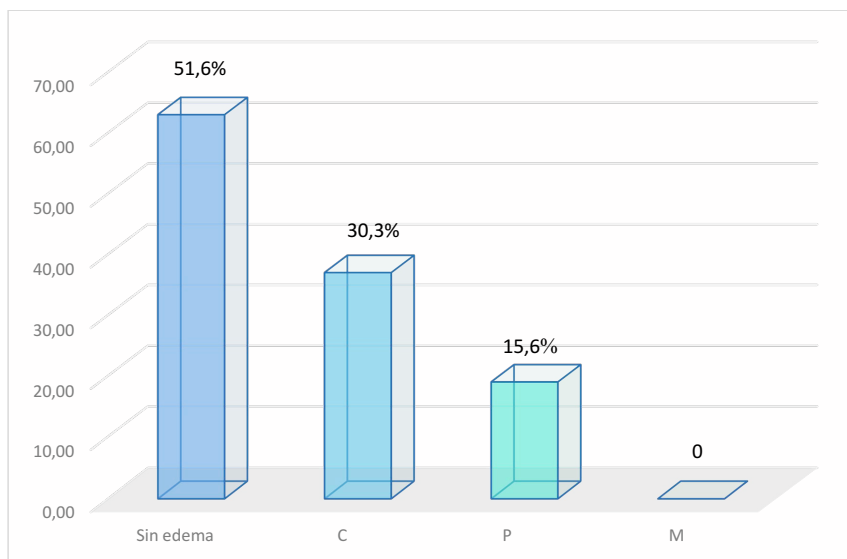
9.7.3. Clasificación del EMD según la clasificación LET

Los pacientes con retinopatía diabética (excepto 3 pacientes por tener la OCT estructural artefactada) presentan las siguientes características de la clasificación LET (gráficas 4 y 5):

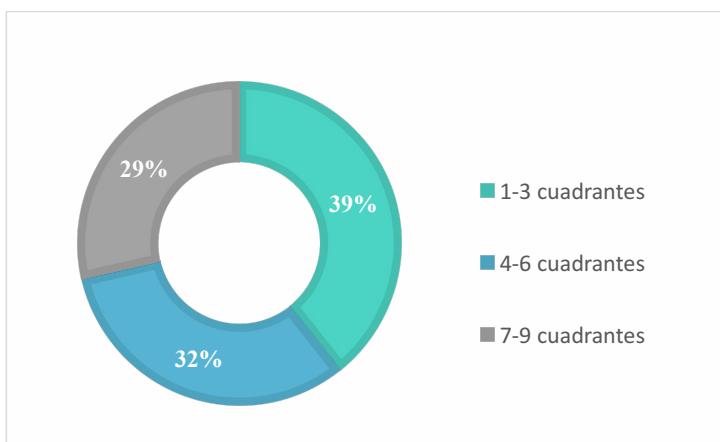
- Según la localización del edema: la mayor parte de los edemas son de carácter central
  - 63 ojos (51,4 % de la muestra) no presentan edema
  - 37 ojos (30,3%) presentan edema **central (C)**
  - 19 ojos (15,6%) tiene edema **paracentral (P)**
  - En nuestra muestras no encontramos pacientes con edema **marginal (M)**
- Según la extensión en cuadrantes del diagrama ETDRS, el edema se clasifica en:
  - De 1 a 3 cuadrantes: 22 ojos (39%)
  - De 4 a 6 cuadrantes: 18 ojos (32%)
  - De 7 a 9 cuadrantes: 16 ojos (29%)
- Según la **tracción**, del total de ojos diagnosticados de RD, 2 ojos (1,64%) presentaban cierto componente traccional en la mácula.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados



**Gráfica 4:** Localización del edema en las categorías de la clasificación LET. C: central; P: paracentral; M: marginal.



**Gráfica 5:** Extensión de EMD en las categorías de la clasificación LET.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

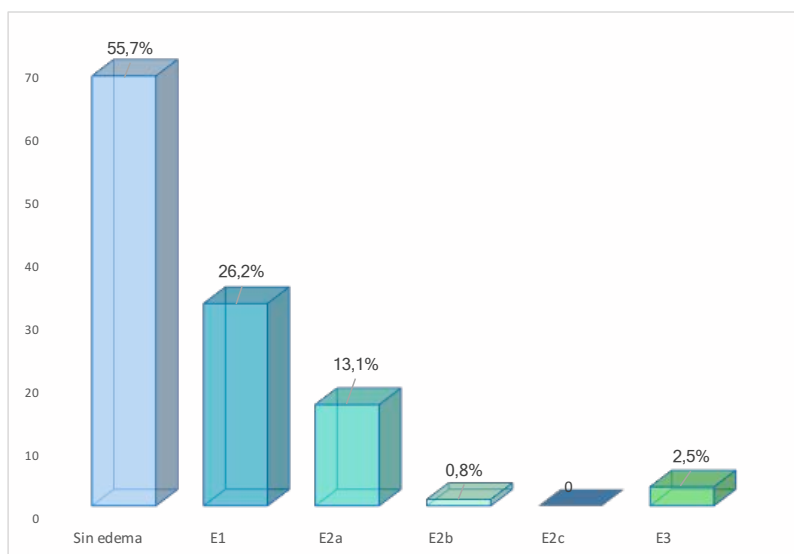
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

9.7.4. Clasificación del EMD según la clasificación de Panozzo

Los pacientes con RD (excepto 2 pacientes por encontrar la OCT estructural artefactada) se clasifican de la siguiente manera en la clasificación del edema de Panozzo (gráfica 6):

- Según el engrosamiento:
  - Sin edema: 68 (55,7%) pacientes no tienen edema
  - E1: 32 (26,2%) pacientes presentaban engrosamiento esponjiforme
  - E2a: 16 (13,1%) pacientes tenían quistes de menos de 400 micras
  - E2b: 1 (0,8%) paciente tenía edema quístico petaloide
  - E2c: ninguno tenía coalescencia de quistes
  - E3: 3 (2,5%) pacientes, edema con desprendimiento neurosensorial
- Según la tracción:
  - Sin tracción: 117 pacientes
  - T1: 1 caso (0,8%) de línea hiperreflectiva
  - T2: 2 casos (1,6%) de línea que distorsiona el perfil macular
  - T3: ningún paciente con tracción en alas de gaviota



Gráfica 6: Clasificación del edema según el engrosamiento por la clasificación de Panozzo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

## 9.8. Correlaciones entre OCTA y microperimetría

### 9.8.1. Correlaciones estructura y función

Se realizó una correlación de Spearman para correlacionar las pruebas diagnósticas: OCTA y microperimetría. El objetivo principal de nuestro estudio era conocer si existe una relación entre la estructura y la función de los pacientes con retinopatía diabética, los resultados se resumen de forma global, comparando las medias de cada ojo (tabla 22) y por sectores, comparando cada sector de cada ojo (tabla 23).

Correlación sensibilidad retiniana y densidad vascular media por plexos				
	Sujetos diabéticos		Sujetos sanos	
	r	p-valor	r	p-valor
SR media- DV superficial M	0,482	0,01	0,298	0,01
SR media- DV profunda M	0,458	0,01	0,237	0,01

**Tabla 22:** Correlaciones entre OCTA y microperimetría. SR media: sensibilidad retiniana media de los 13 puntos; DV superficial M: densidad vascular superficial media; DV profunda M: densidad vascular profunda media; r: rho de fuerza de correlación.

Como vemos en la tabla 22, en el grupo de diabéticos existe una correlación de fuerza moderada estadísticamente significativa entre la sensibilidad retiniana y la densidad vascular en el caso de los pacientes diabéticos, que es más débil en los sujetos sanos. Cuando se calcula por sectores, esta correlación en el grupo de diabéticos es significativa en 8 de los 9 sectores estudiados en el plexo profundo y con una fuerza moderada. En el plexo superficial, la correlación es significativa en 7 de los 9 sectores y según el mapa de perfusión en 7 de los 9 sectores pero con una fuerza de correlación más débil. En el grupo de sanos, la correlación por sectores es significativa en pocos sectores (3 de 18) y en estos casos débil (tabla 23).

135

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

Correlación sensibilidad retiniana y densidad vascular media por plexos en cada sector					
		Sujetos diabéticos		Sujetos sanos	
SR	DV	r	p-valor	r	p-valor
SR1	SS1	0,45472	<0,001	0,00206	0,985
SR2	SS2	0,36673	<0,001	0,107	0,322
SR3	SS3	0,16806	0,064	0,05002	0,644
SR4	SS4	0,42038	<0,001	0,21579	0,043
SR5	SS5	0,36041	<0,001	0,17995	0,093
SR6	SS6	0,23742	<0,001	0,29659	0,005
SR7	SS7	0,14804	0,102	0,1218	0,259
SR8	SS8	0,2972	<0,001	0,11033	0,307
SR9	SS9	0,31503	<0,001	0,05556	0,608
SR1	SP1	0,32106	<0,001	-0,04212	0,698
SR2	SP2	0,32249	<0,001	0,07788	0,472
SR3	SP3	0,27155	0,002	0,03519	0,745
SR4	SP4	0,49901	<0,001	0,10901	0,313
SR5	SP5	0,40349	<0,001	0,09818	0,364
SR6	SP6	0,20339	0,024	0,0802	0,459
SR7	SP7	0,13893	0,127	0,11831	0,273
SR8	SP8	0,23074	0,010	0,04636	0,669
SR9	SP9	0,2281	0,011	-0,02389	0,826
SR1	P1	0,35256	<0,001	0,08368	0,439
SR2	P2	0,27345	0,002	0,07219	0,505
SR3	P3	0,18387	0,042	-0,05045	0,642
SR4	P4	0,29656	0,001	0,11365	0,293
SR5	P5	0,2156	0,016	0,02064	0,85
SR6	P6	0,13122	0,148	0,13215	0,220
SR7	P7	0,10157	0,264	0,09582	0,376
SR8	P8	0,19653	0,029	0,18764	0,08
SR9	P9	0,24028	0,007	0,10702	0,322

**Tabla 23:** Correlaciones entre OCTA y microperimetría. SR: sensibilidad retiniana; DV: densidad vascular; r: rho de fuerza de correlación; S: sector superficial; SP: sector profundo; P: sector de perfusión.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

Además, estudiamos la correlación existente en la parte más central de la mácula de forma más detallada. Calculamos la misma correlación tomando la sensibilidad retiniana (SR) central que es la media de los 5 puntos centrales (SR5, SR10, SR11, R12 y SR13) y la AV mejor corregida como parámetros funcionales (tabla 24).

Correlación estructura y función en el sector macular					
		Sujetos diabéticos		Sujetos sanos	
		r	p-valor	r	p-valor
SR5	S5	0,36041	<0,001	0,17995	0,093
SR5	SP5	0,40349	<0,001	0,09818	0,364
SR Central	S5	0,39422	<0,001	0,32918	0,002
SR Central	SP5	0,40625	<0,001	0,21491	0,044
AV	SR5	0,42794	<0,001	0,22711	0,033
AV	SR Central	0,56012	<0,001	0,33967	0,001
AV	S5	0,3089	0,0005	0,29188	0,006
AV	SP5	0,30067	0,001	0,35272	0,001

**Tabla 24:** Correlación entre variables estructurales y funcionales en la parte central de la mácula. SR, sensibilidad retiniana. r: rho de fuerza de correlación; S5: densidad vascular en el Sector superficial 5; SP5: densidad vascular en el Sector Profundo 5; SR central: sensibilidad retiniana central; AV: agudeza visual.

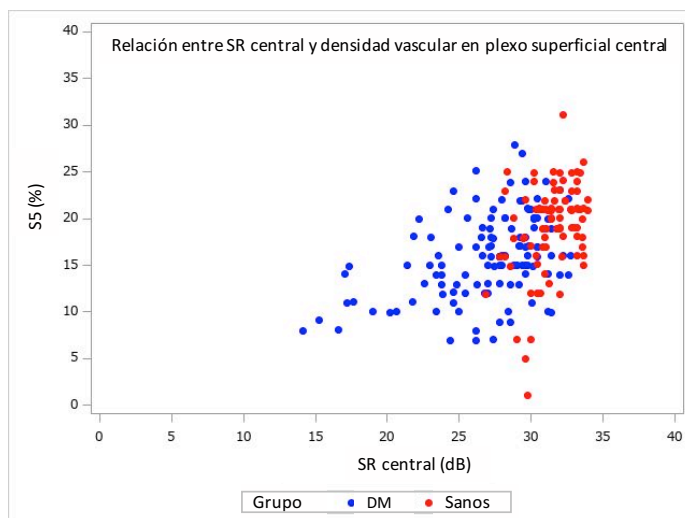
La correlaciones centrales aparecen en sujetos sanos y diabéticos, sin embargo, son más potentes en el grupo de diabéticos (gráficas 7 y 8). Como es de esperar, la correlación más fuerte es la que ocurre entre dos parámetros funcionales (AV y SR central) en el grupo de los sujetos diabéticos (gráfica 9).

Los valores de la zona avascular foveal (ZAF) se correlacionaron de forma significativa con la sensibilidad retiniana central, en el punto central y la media de los 13 puntos (SR media). También se realizó el cálculo con la AV (Tabla 25). No existen correlaciones significativas entre estos parámetros en el grupo de sanos.

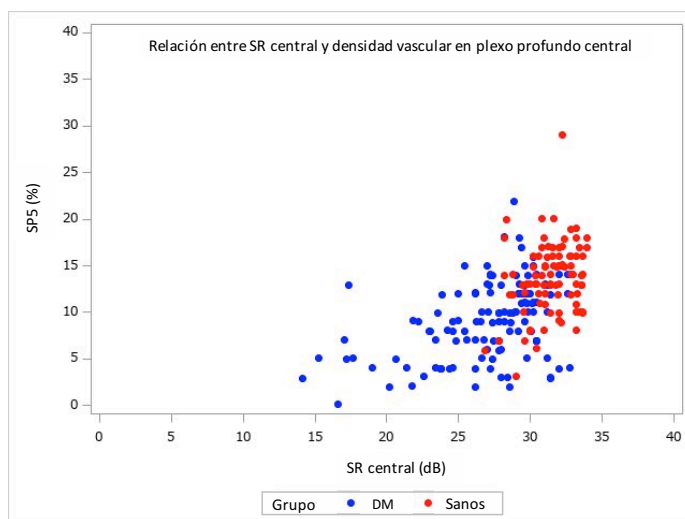
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Resultados



**Gráfica 7:** Correlación entre la densidad del plexo superficial central y la SR central en ambos grupos. S5: densidad vascular en el Sector superficial 5; SR: sensibilidad retiniana.



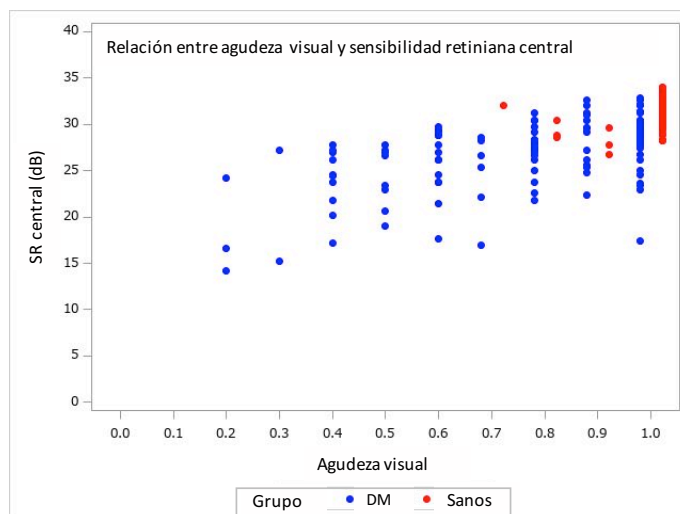
**Gráfica 8:** Correlación entre la densidad del plexo profundo central y la SR central en ambos grupos. SP5: densidad vascular en el Sector Profundo; SR: sensibilidad retiniana.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados



**Gráfica 9:** Correlación entre SR central y AV. SR: sensibilidad retiniana.

Correlación parámetros ZAF y función macular			
		Sujetos diabéticos	
		r	p-valor
Área	AV	-0,24364	0,0065
Área	SR media	-0,3	0,0007
Área	SR central	-0,316	0,0003
Área	SR5	-0,32757	0,0002
Perímetro	AV	-0,09632	0,3816
Perímetro	SR media	-0,32433	0,0023
Perímetro	SR central	-0,27428	0,0108
Perímetro	SR5	-0,24566	0,0231
Circularidad	AV	0,0993	0,367
Circularidad	SR media	0,24548	0,0233
Circularidad	SR central	0,18507	0,09
Circularidad	SR5	0,08483	0,4413

**Tabla 25:** Correlación entre los parámetros de la ZAF con las variables que recogen la función macular. r: rho de fuerza de correlación; AV: agudeza visual; SR media: sensibilidad retiniana media; SR central: sensibilidad retiniana central; SR5: sensibilidad retiniana en el sector 5.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

Como hemos visto en la tabla, los cambios de la ZAF en los diabéticos presentan correlación con los déficits funcionales. En los sujetos sanos no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas.

También realizamos una correlación de Spearman entre los parámetros de la ZAF y la fijación central. No encontramos correlaciones estadísticamente significativas entre estos parámetros en diabéticos ni en sanos (tabla 26).

Correlación ZAF y fijación retiniana central					
		Sujetos diabéticos		Sujetos sanos	
		r	p-valor	r	p-valor
Área	Fijación 2º	-0,018	0,842	-0,157	0,144
Área	Fijación 4º	0,093	0,308	0,040	0,711
Perímetro	Fijación 2º	-0,005	0,967	-0,150	0,195
Perímetro	Fijación 4º	0,147	0,180	-0,018	0,878
Circularidad	Fijación 2º	0,028	0,799	-0,064	0,582
Circularidad	Fijación 4º	-0,143	0,191	0,061	0,599

**Tabla 26:** Correlación de las pruebas de función (fijación retiniana) y estructurales (parámetros de la ZAF) en los dos grupos. r: rho de fuerza de correlación.

9.8.2. Correlación densidad vascular y sensibilidad retiniana y edad

En nuestra muestra, estudiamos las correlaciones entre la edad y los parámetros principales del estudio (tabla 27). En sujetos diabéticos, la edad presenta una correlación débil e inversa con las pruebas que miden la función (SR central y media) y no presenta esta correlación con las pruebas de estructura. En los sujetos control, existe una correlación moderada e inversa en las pruebas de función y débil e inversa en las pruebas de estructura (densidad vascular en los dos plexos).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

Correlación entre DV, SR y P según la edad				
	Sujetos diabéticos		Sujetos sanos	
	r	p-valor	r	p-valor
DV M superficial	-0,09692	0,290	<b>-0,2634</b>	<b>0,013</b>
DV M profundo	0,00736	0,936	-0,11068	0,305
SR media	<b>-0,27662</b>	<b>0,002</b>	<b>-0,54943</b>	<b>&lt;0,001</b>
SR central	<b>-0,23211</b>	<b>0,01</b>	<b>-0,51163</b>	<b>&lt;0,001</b>
Perfusión	-0,07642	0,402	-0,20522	0,055

**Tabla 27:** Correlación de las pruebas de función (sensibilidad retiniana) y estructurales (densidad vascular en los distintos plexos) con la edad de los sujetos. r: rho de fuerza de correlación; DV M: media de densidad vascular; SR media: sensibilidad retiniana media; SR central: sensibilidad retiniana central.

### 9.8.3. Comparativa de DV y SR según sexo

En nuestro estudio las muestras no son homogéneas en cuanto al sexo. Encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. En las pruebas estructurales en ambos grupos el sexo no influye en los resultados. Sin embargo, en las pruebas que valoran la función, existe diferencias estadísticamente significativas en el grupo de los sujetos sanos, demostrando mejor sensibilidad retiniana media en los hombres (31,89 (1,4) dB) frente a las mujeres (31,33 (1,19) dB) ( $p=0,047$ ) (tabla 28).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

Diferencias en densidad vascular, sensibilidad retiniana y ZAF entre sexos									
Sexo	Sujetos diabéticos					Sujetos sanos			
	n	Media	(DS)	p-valor	n	Media	(DS)	p-valor	
DV M sup	hombre	83	19,52	(3,87)	0,186	38	22,80	(3,66)	0,581
	mujer	39	20,49	(3,47)		50	22,32	(4,32)	
DV M prof	hombre	83	12,64	(4,06)	0,990	38	16,57	(3,44)	0,653
	mujer	39	12,63	(4,30)		50	16,90	(3,31)	
Área	hombre	84	0,39	(0,22)	0,441	38	0,26	(0,15)	0,055
	mujer	39	0,35	(0,17)		50	0,32	(0,12)	
Perímetro	hombre	61	3,14	(1,08)	0,441	38	2,13	(1,24)	0,425
	mujer	24	2,95	(0,98)		50	2,34	(1,16)	
Circularidad	hombre	61	0,48	(0,11)	0,565	33	0,52	(0,12)	0,152
	mujer	24	0,49	(0,10)		43	0,56	(0,13)	
SR media	hombre	84	27,38	(3,15)	0,364	38	31,89	(1,40)	<b>0,047</b>
	mujer	39	27,95	(3,37)		50	31,33	(1,19)	
SR central	hombre	84	26,65	(3,98)	0,251	38	31,85	(1,61)	<b>0,048</b>
	mujer	39	27,52	(3,64)		50	31,17	(1,57)	

**Tabla 28:** Comparación entre sexos de las principales variables (sensibilidad retiniana, densidad vascular en los distintos plexos y datos de la zona avascular foveal). n: tamaño muestral; DS: desviación standard; DV M sup: media de densidad vascular en el plexo superficial; DV M prof: media de densidad vascular en el plexo profundo; SR media: sensibilidad retiniana media; SR central: sensibilidad retiniana central.

9.8.4. *Correlación densidad vascular y grado de retinopatía diabética*

Las densidades vasculares se correlacionaron con el grado de RD de los pacientes. Los controles sanos constituyeron la categoría “sin signos de RD” en el análisis que realizamos utilizando todos los sujetos estudiados, la fuerza de correlación se muestra en la tabla 29. En las gráficas 10 y 11 se representan los resultados de esta relación. Posteriormente, realizamos un nuevo análisis en el que los sujetos sanos no se contabilizaron, a continuación exponemos las correlaciones entre la densidad vascular y el grado de RD en la tabla 30.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

Correlación densidad vascular y grado de retinopatía diabética					
Grado de RD←DV		IC al 95%			
	n	r	Límite inferior	Límite superior	p-valor
DV M superficial	210	-0,50752	[-0,600798	-0,398565]	<0,001
DV M profundo	210	-0,60609	[-0,684477	-0,511704]	<0,001
DV perfusión	210	-0,37401	[-0,483916	-0,25082]	<0,001

**Tabla 29:** Correlaciones entre el grado de RD y las DV medias en cada plexo. La muestra es el total de ojos en los que realizamos las pruebas. Grado de RD: grado de retinopatía diabética; DV: densidad vascular; IC: intervalo de confianza. r: rho de fuerza de correlación; DV M: media de densidad vascular.

Correlación densidad vascular y grado de retinopatía diabética					
Grado de RD←DV		IC al 95%			
	n	r	Límite inferior	Límite superior	p-valor
DV M superficial	122	-0,31494	[-0,465559	-0,1440038]	0,0004
DV M profundo	122	-0,38392	[-0,524649	-0,219751]	<0,001
DV perfusión	122	-0,28792	[-0,441458	-0,115681]	0,001

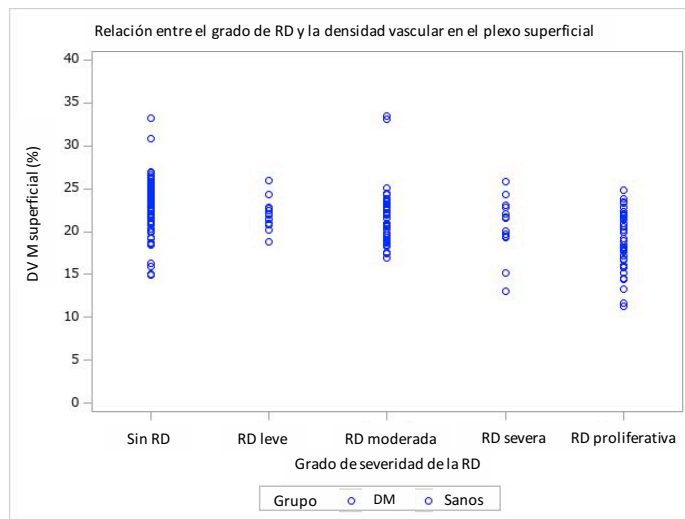
**Tabla 30:** Correlaciones entre el grado de RD y las DV medias en cada plexo. La muestra es el grupo de ojos con RD. Grado de RD: grado de retinopatía diabética; DV: densidad vascular; IC: intervalo de confianza; r: rho de fuerza de correlación; DV M: media de densidad vascular.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

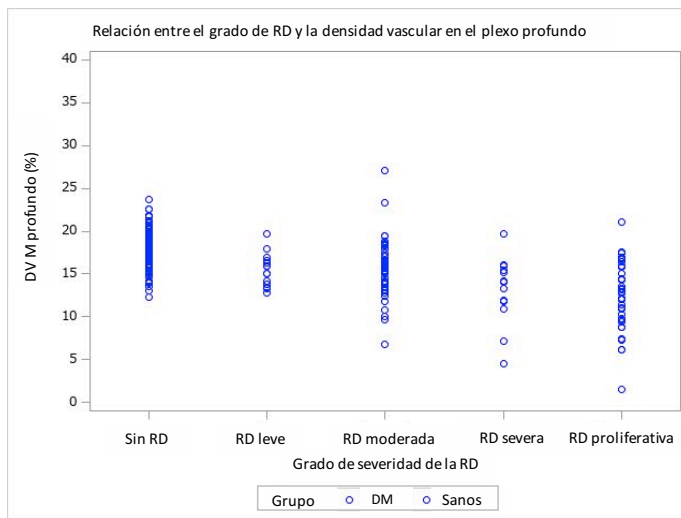
Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados



**Gráfica 10:** Representación de la relación entre grado de RD y densidad en el plexo superficial. DV M: media de densidad vascular; RD: Retinopatía diabética.



**Gráfica 11:** Representación de la relación entre grado de RD y densidad en el plexo profundo. DV M: media de densidad vascular; RD: Retinopatía diabética.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

Analizamos también los cambios en la densidad vascular en cada uno de los sectores del plexo superficial y del profundo según el grado de RD. Este análisis también lo realizamos de dos formas: tomando todos los sujetos, en la parte izquierda de la siguiente tabla y solo contando con los diabéticos, en la parte derecha de la tabla (Tabla 31).

Correlación densidad vascular y grado de retinopatía diabética por sectores										
	Todos		IC al 95%		p-valor	Solo DM		IC al 95%		p-valor
	n	r	Límite inferior	Límite superior		n	r	Límite inferior	Límite superior	
SS1	210	-0,235	-0,359	-0,103	<b>0,001</b>	122	-0,080	-0,254	0,100	0,382
SS2	210	-0,417	-0,522	-0,298	<b>&lt;0,001</b>	122	-0,191	-0,356	-0,013	<b>0,035</b>
SS3	210	-0,526	-0,617	-0,420	<b>&lt;0,001</b>	122	-0,313	-0,464	-0,142	<b>0,000</b>
SS4	210	-0,451	-0,552	-0,335	<b>&lt;0,001</b>	122	-0,344	-0,491	-0,176	<b>&lt;0,001</b>
SS5	210	-0,469	-0,567	-0,355	<b>&lt;0,001</b>	122	-0,473	-0,599	-0,321	<b>&lt;0,001</b>
SS6	210	-0,428	-0,532	-0,309	<b>&lt;0,001</b>	122	-0,194	-0,358	-0,016	<b>0,032</b>
SS7	210	-0,250	-0,372	-0,118	<b>0,0002</b>	122	-0,103	-0,275	0,077	0,261
SS8	210	-0,377	-0,487	-0,254	<b>&lt;0,001</b>	122	-0,236	-0,396	-0,060	<b>0,009</b>
SS9	210	-0,504	-0,598	-0,394	<b>&lt;0,001</b>	122	-0,181	-0,347	-0,003	<b>0,046</b>
SP1	210	-0,382	-0,491	-0,259	<b>&lt;0,001</b>	122	-0,279	-0,435	-0,106	<b>0,002</b>
SP2	210	-0,455	-0,555	-0,340	<b>&lt;0,001</b>	122	-0,242	-0,402	-0,066	<b>0,007</b>
SP3	210	-0,357	-0,469	-0,232	<b>&lt;0,001</b>	122	-0,248	-0,407	-0,072	<b>0,006</b>
SP4	210	-0,553	-0,639	-0,450	<b>&lt;0,001</b>	122	-0,417	-0,553	-0,257	<b>&lt;0,001</b>
SP5	210	-0,581	-0,663	-0,482	<b>&lt;0,001</b>	122	-0,455	-0,584	-0,300	<b>&lt;0,001</b>
SP6	210	-0,585	-0,667	-0,488	<b>&lt;0,001</b>	122	-0,291	-0,445	-0,119	<b>0,001</b>
SP7	210	-0,258	-0,380	-0,126	<b>&lt;0,001</b>	122	-0,152	-0,320	0,027	0,09
SP8	210	-0,349	-0,461	-0,223	<b>&lt;0,001</b>	122	-0,268	-0,424	-0,093	<b>0,003</b>
SP9	210	-0,409	-0,515	-0,289	<b>&lt;0,001</b>	122	-0,193	-0,358	-0,015	<b>0,032</b>

**Tabla 31:** Correlaciones entre el grado de RD y las DV medias en cada plexo por sectores. La muestra en la primera correlación son todos los ojos estudiados. En la segunda correlación la n es 122 porque es el grupo de ojos con RD. Grado de RD: grado de retinopatía diabética; DV: densidad vascular; IC: intervalo de confianza; r: rho de fuerza de correlación; S: sector superficial; SP: sector profundo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Resultados

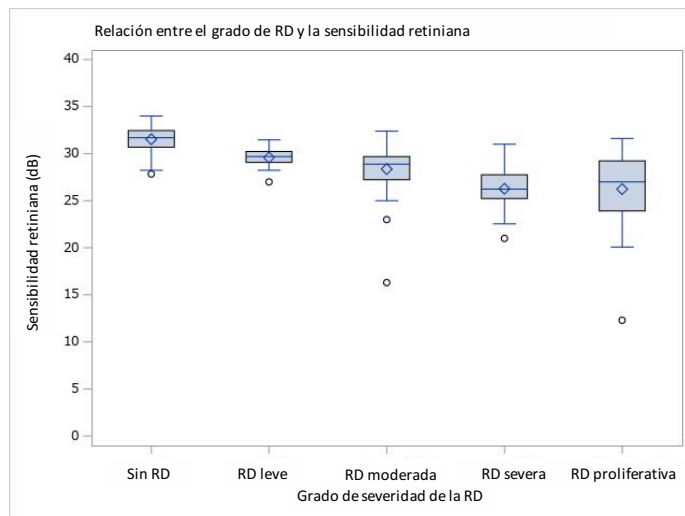
Según el grado de RD estudiamos además los parámetros de la ZAF, la sensibilidad media y parámetros de fijación. Encontramos que la sensibilidad retiniana disminuye según aumenta el grado de RD (gráfica 12) y que el área y el perímetro de la ZAF aumenta con el grado de la RD (gráfica 13). Se realizaron dos análisis, tomando en uno de ellos los sujetos sanos dentro de la muestra y en el otro análisis no (tabla 32).

Correlación ZAF, SR y fijación y grado de retinopatía diabética										
	Todos		IC al 95%			Solo DM		IC al 95%		
	n	r	Límite inferior	Límite superior	p-valor	n	r	Límite inferior	Límite superior	p-valor
Área	210	0,276	0,146	0,396	<0,001	122	0,380	0,216	0,521	<0,001
Perímetro	161	0,335	0,189	0,464	<0,001	85	0,330	0,124	0,506	0,002
Circularidad	161	-0,272	-0,409	-0,122	0,0005	85	-0,141	-0,343	0,075	0,199
SR Media	210	-0,734	-0,790	-0,664	<0,001	122	-0,395	-0,533	-0,233	<0,001
Círculo 2°	210	-0,064	-0,197	0,072	0,356	122	0,036	-0,142	0,212	0,690

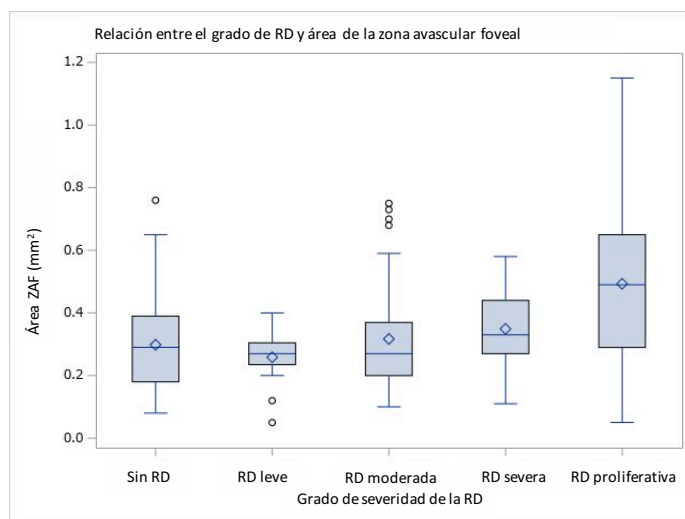
**Tabla 32:** Correlaciones entre el grado de RD y las medidas de la ZAF, fijación central y SR. La muestra en la primera correlación son todos los ojos estudiado. En la segunda correlación la n varía con máximo en 122 porque es el grupo de ojos con RD. Grado de RD: grado de retinopatía diabética; IC: intervalo de confianza; r: rho de fuerza de correlación; SR Media: sensibilidad retiniana media; Círculo 2º: fijación retiniana en los dos grados centrales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados



**Gráfica 12:** Representación de la relación entre grado de RD y la sensibilidad retiniana. RD: retinopatía diabética.



**Gráfica 13:** Representación de la relación entre grado de RD y el área de la ZAF. RD: retinopatía diabética; ZAF: zona avascular foveal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

9.8.5. Influencia de la patología sistémica

Asimismo recogimos variables de las patologías y complicaciones que padecen los sujetos con DM (tabla 33) y los sujetos sin DM (tabla 34). Como vemos en las dos siguientes tablas, dividimos los grupos entre los sujetos que presentaban una patología concreta y los que no. La correlación entre la densidad vascular en los dos plexos y la sensibilidad retiniana se muestra en la tabla. Vemos que en el caso de la HTA, la dislipemia y el tabaquismo en diabéticos la correlación es igual aunque se divida la muestra según estas patologías. En el caso de la cardiopatía isquémica la muestra es pequeña (n=9), en el grupo de diabéticos e inexistente en el grupo de sanos (tabla 34). En el caso del tabaquismo en sanos se detecta una correlación fuerte entre la DV en el plexo profundo y la SR con una muestra pequeña, 9 sujetos. Los diabéticos que presentan una polineuropatía diabética tienen una correlación más fuerte entre la disminución de densidad vascular en ambos plexos y la disminución de la SR. Por último, los pacientes que padecen DM y usan insulina en su tratamiento presentan una correlación similar a los que no necesitan insulina.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

Correlación DV y SR media según patología sistémica en DM					
RS MEDIA↔ DV		Plexo superficial		Plexo profundo	
		r	p-valor	r	p-valor
HTA	NO	0,607	<0,001	0,486	<0,001
	SÍ	0,628	<0,001	0,440	<0,001
DISLIPEMIA	NO	0,534	<0,001	0,535	<0,001
	SÍ	0,462	0,0002	0,459	0,0002
CARDIOPATÍA	NO	0,542	<0,001	0,521	<0,001
	SÍ	0,467	0,2154	0,333	0,3959
TABAQUISMO	NO	0,487	<0,001	0,52	<0,001
	SÍ	0,540	0,003	0,385	0,0467
TIPO DM	1	0,453	0,0097	0,461	0,0083
	2	0,532	<0,001	0,543	<0,001
NEFROPATÍA	NO	0,472	<0,001	0,458	<0,001
	SÍ	0,472	0,0021	0,491	0,0012
POLINEUROP	NO	0,438	<0,001	0,467	<0,001
	SÍ	0,640	<0,001	0,589	0,0003
INSULINA	NO	0,463	0,0069	0,497	0,0033
	SÍ	0,503	<0,001	0,498	<0,001

**Tabla 33:** Correlaciones SR media y DV en sujetos con DM. SR: sensibilidad retiniana; DV: densidad vascular; r: rho de fuerza de correlación; HTA: hipertensión arterial.

Correlación DV y RS media según patología sistémica en sanos					
RS MEDIA↔ DV		Plexo superficial		Plexo profundo	
		r	p-valor	r	p-valor
HTA	NO	0,260	0,024	0,168	0,152
	SÍ	0,080	0,800	0,151	0,629
DISLIPEMIA	NO	0,315	0,004	0,270	0,015
	SÍ	-0,234	0,633	-0,072	0,885
CARDIOPATÍA	NO	0,303	0,004	0,247	0,021
	SÍ	--	--	--	--
TABAQUISMO	NO	0,288	0,010	0,204	0,072
	SÍ	0,619	0,076	0,85	0,002

**Tabla 34:** Correlaciones SR media y DV en sanos. SR: sensibilidad retiniana; DV: densidad vascular; r: rho de fuerza de correlación; HTA: hipertensión arterial.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

9.9. Correlaciones entre tomografía de coherencia óptica y microperimetría

9.9.1. Correlaciones espesor central y función

Analizamos la relación entre la sensibilidad retiniana y el espesor central medido por SD-OCT. Encontramos una correlación significativa de fuerza débil y de relación inversa ( $r = -0,204$ ;  $p < 0,05$ ).

9.9.2. Correlaciones edema macular, función y densidad vascular

El edema macular como hemos visto al inicio de este capítulo lo hemos clasificado en la clasificación ETDRS, clasificación LET y según Panozzo.

Clasificamos los pacientes según si presentaban EMCS y comparamos la SR media (tabla 35) y la SR central (tabla 36), encontramos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

SR media comparada en grupo con y sin edema macular					
EMCS	n	Media	(DS)	IC al 95%	P-valor
Sin edema	91	27,66	(3,43)	[26,94 -28,37]	0,81
Con edema	31	27,50	(2,33)	[26,65 -28,35]	

**Tabla 35:** Comparativa de SR media en pacientes diabéticos clasificados según la presencia de EMCS. EMCS: edema macular clínicamente significativo.

SR central comparada en grupo con y sin edema macular					
EMCS	n	Media	(DS)	IC al 95%	P-valor
Sin edema	91	27,23	(3,96)	[26,40 -28,06]	0,26
Con edema	31	26,35	(3,15)	[25,19 -27,51]	

**Tabla 36:** Comparativa de SR central en pacientes diabéticos clasificados según la presencia de EMCS. EMCS: edema macular clínicamente significativo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

Realizamos una correlación entre la extensión del edema en la clasificación LET, que se corresponde a la letra “E” y parámetros de función macular y estructura vascular (tabla 37).

Correlación del engrosamiento y la DV media por plexos y SR				
		r	IC al 95%	p-valor
Extensión	DV M superficial	-0,102	[-0,276 - 0,081]	0,2743
Extensión	DV M profundo	-0,167	[-0,337 - 0,015]	0,0706
Extensión	SR media	<b>-0,204</b>	[-0,337 - 0,024]	<b>0,0259</b>

**Tabla 37:** Correlación de la extensión de la clasificación LET con densidad vascular en ambos plexos y SR central en pacientes diabéticos. DV: densidad vascular; SR: sensibilidad retiniana; DV M: densidad vascular media.

También realizamos la correlación entre el engrosamiento de la clasificación de Panozzo con los mismos parámetros (tabla 38). La tracción solo estaba presente en 3 pacientes por lo que no realizamos estudio estadístico con tan baja muestra.

Correlación del engrosamiento según Panozzo y la DV media por plexos y SR				
		r	IC al 95%	p-valor
Engrosamiento	DV M superficial	<b>-0,258</b>	[-0,417 -0,083]	<b>0,0041</b>
Engrosamiento	DV M profundo	<b>-0,211</b>	[-0,375 -0,032]	<b>0,0207</b>
Engrosamiento	SR media	<b>-0,225</b>	[-0,388 -0,047]	<b>0,0131</b>

**Tabla 38:** Correlación del engrosamiento de la clasificación de Panozzo con densidad vascular en ambos plexos y SR central en pacientes diabéticos. DV: densidad vascular; SR: sensibilidad retiniana; DV M: densidad vascular media.

151

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Resultados

El sistema de OCTA realizó el marcado de la zona avascular foveal de forma automática en 85 ojos (69,7%) del grupo de diabéticos. En los ojos restantes se delimitó la ZAF de forma manual porque el aparato fallaba al buscar los límites. Analizamos si la presencia de edema macular diabético podría ser un factor influyente en el fallo de la medida de la ZAF, no encontramos una frecuencia aumentada de edemas en el grupo de fallo de la OCTA ( $p>0,05$ ).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

## 10. Discusión

153

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



154

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Discusión

## 10. Discusión

La retinopatía diabética es una complicación microvascular de la DM cuya presentación inicial es, desde el punto de vista anatómico, una alteración de los vasos retinianos, especialmente los de pequeño calibre y que, sin tratamiento, evoluciona de forma progresiva a la obliteración de la luz capilar, aumento de permeabilidad vascular e hipoxia tisular<sup>1</sup>. Funcionalmente, se presenta con una clínica lenta y encubierta cuyos síntomas iniciales son poco ostensibles. En fases avanzadas, la RD es la principal causa de ceguera en los países industrializados<sup>2</sup>. Por lo tanto, los esfuerzos dirigidos a entender más sobre su fisiopatología, clínica y evolución son necesarios para intentar cambiar el pronóstico de la población en riesgo. En este sentido hemos tratado de relacionar dos pruebas diagnósticas, una basada en la estructura y otra basada en la función. Hemos encontrado que existe una correlación moderada ( $r=0,482$  en el plexo superficial y  $r=0,485$  en el plexo profundo  $p<0,01$ ) entre los daños vasculares que se producen debidos a la RD y que causan una disminución de la densidad vascular (DV) y la disminución de la sensibilidad retiniana (SR). En estudios previos, se ha comprobado que la disrupción de las capas externas de la retina se asocian con áreas de isquemia en la angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA)<sup>3</sup>. Sin embargo, hasta el momento se desconoce si estos cambios producen una disminución de la función macular.

### 10.1. Características demográficas de la muestra

La selección de la muestra puede condicionar los resultados en medicina y por tanto consideramos distintos factores para evitar sesgos. Decidimos incluir sujetos en control hospitalario y por tanto con retinopatías sintomáticas y avanzadas y sujetos que se realizaban una retinografía ambulatoria en su centro de salud con diagnóstico reciente de RD y que al telefonarlos han acudido a participar. De esta forma, intentamos obtener datos de pacientes en distintos grados de la enfermedad. Por otro lado, incluimos voluntarios sin patología ocular previa en el ojo estudiado para el grupo control. Al excluir patología ocular previa el grupo control es más joven que los pacientes diabéticos.

155

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Discusión

Para la exclusión de pacientes a estudiar, tuvimos en cuenta fundamentalmente los estudios sobre microperimetría y OCTA publicados hasta el momento y que a continuación se detallan. Es conocido que la fotocoagulación con laser argón macular causa quemaduras que disminuyen la SR<sup>4,5</sup> y pensamos que la densidad vascular también podría estar reducida en estas áreas, sin embargo, no existen estudios que fundamenten esta observación debido a que la OCTA es una técnica novedosa. En el diseño del proyecto no excluimos pacientes con RD proliferativa que habían sido tratados con panfotocoagulación retiniana, ya que el laser por fuera de las arcadas vasculares no modifica la perfusión macular en estudios con OCTA<sup>6</sup>. Además, excluimos pacientes tratados con fármacos intravítreos de forma reciente. En el caso de los fármacos antiangiogénicos, porque hay estudios que presentan datos de aumento de la zona avascular foveal (ZAF) debido a estos tratamientos, aunque la mayoría está en relación con Bevacizumab<sup>7,8</sup>, un fármaco que no se utiliza en nuestro hospital. La evidencia más relevante indica que Ranibizumab<sup>9</sup> no produce cambios en la ZAF ni en la perfusión de la mácula, sin embargo, para evitar un sesgo debido a las modificaciones de la ZAF y densidad vascular macular no incluimos pacientes recientemente tratados. En el caso de los pacientes tratados recientemente con implante de dexametasona fueron excluidos porque este último también tiene estudios a favor<sup>10</sup> y en contra<sup>11</sup> de que modifica los parámetros vasculares de la mácula. Además, tuvimos en cuenta el equivalente esférico del ojo estudiado, estableciendo un máximo de 5 dioptrías que no fue superado por los ojos reclutados. El equivalente esférico medio en diabéticos fue 0,16 (+/-1,34) y en sanos fue 0,19 (+/-1,39). En una reciente revisión sistemática de los estudios publicados con OCTA hasta el momento, solo el 8% de los estudios tenía en cuenta la longitud axial a la hora de dar sus datos<sup>12</sup> y los autores de la revisión señalan que esto puede llevar a falta de precisión y a que los datos se deban interpretar con precaución.

En nuestra muestra, el grupo de pacientes afectos de DM destaca por el alto porcentaje de HTA, dislipemia y tabaquismo respecto al grupo control. Además, muchos de los participantes (74%) estaban en tratamiento con insulina. La media de tiempo de duración de la diabetes era de 17,5 (+/-11,10) años, la desviación

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Discusión

estándar es alta porque hemos agrupado en el dato diabéticos tipo 1 y tipo 2. Estos pacientes presentaban un porcentaje de complicaciones metadiabéticas alto, llegando tener hasta casi el 40% algún signo de nefropatía diabética (muchos de ellos microalbuminuria), y un 24% polineuropatía diabética. El control metabólico lo medimos con la hemoglobina glicosilada (A1c) realizada en una analítica de menos de 6 meses en la mayoría de los pacientes (98,4%). La mediana de esta prueba fue 7,5% que indica un buen control metabólico por parte de los pacientes. Si separamos la muestra según el tipo de diabetes, los diabéticos tipo 1 presentan valores de A1c más dispersos, unos bien controlados y otros peor, pasando por valores medios. Sin embargo, los DM tipo 2 se concentran en su mayoría entre el 6,5 y 8 %, excepto algunas excepciones, lo cual es un resultado positivo respecto a su control. De todas formas, este dato refleja glucemias dentro de un rango aceptable en los últimos 120 días, sin embargo no permite conocer la situación de control metabólico en el pasado. El estudio UKPDS<sup>13,14</sup> concluye que el control diabetológico estricto tiene efectos beneficiosos sobre las complicaciones microangiopáticas y que el control de la HTA también es positivo para prevenir la aparición y frenar el avance de la retinopatía diabética y de la pérdida de visión relacionada con el edema macular. Tanto el estudio UKPDS, como el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)<sup>15</sup> y Steno-2<sup>16</sup> demuestran que el control intensivo en los primeros años de aparición de la enfermedad diabética son claves, y describen los términos “memoria metabólica” y “efecto legado” para referirse a la importancia del control al inicio de la enfermedad. En nuestro estudio desconocemos el control metabólico de los pacientes en el inicio de la diabetes, solo sabemos que la mayoría de pacientes se encontraban con un aceptable control en el momento de la exploración.

Una de las limitaciones que hemos encontrado en nuestra muestra es que la edad media de los sujetos afectados de *diabetes mellitus* (54,5 (+/-13,2) años) es superior a los controles sanos (45,1 (+/-13,1) años) de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Esto ocurre porque el reclutamiento se produce en pacientes que acuden a consultas y los controles no siempre se pueden escoger de la misma edad ya que muchos pueden tener otras patologías oftalmológicas y reclutamos muchos sanos gracias a voluntarios trabajadores de nuestro hospital.

157

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> **Discusión**

Para analizar la influencia de la edad sobre las variables medidas establecimos correlaciones (tabla 27). En nuestro estudio, la edad se correlaciona de forma débil con una disminución de la densidad vascular en el plexo superficial en el grupo control sin producir cambios estadísticamente significativos en el plexo profundo en sanos. En la literatura consultada, la edad produce una pérdida de la densidad de los plexos capilares superficial y profundo en sanos (0,26-0,6% y 0,27-0,4% respectivamente por año)<sup>17,18,19</sup>. En nuestra muestra en diabéticos, la edad no se correlaciona con los cambios de la OCTA de forma estadísticamente significativa. En cuanto a la sensibilidad retiniana, existe una correlación moderada entre la edad y la disminución de la SR media y central en sanos ( $r=0,55$  y  $r=0,51$   $p<0,05$ ); mientras que en diabéticos, la correlación es de menor peso con una fuerza de correlación débil ( $r=0,27$  y  $r=0,23$   $p<0,05$ ) entre edad y función macular. Esta disminución de la SR con la edad es conocida y coincide con otras series de casos<sup>20,21</sup>.

En nuestra muestra, la proporción de hombres y mujeres es diferente, siendo mayoritario el grupo de hombres en los diabéticos y el de mujeres en voluntarios sanos. El sexo del sujeto determina poco los resultados en parámetros estructurales en densidad capilar y parámetros de la ZAF, igualmente en la literatura, los estudios de normalidad en OCTA no señalan diferencias en sanos según el sexo<sup>17</sup>. En nuestra muestra, de forma estadísticamente significativa los hombres sanos presentaron mejor sensibilidad retiniana respecto a las mujeres sanas sin ser un resultado clínicamente significativo (31,85 (+/-1,61) dB en hombres frente a 31,17 (+/-1,57) dB en mujeres). En series anteriores se destaca que no existen diferencias entre sexos en la microperimetría macular<sup>22</sup>.

**10.2. Estudio de la densidad vascular en los plexos retinianos**

Los datos de densidad vascular media y por sectores reflejan una menor densidad vascular en los sujetos diabéticos que en los sanos en el plexo superficial y en el profundo, todos con significancia estadística ( $p<0,05$ ). Esto es congruente con varias publicaciones que señalan que la densidad vascular parafoveal está disminuida en diabéticos respecto a sanos<sup>23,24</sup> aunque en estas publicaciones la densidad vascular media de la mácula se calcula en protocolos de 3 x 3 mm, y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Discusión

nosotros lo calculamos en el protocolo de 4,5 x 4,5 mm centrales y por sectores de 1,5 x 1,5 mm. Comparando nuestra muestra de sanos con series anteriormente publicadas, encontramos una publicación de nuestro grupo de trabajo<sup>25</sup>, con el OCTA de Nidek, en el que los datos son concordantes. Esta publicación<sup>25</sup> también resalta que no es posible crear bases de datos normativas para la densidad vascular medida por OCTA de forma general, ya que los algoritmos para su obtención son distintos según los aparatos y por tanto, solo es posible comparar con resultados publicados en el mismo aparato y con el mismo protocolo de adquisición. El dispositivo que utilizamos tiene avalada la repetitividad de sus datos en la literatura<sup>26</sup> y por tanto no la estudiamos en nuestra muestra.

La contribución de la OCTA en el estudio de la retinopatía diabética y el daño del plexo profundo ha sido reveladora. En nuestra muestra y en otras poblaciones diagnosticadas de RD, se ha descubierto que la afectación del plexo vascular profundo es más precoz que la afectación del superficial. Además es más pronunciada según el grado de severidad de la RD<sup>23,27,28</sup>, de forma que es posible predecir el grado de RD en un paciente solo analizando la zona central de la mácula.

En nuestro estudio también clasificamos a los pacientes por severidad en grados de RD según la clasificación Escala Internacional de Severidad de la Retinopatía Diabética y buscamos la correlación con la DV. Existe una correlación fuerte-moderada entre el grado de RD y la densidad vascular, si contabilizamos a todos los estudiados ( $r=0,50$  y  $r=0,60$   $p<0,001$ ) (tabla 29) y solo los diabéticos ( $r=0,31$  y  $r=0,38$   $p<0,001$ ) (tabla 30). El parámetro que más se relaciona con el grado de severidad de la RD es la densidad vascular en el plexo profundo, seguido del superficial. Esto coincide con la revisión sobre DV que realizaron Khadamy y colaboradores<sup>29</sup>.

Adicionalmente, nuestro estudio aporta una visión topográfica de la angiografía por OCT de la mácula, puesto que el nuevo software de nuestro equipo nos proporciona las densidades globales y divididas en nueve sectores (en una rejilla de 3x3 celdas y en los nueve sectores del esquema *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)). De esta forma, revela conocimiento sobre

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> **Discusión**

la región de la mácula más afectada en la retinopatía diabética. Nuestros datos sugieren que la pérdida de capilares en la retinopatía diabética es más pronunciada en los sectores nasales y centrales que en los sectores temporales, aunque las diferencias entre diabéticos y sanos son significativas en todos los cuadrantes.

Desde el punto de vista topográfico, la correlación entre la densidad vascular y el grado de RD es mayor en los sectores nasales en el plexo superficial y en los sectores centrales en el plexo profundo, reforzando la hipótesis de que la afectación es mayor en estos sectores como vemos en la tabla 31.

En el pasado se describió de forma histológica la maculopatía isquémica diabética caracterizada por la oclusión del flujo en los pequeños capilares de la mácula por estrechamiento y obliteración a nivel de las arteriolas precapilares<sup>30</sup>. En la maculopatía isquémica la retina está más adelgazada respecto a controles sanos cuando no existe edema que pueda enmascarar el resultado<sup>31</sup>, y esta disminución de espesores es más evidente en la retina externa<sup>32,33</sup>. De hecho en nuestra muestra, los sujetos con retinopatía diabética sin edema presentan espesores medios inferiores a los sujetos sanos (tabla 21).

**10.3. Estudio de la zona avascular foveal**

La zona avascular foveal (ZAF) en pacientes afectados de retinopatía diabética tiene una especial relevancia. En los años 70 del siglo pasado varios grupos de trabajo analizaron la velocidad de flujo de la malla capilar perifoveal con angiografía fluoresceínica y angiogramas<sup>34,35</sup>, determinando la importancia de la ZAF para la visión. La relación estructura y función en el caso de la ZAF está bien estudiada con angiografía fluoresceínica confirmando que la pérdida de capilares perifoveales está relacionada con la disminución de AV<sup>36,37</sup>.

El desarrollo de la técnica a lo largo de los años mediante videoangiografía<sup>38</sup> y angiogramas fluoresceínicos digitales con adquisición con láser<sup>39</sup> ha permitido documentar un aumento del área de la ZAF y el aumento del tamaño y número de las áreas intercapilares perifoveales en diabéticos incluso sin diagnóstico de RD<sup>38,39</sup>. Con estos hallazgos concluyeron que el cierre de pequeños capilares precede a la aparición de microaneurismas<sup>39</sup>. Utilizando herramientas de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

[> Discusión](#)

software, los citados autores consiguen calcular áreas de forma que pueden obtener datos cuantitativos.

La OCTA actualmente permite realizar el análisis de la ZAF de forma automatizada y estandarizada. En nuestra muestra encontramos un aumento del área y del perímetro de la ZAF en diabéticos respecto a sanos de forma estadísticamente significativa. En la bibliografía consultada, las series de pacientes son más cortas y se encuentra el mismo aumento de la ZAF<sup>40-43</sup>. Además igual que ocurre con la angiografía fluoresceínica, este aumento es demostrable incluso antes de la aparición de la RD<sup>27,44</sup>. Curiosamente las medidas de la zona avascular foveal varían entre aparatos pero también dentro del mismo aparato depende del protocolo de adquisición seleccionado<sup>41</sup>.

Del mismo modo, la circularidad está alterada en diabéticos respecto a sanos, como vemos en nuestros resultados. Es un índice que no incorporan todos los equipos y que por el momento las últimas investigaciones no lo toman en consideración, pero presenta la ventaja de que no necesita ajuste por la longitud axial<sup>45</sup>.

#### 10.4. Estudio de los espesores por tomografía de coherencia óptica

La relación del fluido y los quistes maculares con la maculopatía isquémica en el edema macular diabético es compleja. La isquemia macular se presenta hasta en el 70% de los casos diagnosticados de edema macular diabético<sup>37</sup> de forma que la disminución de visión puede estar motivada por el edema o por la isquemia. De hecho, en gran parte de los estudios realizados con OCT en EMD los efectos de la maculopatía isquémica pueden producir sesgos de confusión<sup>46</sup>, como comentamos anteriormente. En efecto, se han encontrado correlaciones escasas entre los espesores medidos por OCT y parámetros funcionales como la agudeza visual y la sensibilidad retiniana<sup>47,48</sup>, en parte debido a que el papel de la isquemia reduce espesores y el edema los aumenta y ambos deterioran la agudeza visual.

En el diseño de este estudio decidimos incluir pacientes con RD sin excluir el edema macular diabético. El primero de los motivos fue evitar un sesgo de selección, el EMD está presente en un porcentaje importante de los pacientes

161

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> **Discusión**

afectos de RD (alrededor del 9%<sup>49</sup>), porcentaje que aumenta según el grado de RD; si decidíamos excluir a un sujeto por el hecho de presentar EMD, estábamos decidiendo seleccionar una muestra menos patológica. Otro motivo fue que la exclusión de cualquier grado de edema limitaría el reclutamiento y reduciría el tamaño muestral. Por último, existen muchas clasificaciones de EMD, comentadas en el capítulo “Introducción”, y dichas clasificaciones no coinciden en definir el edema de la misma forma, por tanto, no consideran los mismos casos de edema. Del total de 121 pacientes donde pudimos evaluar el edema, el 25,62% (31 ojos) presentaban edema macular clínicamente significativo. Si clasificamos la muestra según la clasificación LET<sup>50</sup> el 30,3% (37 ojos) presentaban edema central. Ante esta variedad de definiciones decidimos no excluir ningún edema macular.

Por otro lado, la parte negativa es que al incluir pacientes con edema provocamos un sesgo de confusión. Ya que cuando están presentes en el EMD los quistes y el fluido van a producir una disminución de la AV o de la sensibilidad retiniana que mejora cuando se trata con antiangiogénicos<sup>9</sup> o con corticoides<sup>11</sup>. Sin embargo, los parámetros de la ZAF y la densidad vascular no se modifican con la presencia o ausencia de fluido o quistes en algunas de las capas de la retina. Por lo tanto, estamos introduciendo otra variable que modifica la sensibilidad retiniana además de la isquemia medida por densidad vascular a través de OCT que es la base de nuestra primera hipótesis.

Una limitación de nuestro estudio es que no recogimos datos morfológicos de la OCT estructural como por ejemplo la presencia de puntos hiperreflectivos o la disrupción de la membrana limitante externa, unión de segmentos externos e internos de los fotorreceptores o de la capa plexiforme externa de la retina. En ojos con RD e hipoxia, Park y cols, describen cambios hiporreflectivos en la OCT con edema macular quístico<sup>51</sup>. Estudios con angiografía por OCT señalan que la falta de perfusión de los capilares retinianos, concretamente los del plexo profundo, se asocia con disrupción de la capa de fotorreceptores<sup>52</sup>. Por lo cual se podría inferir que estas lesiones están relacionadas. En una reciente publicación basados en esta suposición, el grupo de Scarinci<sup>53</sup> recoge pacientes con cambios en las capas externas y realizan microperimetría y OCT. Demuestran una

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> [Discusión](#)

correspondencia de las zonas isquémicas en la OCTA con disminución de la sensibilidad retiniana. Estos hallazgos, similares a los nuestros, se obtuvieron en una serie corta de pacientes y no realizaron un análisis cuantitativo, se basan en la opinión de dos observadores. La principal fortaleza de nuestro estudio frente al de este grupo es que nosotros obtuvimos los datos cuantitativos que proporciona el propio software del equipo de angiografía por OCTA, el método es reproducible, y estudiamos una muestra con mayor número de pacientes.

#### 10.5. Estudio de la sensibilidad retiniana

En nuestro estudio, medimos la alteración funcional mediante microperimetría utilizando una prueba rápida que examina solo un punto por sector, como ya se ha realizado previamente en otro estudio<sup>54</sup>. De esta forma, hemos aumentado la velocidad de la prueba pero hemos restado potencia para detectar pequeños escotomas. Generalmente, los grupos de investigación<sup>55,56</sup> prefieren protocolos de examen de los 20º centrales diseñados de fábrica en el microperímetro para evaluar la maculopatía diabética. En cambio, nosotros decidimos diseñar una rejilla que fuera superponible al cubo de angiografía por OCT de 4,5 mm de lado, de esta forma, los puntos evaluados se encuentran dentro de los 8º centrales. La sensibilidad retiniana medida por microperimetría está disminuida de forma significativa en diabéticos respecto a sanos de forma global y cada uno de los 13 puntos como vemos en la tabla 18. La causa de esta disminución de SR puede ser el edema macular diabético, que es conocido que disminuye la sensibilidad retiniana media<sup>57,58</sup>, y la retinopatía diabética, que produce una alteración de la función de la mácula<sup>59</sup>. Este hecho está poco estudiado y con este estudio, y la correlación estructura y función que hemos realizado, pretendemos desarrollar.

Por otro lado, relacionamos el grado de RD con la sensibilidad retiniana media de los 13 puntos, encontrando una fuerte correlación (0,734 con  $p < 0,001$ ). Asimismo, estudios previos encontraron relación entre la disminución de la sensibilidad retiniana y el grado de severidad de la RD<sup>60</sup>.

163

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> [Discusión](#)

10.6. [Análisis de las correlaciones](#)

Esta investigación contribuye al conocimiento sobre RD relacionando la microperimetría con OCTA, algo que no se había realizado hasta el momento. Esta correlación analiza el daño microvascular en la mácula de los pacientes diabéticos y la repercusión en la función de cada una de dichas áreas. De forma global, como ya comentamos en el comienzo de la discusión, la fuerza de correlación fue 0,482 en el plexo superficial y 0,485 en el plexo profundo. Desde el punto de vista topográfico, como ya hemos explicado, dividimos en la mácula en pequeños sectores y buscamos la relación de los puntos de la sensibilidad retiniana medidos por MP y la densidad vascular medidos por OCTA. En el plexo superficial, se establece una correlación de sentido positivo y de fuerza moderada entre la DV y la SR en 5 de 9 áreas ( $r=[0,32 - 0,45]$ ;  $p<0,05$ ). En el plexo profundo, la correlación entre la DV y la SR es positiva, moderada y significativa en 4 de 9 áreas ( $r=[0,32 - 0,50]$ ;  $p<0,05$ ). Estos datos se exponen en la tabla 23 del capítulo “Resultados”. Si tenemos en cuenta las correlaciones que se establecen de forma significativa ( $p<0,05$ ), son 7 de 9 sectores en el plexo superficial y 8 sectores de los 9 estudiados en el profundo, aunque algunas correlaciones son débiles [0,20–0,29]. No encontramos un patrón determinado en la correlación analizando los datos.

En el sector central estudiamos de forma más detallada la correlación entre estructura y función. Para medir la sensibilidad retiniana central, diseñamos dos estrategias: mediante un único punto en la parte central de la rejilla (llamado SR5); y mediante la media de este punto central y cuatro puntos adicionales en las cuatro esquinas del sector central cerca del anillo de 4º. Esta media de puntos la llamamos “SR central”. En el diseño del estudio, elegimos un círculo de 1º en lugar de una cruz central para asegurarnos que ninguno de estos puntos centrales evaluara la SR sobre la diana de fijación y de este modo evitar interferencias. También recogimos la agudeza visual de los pacientes como un marcador funcional para comparar. Utilizando estos 3 parámetros: SR5, SR central y la AV, calculamos la correlación central con las densidades vasculares en los dos plexos. Se detectaron en todos los casos correlaciones positivas, significativas y moderadas (tabla 24). La fuerza se presentó en el rango de [0,30 – 0,41],

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> [Discusión](#)

presentado mayor fuerza de correlación con la DV cuando utilizamos más puntos evaluados (SR central). La fuerza es también mayor si comparamos la microperimetría con la toma de AV (mayor la SR central, después la SR5 y por último la AV). El motivo podría ser que la microperimetría es más sensible para detectar cambios funcionales que la AV y por tanto se correlaciona mejor con la DV.

Además, en nuestro estudio analizamos otro dato de densidad vascular. Utilizamos los mapas de perfusión basados en escalas de colores para identificar zonas con mayor o menor densidad vascular. Los datos cuantitativos que se extraen de esta otra modalidad de obtener la DV dan menos diferencias entre diabéticos y sanos. Encuentra diferencias estadísticamente significativas en 5 de 9 áreas y en la media ( $p < 0,05$ ). Estos datos sugieren que los mapas de esqueletonización de los vasos pueden ser más apropiados para utilizar de forma analítica y que los mapas de perfusión sean mejores para representar la situación de forma visual.

Para analizar mejor este hecho miramos las correlaciones con la sensibilidad retiniana. Como ya expusimos, se establece una correlación positiva y moderada entre la DV superficial y la SR en 5 de 9 áreas ( $r = [0,32 - 0,45]$ ;  $p < 0,001$ ). Entre la DV profunda y la SR en 4 de 9 áreas ( $r = [0,32 - 0,50]$ ;  $p < 0,001$ ). En cambio, la correlación entre la perfusión y la SR se encuentra únicamente en un cuadrante de los 9 ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,001$ ). En la literatura, Agemy et al<sup>23</sup> encuentran correlación entre el grado de RD y los datos de DV en mapas de perfusión en pacientes afectados de RD. Sin embargo, no recogieron datos por sectores ni datos funcionales de los sujetos.

En base a lo anterior correlacionamos los parámetros de la ZAF con los parámetros funcionales (tabla 25). Encontramos correlaciones moderadas entre el área de la ZAF con la SR central, SR 5 y SR de toda la mácula. También moderada entre el perímetro y la SR media de la mácula. Existe correlación pero más débil entre el área y la AV pero no existe entre el perímetro de la AV. El hecho de que la fuerza de las correlaciones entre el área de la ZAF y los parámetros funcionales esté entre  $[0,33 - 0,24]$  hace pensar que el edema está interfiriendo en los

165

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Discusión

resultados o que está por mejorar la adquisición de imágenes y el procesamiento de los datos por parte de los equipos de OCTA.

La presencia de comorbilidades a penas modifica la correlación entre la RS media y la densidad vascular. En el caso de dividir la muestra entre los que padecen polineuropatía y los que no la padecen hay diferencias pequeñas. En el grupo que presenta polineuropatías la SR y la DV se correlacionan con más fuerza. En cambio en el grupo de los sanos, las comorbilidades (HTA y dislipemia) si están presentes no se produce correlación entre la DV y la SR. Es decir, en los sujetos sanos sin HTA y sin dislipemia sí hay correlación débil-moderada estadísticamente significativa entre parámetros funcionales y estructurales. Por tanto, esto constituiría un factor de confusión. El tabaquismo en sanos es poco frecuente (solo 8 pacientes), paradójicamente, en estos sujetos la correlación entre la densidad en el plexo profundo y la SR es fuerte, frente a los no fumadores.

En conclusión, la SR y la DV están disminuidas en los pacientes diabéticos con RD respecto a los sujetos sanos, encontrando una correlación entre las pruebas estructurales y funcionales de carácter moderado de forma global en la mácula y en la mayoría de los sectores estudiados de fuerza moderada o débil. Recientes estudios, encuentran que la SR y la DV van disminuyendo según la severidad de la RD<sup>23,27,35,60</sup> por eso nuestra hipótesis era que existiera una fuerte correlación entre ambas variables. Sin embargo, hemos encontrado menor correlación que la esperada debido a que existen otros factores que influyen en la función de la mácula. Se necesitan estudios con mayor tamaño muestral para confirmar la fuerza de esta correlación.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Discusión

## 10.7. Bibliografía

1. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye (Lond)*. 2002;16(3):242-260.
2. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14(4):179-83.
3. Scarinci F, Nesper PL, Fawzi AA. Deep Retinal Capillary Nonperfusion Is Associated With Photoreceptor Disruption in Diabetic Macular Ischemia. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:129-138.
4. Pearce E, Sivaprasad S, Chong NV. Factors affecting reading speed in patients with diabetic macular edema treated with laser photocoagulation. *PLoS One*. 2014;9(9):e105696.
5. Raman R, Santhanam K, Gella L, Pal BP, Sharma T. Morphological and functional outcomes following modified early treatment diabetic retinopathy study laser in diabetic macular edema. *Oman J Ophthalmol*. 2015;8(2):92-96.
6. Lorusso M, Milano V, Nikolopoulou E, Ferrari LM, Cicinelli MV, Querques G, Ferrari TM. Panretinal Photocoagulation Does Not Change Macular Perfusion in Eyes With Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019;50(3):174-178.
7. Feucht N, Schönbach EM, Lanzl I, Kotliar K, Lohmann CP, Maier M. Changes in the foveal microstructure after intravitreal bevacizumab application in patients with retinal vascular disease. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:173-178.
8. Erol N, Gursoy H, Kimyon S, Topbas S, Colak E. Vision, retinal thickness, and foveal avascular zone size after intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Adv Ther*. 2012;29:359-369.
9. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol*. 2014;157(5):960-970.
10. Lee CY, Ching CC, Sun CC, Chen HC, Lin HY. Retinal angiographic alteration in diabetic macular edema after dexamethasone implantation: a case report. *Int Med Case Rep J*. 2019;12:277-283.

167

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> **Discusión**

11. Toto L, D'Aloisio R, Di Nicola M, Di Martino G, Di Staso S, Ciancaglini M, et al. Qualitative and Quantitative Assessment of Vascular Changes in Diabetic Macular Edema after Dexamethasone Implant Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1181.
12. Llanas S, Linderman RE, Chen FK, Carroll J. Assessing the Use of Incorrectly Scaled Optical Coherence Tomography Angiography Images in Peer-Reviewed Studies: A Systematic Review. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(1):86–94
13. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-853.
14. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-865.
15. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
16. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580-91.
17. Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D. Retinal capillary density and foveal avascular zone area are age-dependent: quantitative analysis using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:5780–5787.
18. Shahlaee A, Samara WA, Hsu J, et al. In vivo assessment of macular vascular density in healthy human eyes using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol.* 2016;165:39–46.
19. Yu J, Jiang C, Wang X, et al. Macular perfusion in healthy Chinese: an optical coherence tomography angiogram study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:3212–3217.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 2816028	Código de verificación: 9ANuV151
Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> [Discusión](#)

20. Molina-Martín A, Piñero DP, Pérez-Cambrodí RJ. Normal values for microperimetry with the MAIA microperimeter: sensitivity and fixation analysis in healthy adults and children. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27(5):607-613.
21. Shah VA, Chalam KV. Values for macular perimetry using the MP-1 microperimeter in normal subjects. *Ophthalmic Res.* 2009;41(1):9-13
22. Sabates FN, Vincent RD, Koulen P, Sabates NR, Gallimore G. Normative data set identifying properties of the macula across age groups: integration of visual function and retinal structure with microperimetry and spectral-domain optical coherence tomography. *Retina.* 2011;31(7):1294-1302.
23. Agemy SA, Scripsema NK, Shah CM, Chui T, Garcia PM, Lee JG, et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina.* 2015;35(11):2353-2363.
24. Matsunaga DR, Yi JJ, De Koo LO, Ameri H, Puliafito CA, Kashani AH. Optical Coherence Tomography Angiography of Diabetic Retinopathy in Human Subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015;46(8):796-805.
25. Abreu-Gonzalez R, Diaz-Rodriguez R, Rubio-Rodriguez G, Gil-Hernandez MA, Abreu-Reyes P. Macular Vascular Flow Area and Vascular Density in Healthy Population Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(15):6713.
26. Al-Sheikh M, Tepelus TC, Nazikyan T, Sadda SR. Repeatability of Automated Vessel Density Measurements Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(4):449-452.
27. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative Retinal Optical Coherence Tomography Angiography in Patients With Diabetes Without Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(1):190-196.
28. Hasegawa N, Nozaki M, Takase N, Yoshida M, Ogura Y. New insights into microaneurysms in the deep capillary plexus detected by optical coherence tomography angiography in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(9):OCT348-OCT355.

169

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Discusión

29. Khadamy J, Abri Aghdam K, Falavarjani KG. An Update on Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. J Ophthalmic Vis Res. 2018;13(4):487-497.
30. Ashton N. Pathogenesis of diabetic retinopathy. In: Little HL, Jack RL, Patz Forsham PH, eds. Diabetic retinopathy. New York: Thieme-Stratton,1983:85-106.
31. Ticho U, Patz A. The role of capillary perfusion in the management of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 1973;76(6):880–886.
32. Nilsson M, von Wendt G, Wanger P, Martin L. Early detection of macular changes in patients with diabetes using Rarebit Fovea Test and optical coherence tomography. Br J Ophthalmol. 2007;91(12):1596–1598.
33. Sim DA, Keane PA, Fung S, Karampelas M, Sadda SR, Fruttiger M, et al. Quantitative analysis of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(1):417-423.
34. Kohner EM, Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 1970;69(3):403–414.
35. Bresnick GH, De Venecia G, Myers FL, et al. Retinal ischemia in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 1975;93(12):1300–1310.
36. Arend O, Wolf S, Harris A, Reim M. The relationship of macular microcirculation to visual acuity in diabetic patients. Arch Ophthalmol. 1995;113(5):610–614.
37. Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, Fung S, Powner MB, Platteau E, et al. The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(3):2353-2360.
38. Gomez-Ulla F, Wolf S, Reim M. Medición del fluido sanguíneo retiniano en la diabetes por medio de un sistema de análisis de imágenes aplicado a la videoangiografía fluoresceínica. Studium Ophthalmologicum 1987;3:13-9.
39. Arend O, Wolf S, Jung F, et al. Retinal microcirculation in patients with diabetes mellitus: dynamic and morphological analysis of perifoveal capillary network. Br J Ophthalmol. 1991;75(9):514–518.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> [Discusión](#)

40. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eye evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2377–83.
41. La Mantia A, Kurt RA, Mejor S, Egan CA, Tufail A, Keane PA, Sim DA. Comparing fundus fluorescein angiography and swept-source optical coherence tomography angiography in the evaluation of diabetic macular perfusion. *Retina*. 2019;39(5):926-937.
42. Kulikov AN, Maltsev DS, Burnasheva MA. Improved analysis of foveal avascular zone area with optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(12):2293-2299.
43. Liu L, Gao J, Bao W, Hu C, Xu Y, Zhao B, Zheng J, et al. Analysis of Foveal Microvascular Abnormalities in Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography with Projection Artifact Removal. *J Ophthalmol*. 2018;2018:3926745.
44. De Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA et al. Detection of Microvascular Changes in Eyes of Patients with Diabetes but Not Clinical Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2015;35(11):2364-2370.
45. Krawitz BD, Mo S, Geyman LS, Agemy SA, Sripsema NK, García PM et al. Acircularity index and axis ratio of the foveal avascular zone in diabetic eyes and healthy controls measured by optical coherence tomography angiography. *Vision Research*. 2017;139:177-186.
46. Alasil T, Keane PA, Updike JF, Dustin L, Ouyang Y, Walsh AC, Sadda SR. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117: 2379–2386.
47. Sachdev A, Edington M, Morjaria R, Chong V. Comparing microperimetric and structural findings in patients with branch retinal vein occlusion and diabetic macular edema. *Retina*. 2019;39(3):446-451.
48. Velaga SB, Nittala MG, Parinitha B, Sadda SR, Chhablani JK. Correlation between retinal sensitivity and cystoid space characteristics in diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(6):452-458.

171

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Discusión

49. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. [Acceso: 30 mayo de 2020].  
Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org>
50. Dolz-Marco R, Abreu-González R, Alonso-Plasencia M, Gallego-Pinazo R. Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014;252(10):1687-1688.
51. Park JJ, Chung CS, Fawzi AA. Visualizing Structure and Vascular Interactions: Macular Nonperfusion in Three Capillary Plexuses. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2018;49(11):182-190.
52. Scarinci F, Jampol LM, Linsenmeier RA, Fawzi AA. Association of diabetic macular nonperfusion with outer retinal disruption on optical coherence tomography. JAMA Ophthalmol. 2015;133(9):1036-1044
53. Scarinci F, Varano M, Parravano M. Retinal Sensitivity Loss Correlates with Deep Capillary Plexus Impairment in Diabetic Macular Ischemia. J Ophthalmol. 2019;2019:7589841.
54. Pearce E, Sivaprasad S, Chong NV. Factors affecting reading speed in patients with diabetic macular edema treated with laser photocoagulation. PLoS One. 2014;9(9):e105696.
55. Karacorlu M, Ozdemir H, Senturk F, Karacorlu SA, Uysal O. Macular function after intravitreal triamcinolone acetonide injection for diabetic macular oedema. Acta Ophthalmol. 2010;88(5):558-563.
56. Mathew R, Pearce E, Muniraju R, Abdel-Hay A, Sivaprasad S. Monthly OCT monitoring of Ozurdex for macular oedema related to retinal vascular diseases: re-treatment strategy (OCTOME Report 1). Eye (Lond). 2014;28(3):318-326.
57. 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;47(7):3044-51.
58. Vujosevic S, Torresin T, Berton M, Bini S, Convento E, Midena E. Diabetic Macular Edema With and Without Subfoveal Neuroretinal Detachment: Two

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> [Discusión](#)

- Different Morphologic and Functional Entities. Am J Ophthalmol. 2017;181:149-155
59. De Benedetto U, Querques G, Lattanzio R, Borrelli E, Triolo G, Mastranzi G et al. Macular dysfunction is common in both type 1 and type 2 diabetic patients without macular edema. Retina. 2014;34(11):2171-7.
60. Nittala MG, Gella L, Raman R, Sharma T. Measuring retinal sensitivity with the microperimeter in patients with diabetes. Retina. 2012;32(7):1302-9.

173

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

174

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

## 11. Conclusiones

175

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

176

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11

> Conclusiones

## 11. Conclusiones

1. La densidad vascular medida por angiografía por OCT en sujetos diagnosticados de retinopatía diabética está disminuida respecto a sanos y se relaciona con una disminución de la sensibilidad retiniana de forma global aunque existen otros factores que modifican esta relación. Por sectores, la relación disminución de la microvasculatura y pérdida de función visual se puede comprobar en algunas áreas, pero no en todas.
2. La densidad vascular en los plexos vasculares retinianos disminuye más cuando aumenta el grado de severidad de la retinopatía diabética. Esta pérdida de capilares es más pronunciada en sectores nasales y centrales.
3. La sensibilidad retiniana media presenta una correlación fuerte con el grado de severidad de la RD. En la mácula, la sensibilidad retiniana central se relaciona con la densidad vascular con una fuerza de correlación mayor que la agudeza visual y su fuerza aumenta cuanto mayor es el número de puntos estudiados.
4. La zona avascular foveal (ZAF) se afecta por la microangiopatía diabética y el aumento de su área se relaciona con una peor función macular medida por la sensibilidad retiniana. La sensibilidad retiniana central disminuye en los casos de microangiopatía que daña la ZAF, y esta relación es más fuerte cuando se estudia con más puntos. Además, el daño de la zona avascular foveal se correlaciona con más fuerza con la microperimetría que la disminución de la agudeza visual.
5. La fijación retiniana central está preservada en los diabéticos, con agudezas superiores a 0,2, encontrando que esta función permanece estable hasta incluso fases avanzadas de la enfermedad cuando existe un aumento del área o del perímetro de la ZAF y una disminución de la densidad vascular.
6. Los espesores retinianos medios están disminuidos en diabéticos con retinopatía diabética sin edema macular respecto a sanos.

177

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11



> Conclusiones

7. El aumento de espesor por edema en la OCT disminuye la función macular pero existen otros factores implicados.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2816028 Código de verificación: 9ANuV151

Firmado por: MARTA ALONSO PLASENCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 21/09/2020 18:44:29
RODRIGO ABREU GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 18:56:27
Mario Alberto Gómez Culebras UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	21/09/2020 20:03:35
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/10/2020 14:24:11