

**Cambios en el espesor coroideo en pacientes diabéticos tipo 2 después de un año de tratamiento medido con tomografía de coherencia óptica Swept Source.**

**Changes in choroidal thickness in type 2 diabetic patients after one year of treatment measured with optical coherence tomography Swept Source.**

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

Autor:

**Jorge Sánchez Monroy**

Directora:

**Dra. Pilar Calvo Pérez**

Codirector:

**Dr. Vicente Polo Llorens**



**Universidad  
Zaragoza**

**Área OFTALMOLOGÍA**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET**

**Zaragoza**

# **Cambios en el espesor coroideo en pacientes diabéticos tipo 2 después de un año de tratamiento medido con tomografía de coherencia óptica Swept Source.**

Changes in choroidal thickness in type 2 diabetic patients after one year of treatment measured with optical coherence tomography Swept Source.

Autor:

**JORGE SÁNCHEZ MONROY**

## **TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**Grado en Medicina**

Directora:

**Dra. Pilar Calvo Pérez**

Codirector:

**Dr. Vicente Polo Llorens**



Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia

**Área OFTALMOLOGÍA**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET**

**Zaragoza, 2017.**

## Índice

<b>1. RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>2. ABSTRACT</b>	<b>4</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA</b>	<b>5</b>
<b>4. HIPÓTESIS</b>	<b>6</b>
<b>5. OBJETIVO</b>	<b>6</b>
5.1. OBJETIVO PRINCIPAL	
5.2. OBJETIVO SECUNDARIO	
<b>6. INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
7.1. CONCEPTO	
7.2. EPIDEMIOLOGÍA	
7.3. DIAGNÓSTICO	
7.4. FISIOPATOLOGÍA	
7.5. RETINOPATÍA DIABÉTICA	
7.6. COROIDOPATÍA DIABÉTICA	
7.7. DIAGNÓSTICO. OCT	
7.8. TRATAMIENTO	
<b>7. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>21</b>
7.1. ASPECTOS ÉTICOS	
7.2. DISEÑO	
7.3. GRUPO DE PACIENTES	
7.4. PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN Y RECOGIDA DE DATOS	
7.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	
<b>8. RESULTADOS</b>	<b>25</b>
8.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	
8.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA	
<b>9. DISCUSIÓN</b>	<b>32</b>
9.1. ANÁLISIS DE PROCEDIMIENTOS	
9.2. EVALUACIÓN DE ESPESORES COROIDEOS	
<b>10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b>	<b>36</b>
<b>11. NOTAS</b>	<b>36</b>
<b>12. CONCLUSIONES</b>	<b>37</b>
<b>13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>38</b>
<b>14. ANEXOS</b>	<b>41</b>

## 1. Resumen

### **Cambios en el espesor coroideo en pacientes diabéticos tipo 2 tras un año de tratamiento medidos con tomografía de coherencia óptica Swept Source.**

**Objetivo:** Evaluar los cambios en el espesor coroideo (EC) de pacientes diabéticos tipo 2 (DM-2) después de un año de tratamiento con inyecciones intravítreas (anti-VEGF o corticoides) y/o láser empleando para su medición tomografía de coherencia óptica Swept Source (SS-OCT).

**Diseño:** Estudio longitudinal prospectivo que incluyó 19 ojos de 13 pacientes con DM-2 diagnosticada según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) después de un año de tratamiento. La retinopatía diabética (RD) se diagnosticó según la clasificación ETDRS en: no RD, RD no proliferante (RDNP) leve, moderada, severa y RD proliferante (RDP).

**Método:** Se analizó el EC con SS-OCT Topcon Triton (plus), con un scan horizontal de 12 mm sobre la fóvea de los ojos a estudio. Se realizó una segmentación automática coroidea determinándose 11 mediciones manuales con el calibre: 1 subfoveal, 5 nasales a intervalos de 500  $\mu\text{m}$  desde la fóvea y 5 temporales a intervalos de 500  $\mu\text{m}$  desde la fóvea. Los EC fueron comparados con los obtenidos al inicio del estudio medidos en las mismas condiciones.

**Resultados:** Se encontraron diferencias significativas en el EC de un grupo de pacientes DM-2 tratados durante un año. Se observó una disminución del EC en los 1500 $\mu\text{m}$  ( $p=0,043$ ), 2000 $\mu\text{m}$  ( $p=0,031$ ) a nivel nasal respecto de la fóvea, y a 1000 $\mu\text{m}$  ( $p=0,008$ ) y 1500 $\mu\text{m}$  ( $p=0,07$ ) a nivel temporal respecto de la fóvea. Se encontró una reducción coroidea significativa en pacientes DM-2 tratados en monoterapia con ranibizumab (Lucentis®) a 1500 $\mu\text{m}$  ( $P=0,03$ ), 2000 $\mu\text{m}$  ( $P=0,01$ ), 2500 $\mu\text{m}$  ( $P=0,03$ ) nasal respecto de la fóvea y a 1000 $\mu\text{m}$  ( $P=0,02$ ) temporal respecto la fóvea. La calidad de las observaciones de la línea de 12 mm realizadas con SS-OCT Triton fue superior al 70/100 en el 100% de los casos. No se encontraron diferencias significativas ( $p>0,05$ ) respecto a la agudeza visual a lo largo del seguimiento.

**Conclusión:** Se encontró una disminución del EC después de un año de tratamiento en pacientes DM-2. Los pacientes en monoterapia con ranibizumab (Lucentis®) también presentaron una disminución de su EC. Las observaciones realizadas con el SS-OCT Triton fueron de alta calidad.

**PALABRAS CLAVE:** espesor coroideo, coroides, coroidopatía diabética, retinopatía diabética, edema macular diabético, Swept Source OCT.

## 2. Abstract

### **Changes in choroidal thickness in type 2 diabetic patients after one year of treatment measured with optical coherence tomography Swept Source.**

**Objective:** To evaluate changes in choroidal thickness (CT) of type 2 diabetic patients after one year of treatment with intravitreal injections with anti-VEGF, corticosteroids and / or laser using Swept Source optical coherence tomography (SS-OCT).

**Design:** A prospective longitudinal study that included 19 eyes from 13 patients with DM-2 diagnosed according to the criteria of the American Diabetes Association (ADA) after one year of treatment. Diabetic retinopathy (DR) was diagnosed according to the ETDRS classification in: non-RD, mild non-proliferative DR (NPDR), moderate, severe, and proliferative DR (PDR).

**Method:** Choroidal thickness was analyzed with SS-OCT Topcon Triton (plus), using a horizontal scan of 12 mm centered on the fovea. An automatic choroidal segmentation was performed, with 11 manual measurements using the caliper: 1 subfoveal, 5 nasal at intervals of 500  $\mu\text{m}$  from the fovea and 5 temporal ones at intervals of 500  $\mu\text{m}$  from the fovea. The CTs were compared with those obtained at the beginning of the follow-up period measured under the same conditions.

**Results:** Significant differences were found in the CT of a group of type 2 diabetic patients treated during one year. A significant decrease in the choroidal thickness was found at 1500 $\mu\text{m}$  ( $p = 0.043$ ), 2000 $\mu\text{m}$  ( $p = 0.031$ ) nasal from the fovea, and at 1000 $\mu\text{m}$  ( $p = 0.008$ ) and 1500 $\mu\text{m}$  ( $p = 0.07$ ) temporal from the fovea. A significant difference was found in the CT of patients treated with ranibizumab monotherapy (Lucentis®). At 1500 $\mu\text{m}$  ( $P = 0.03$ ), 2000 $\mu\text{m}$  ( $P = 0.01$ ), 2500 $\mu\text{m}$  ( $P = 0.03$ ) nasal from the fovea and at 1000 $\mu\text{m}$  ( $P = 0.02$ ) temporal from the fovea, CT decreased. The quality of observations of the 12-mm line performed with SS-OCT Triton was greater than 70/100 in 100% of cases.

**Conclusion:** A decrease in CT was found after one year of treatment in type 2 diabetic patients. Patients on ranibizumab monotherapy (Lucentis®) had a decrease in their CT. The observations made with the SS-OCT Triton were of high quality.

**KEYWORDS:** choroidal thickness, choroidal retinopathy, choroid, diabetic retinopathy, diabetic macular edema, Swept Source OCT.

### 3. Justificación del tema

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica que afecta actualmente a más de 415 millones de personas en el mundo, estimándose que su prevalencia aumente en los próximos años <sup>(1)</sup>. Una de las complicaciones derivadas de la DM es la retinopatía diabética (RD). Se estima que un 34% de los diabéticos tienen algún signo de RD <sup>(2)</sup>. No disponemos de datos epidemiológicos sobre la coroidopatía diabética (CD).

Con el desarrollo de la tecnología “Enhanced depth imaging” (EDI) en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT), así como la reciente aparición de los Swept Source OCT (SS-OCT), se han podido analizar los cambios coroides derivados del estado de hiperglucemia crónico que produce la DM. Muchos estudios apoyan que los pacientes diabéticos presentan diferencias significativas en el grosor de su coroides respecto a pacientes sanos.

La coroides es la capa más vascularizada del globo ocular, es una capa dinámica que varía su grosor influenciada por diversos factores, contribuye a la homeostasis y nutrición de la retina siendo fundamental para su correcto funcionamiento.

Varios autores sugirieron que podría existir una interrelación entre la coroides y la retina en cuanto a la fisiopatología de la RD y que cambios en la microvasculatura de la coroides – especialmente en la capa coriocapilar- podrían estar implicados en la susceptibilidad retiniana al daño isquémico. Sin embargo, no se ha podido correlacionar claramente el espesor retiniano y el corioideo dado que la bibliografía acerca de CD es escasa y los resultados son inconsistentes.

Se ha analizado el espesor de la coroides en pacientes diabéticos después del tratamiento de su RD, en los que se han apreciado cambios significativos.

Los cambios coroides en la enfermedad ocular diabética pueden sugerir la contribución de la coroides en la fisiopatología de la RD, en el pronóstico y en la respuesta al tratamiento. Por ello, su estudio podría ser fundamental en el manejo y control terapéutico de los pacientes que la padecen.

El objetivo de este trabajo fue valorar los cambios coroides después de un año de tratamiento en un grupo de pacientes diabéticos tipo 2 (DM-2) tratados con inyecciones intravítreas con ranibizumab (Lucentis®), corticoides o con terapia láser durante el año de seguimiento.

Perseguimos analizar si tras un año de tratamiento los espesores coroides cambian, y así, contribuir a esclarecer el efecto del tratamiento de la RD sobre la coroides, ya que, actualmente, la bibliografía es escasa y el análisis del comportamiento corioideo es un tema de interés creciente por sus posibles aplicaciones clínicas.

## 4. Hipótesis

El espesor coroideo (EC) de pacientes DM-2 disminuye tras un año de tratamiento con inyecciones intravítreas con fármacos anti-VEGF (ranibizumab, Lucentis®), corticoides (Ozurdex®) y/o terapia láser respecto a las mediciones basales obtenidas con SS-OCT.

## 5. Objetivos

### 4.1 Objetivo principal

- Evaluar si, después de un año de tratamiento, existen cambios en el EC a nivel subfoveal, nasal y temporal en un grupo de pacientes con DM-2.

### 4.2 Objetivos secundarios

- Analizar el cambio en el EC en pacientes DM-2 tratados en monoterapia con ranibizumab (Lucentis®).
- Analizar si existen diferencias significativas en la agudeza visual (AV) de los pacientes DM-2 después de un año de tratamiento.
- Valorar la calidad de la adquisición de la línea de 12 mm con el SS-OCT Tritón.

## 6. Introducción

### Diabetes Mellitus, retinopatía diabética y coroidopatía diabética.

#### Concepto

La DM es un conjunto heterogéneo de síndromes caracterizados por un defecto en la producción o en la acción de la insulina que altera el metabolismo hidrocarbonado, proteico y lipídico. Se produce una destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas y el desarrollo de resistencia periférica a la acción de la insulina estableciéndose un estado de hiperglucemia crónico.

La DM 2 es el tipo más frecuente. Supone un 90-95% de los casos, frente al 5-10% de casos de diabetes tipo 1 (DM-1). Se da entre los adultos y en niños obesos, aumentando actualmente su incidencia en este último grupo según la Federación Internacional de Diabetes (FID) <sup>(1)</sup>. Se trata de una enfermedad poligénica con un 100% de concordancia entre gemelos homocigotos con una impronta ambiental importante. La obesidad, la edad y el sedentarismo son factores de riesgo. Estos pacientes presentan resistencia a la acción de la insulina y defectos en su secreción. Su inicio es gradual con sintomatología larvada y frecuentemente complicaciones presentes en el momento del diagnóstico.

#### Criterios diagnósticos

Para el diagnóstico de DM empleamos los valores de referencia de la guía ADA 2017 <sup>(3)</sup>:

<b>Criterios diagnósticos para diabetes ADA 2017</b>
Glucosa en ayuno $\geq 126$ mg/dL (sin ingesta calórica en las 8 horas previas). Confirmar con 2ª determinación si asintomático.
ó
Glucosa plasmática a las 2 horas $\geq 200$ mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba debe ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua. Confirmar con 2ª determinación si asintomático.
ó
Hemoglobina glicosilada (A1C) $\geq 6.5\%$ . Si se acompaña de otro valor patológico no es necesario repetir una 2ª determinación.
ó
Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar $\geq 200$ mg/dL. Sólo es necesaria una determinación.

**TABLA 1- Criterios diagnósticos ADA 2017**

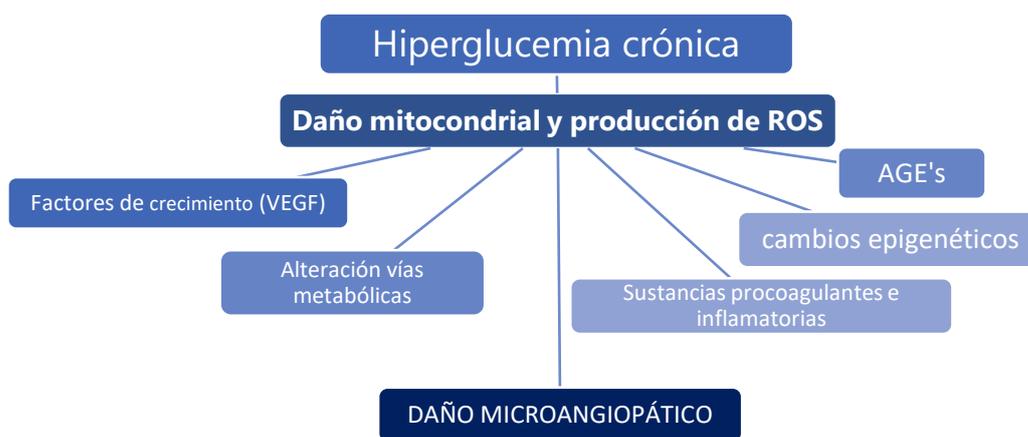
#### Epidemiología

La DM adquiere una gran relevancia clínica si la enmarcamos en su actual y futuro contexto epidemiológico. Según la FID <sup>(1)</sup>, se estimó que la prevalencia mundial de DM en el año 2015 era de 415 millones previéndose que en el 2040 sea de 642 millones. Existe un infra-diagnóstico, ya que uno de cada dos diabéticos no está diagnosticado <sup>(1)</sup>. En España, la prevalencia de DM es del 10,4%,

La prevalencia de las complicaciones crónicas varía en función del tipo de DM, tiempo de evolución y grado de control metabólico, estimándose globalmente: neuropatía, un 25%; RD, un 32%, y nefropatía, un 23% <sup>(4)</sup>.

### Fisiopatología de la diabetes: la causa del daño vascular.

La base de esta patología es el resultado de una interacción genético-ambiental, que provoca una disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas, un déficit de insulina y una resistencia periférica a ésta. Se establece un estado de hiperglucemia crónica que es el responsable del daño vascular.



**IMAGEN 1- Esquema fisiopatología DM.**

La hiperglucemia afecta al metabolismo mitocondrial <sup>(5)</sup>, activando la producción de radicales libres de oxígeno (ROS). Se considera el factor inicial y unificador de la patogénesis molecular de la DM <sup>(6)</sup>. Como consecuencia, se producen otras alteraciones metabólicas como el aumento en la producción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), se altera la glicosilación no mediada por enzimas (AGE's) <sup>(7)</sup>, se induce la síntesis de sustancias proinflamatorias y procoagulantes y se activan vías metabólicas como el sorbitol o polioles. Recientemente, se ha afirmado que la hiperglucemia es capaz de producir cambios epigenéticos en las células afectadas que influyen en la disregulación enzimática de esta patología <sup>(8)</sup>.

Todos estos cambios metabólicos resultantes de la hiperglucemia crónica generan cambios en la microvasculatura y microambiente de los tejidos produciendo las manifestaciones clínicas de la DM.

### Retinopatía diabética: de la microangiopatía a la clínica

La RD supone la manifestación microangiopática de la DM en la retina. Es la principal causa de ceguera en población activa en países desarrollados <sup>(9)</sup>. Los diabéticos tienen 25 veces más riesgo de padecer ceguera que los no diabéticos <sup>(10)</sup>. Se estima que un 34% de los diabéticos tienen algún signo

de RS, un 7,5% retinopatía diabética proliferativa (RDP) y hasta el 10% padece edema macular diabético (EMD) significativo <sup>(9)</sup>. Tiene una relación directamente proporcional con la duración de la enfermedad presentando a los 15 años un 15% de EMS y a los 20 años un 90% algún grado de RD. <sup>(9)</sup>

El factor más importante en su desarrollo es la duración de la enfermedad; el mal control metabólico, la RD severa contralateral, la hipertensión arterial (HTA), el tabaco, obesidad y la dislipemia aceleran su progresión. Por contra, el control metabólico intensivo retrasa su aparición, la enlentece y reduce el edema macular.

## Retinopatía diabética no proliferativa

### a. Pericitos y microaneurismas

Inicialmente se produce una pérdida de pericitos - células que recubren el endotelio y participan en su homeostasis-. Se produce su entrada en apoptosis -intervienen enzimas como la caspasa-8 <sup>(11)</sup>, la bac12, el clima de estrés oxidativo, los AGE's y la activación de la vía de los polioles- y se forman microaneurismas -dilataciones saculares con tendencia al sangrado, más frecuentemente en el polo posterior-. Son el primer signo visible de la RD. Los podemos ver en el fondo de ojo (FO) como pequeños puntos rojos, cercanos a la fovea. En la angiografía con fluoresceína (AGF) podemos verlos como puntos hiperfluorescentes y en las imágenes tardías veremos una hiperfluorescencia difusa por extravasación. El aumento de su número está relacionado con una mayor probabilidad de desarrollar otros cambios microvasculares.

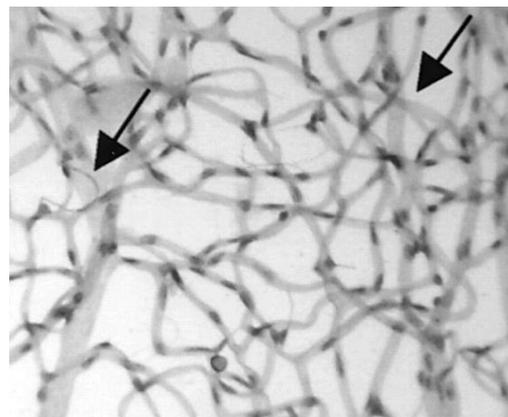
### b. Aumento de la extravasación

También se dañan las uniones estrechas de las células endoteliales que junto con los pericitos forman la barrera hematorretiniana interna (BHRI). La membrana basal se engruesa y se vuelve disfuncionante, aumentando la permeabilidad vascular. Como consecuencia se producen:

- 1) Hemorragias:** Pueden ser intrarretinianas, en los capilares, vistas en el FO como lesiones rojizas redondeadas de pequeño tamaño, "*hemorragias puntiformes*", o darse en las fibras nerviosas de la retina, en las arteriolas, más gruesas y verse como "*hemorragias en llama*".
- 2) Edema:** Se inicia en la plexiforme externa y puede extenderse a todas las capas. Producirá un engrosamiento observable con biomicroscopía en la lámpara de hendidura con una lente de Goldman <sup>(29)</sup> y en la AGF lo veremos como una hiperfluorescencia generalizada.
- 3) Exudados duros:** que son depósitos de material lipoproteico y macrófagos en la capa plexiforme de la retina que vemos en el FO como lesiones amarillentas que forman acúmulos o anillos sobre el polo posterior. En la AGF podemos verlos como regiones hipofluorescentes.



**IMAGEN 2- RDNP. Imagen de paciente a estudio: exudados duros.**



**IMAGEN 3- Pérdida de pericitos. Capilares acelulares.**

### c. Hipoxia

Con el avance de la enfermedad, se produce una pérdida de células endoteliales, trombosis y un fenómeno de leucostasis – adhesión leucocitaria irreversible- ocluyéndose la luz de los vasos creándose zonas de hipoxia grave y áreas isquémicas, que se verán en el FO como exudados blandos o algodinosos, que corresponden a áreas infartadas de la capa de fibras nerviosas de la retina<sup>(12)</sup>. En la AGF las veremos como áreas de hipofluorescencia focal.

Estos cambios isquémicos provocarán anomalías en la microcirculación intrarretiniana (IRMA). Podemos ver venas retinianas con segmentos dilatados, estrechamientos arteriales “en hilo de plata” y oclusiones arteriales. En la AGF veremos áreas de hiperfluorescencia con otras de oclusión vascular.

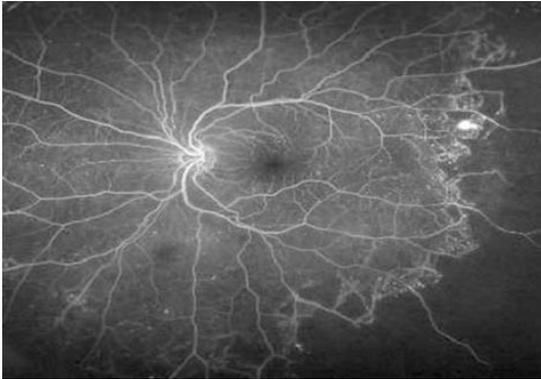
Existe un fenómeno de neurodegeneración que se inicia precozmente y contribuye a los cambios microvasculares mediante la apoptosis de células ganglionares y la activación glial reactiva. Se puede detectar en diabéticos sin alteraciones en el FO con OCT o con el electroretinograma multifocal<sup>(9)</sup>.

## Retinopatía diabética proliferativa

Con la neovascularización retiniana se configura la RDP, en la que veremos neovasos en el FO, que pueden ser cercanos al nervio óptico (NO) – NVP: neovascularización papilar, favorecidos por la ausencia de membrana limitante interna en el NO- o siguiendo los vasos principales – NVE: neovasos en cualquier parte-. Proceso desencadenado por el estímulo hipóxico, en el que debe estar sin perfusión más del 25% de la retina<sup>(12)</sup>, y en el que participan productos de degeneración de la membrana basal, el aumento de precursores de células endoteliales (CD34+ y Ckit+) y factores angiogénicos como el VEGF y bFGF. Resultado de la acción de unos factores locales que son potenciados por el estrés oxidativo y el estado proangiogénico sistémicos<sup>(13)</sup>.

En la AGF se verá una neovascularización en las fases precoces y una hiperfluorescencia en las tardías por la extravasación del contraste.

Los neovasos se desarrollan hacia la cavidad vítrea anclándose al humor vítreo. Su fibrosis puede generar desprendimientos de retina traccionales y hemorragias vítreas por la debilidad de su pared, ocasionando pérdidas bruscas de visión. Si ocluyen el sistema de drenaje del humor acuoso pueden causar glaucoma.



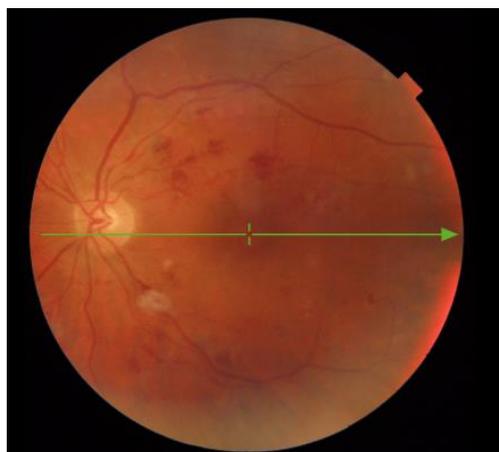
**IMAGEN 4- AGF se aprecian oclusiones vasculares periféricas**



**IMAGEN 5- RFP de paciente a estudio: hemorragias y exudados.**

### Edema macular diabético

El daño en la BHRI -formada por las células endoteliales y sus uniones estrechas- y en la externa (BHRE) -formada por el epitelio pigmentario de la retina (EPR)- produce extravasación del contenido intravascular con un aumento de la presión oncótica al intersticio favoreciendo el EMD. Se suele acompañar de exudados duros retinianos. El EMD es la principal causa de ceguera en pacientes diabéticos.



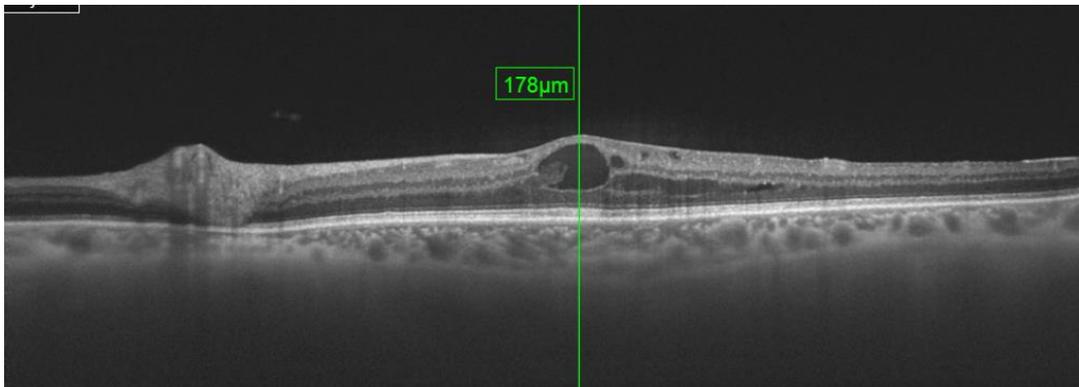
**IMAGEN 6- RFP de paciente a estudio con EMD.**

Para que el edema macular sea significativo debe seguir cualquiera de los siguientes criterios establecidos en el estudio ETDRS <sup>(14)</sup>:

1. Engrosamiento retiniano dentro de 500 micras del centro de la fovea.

2. Exudados duros dentro de 500 micras del centro de la fóvea, siempre que estén asociados a engrosamiento de la retina adyacente.
3. Engrosamiento retiniano mayor a un área de disco en tamaño, parte del cual se encuentre dentro de un diámetro de disco del centro de la fóvea.

Con la OCT se puede observar el aumento de grosor en la mácula de estos pacientes pudiendo medir el edema y sus variaciones.

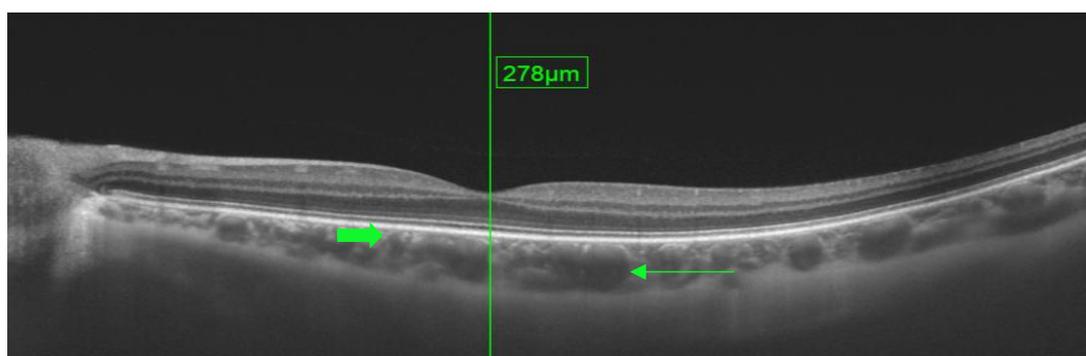


**IMAGEN 7- EDEMA MACULAR analizado con SS-OCT Tritón en paciente a estudio.**

## Coroidopatía diabética

### Coroides

La coroides forma parte de la úvea, capa intermedia del globo ocular, es la capa más vascularizada dentro del ojo, con un alto flujo sanguíneo. Nutre y oxigena al tercio externo de la retina, incluyendo la capa de fotorreceptores y el EPR, siendo fundamental para su correcto funcionamiento y homeostasis. Participa regulando la presión intraocular (PIO) y la termorregulación. Se subdivide en 3 capas vasculares: la capa coriocapilar, la capa coroidea en la que encontramos de vasos medianos (capa Sattler) y la capa coroidea de grandes vasos (capa Haller) <sup>(15)</sup>.



**IMAGEN 8- Línea horizontal de 12 mm con SS-OCT de un individuo a estudio. Podemos observar distintos calibres de los vasos coroides: vasos de pequeño calibre (flecha gruesa) y vasos de mediano y gran calibre (flecha).**

## Cambios en el espesor coroideo

Gracias al desarrollo de los sistemas SS-OCT se ha podido analizar, los cambios en el EC en función de varios factores: la edad disminuye el EC <sup>(16)</sup>, existen variaciones con respecto al peso y altura, pero no con el género <sup>(17)</sup>, los individuos miopes presentan un adelgazamiento coroideo por la elongación axial del ojo y por cada dioptría (D) creciente <sup>(18)</sup>. La hipertrigliceridemia lo aumenta y la HTA lo disminuye <sup>(19)</sup>.

## Corioidopatía diabética

En 1985, *Hidayat et al* <sup>(20)</sup> introdujeron por primera vez el término de CD. Se analizó la coroides de un grupo de diabéticos de larga duración (14 a 23 años de enfermedad) y demostraron con el estudio histológico la existencia de aterosclerosis en arterias coroideas, la existencia de neovascularización coroidea y el estrechamiento de la luz capilar, entre otros hallazgos, sugiriendo por primera vez el papel de la coroides en la patogénesis de la RD.

Actualmente no disponemos de estudios epidemiológicos sobre la CD.

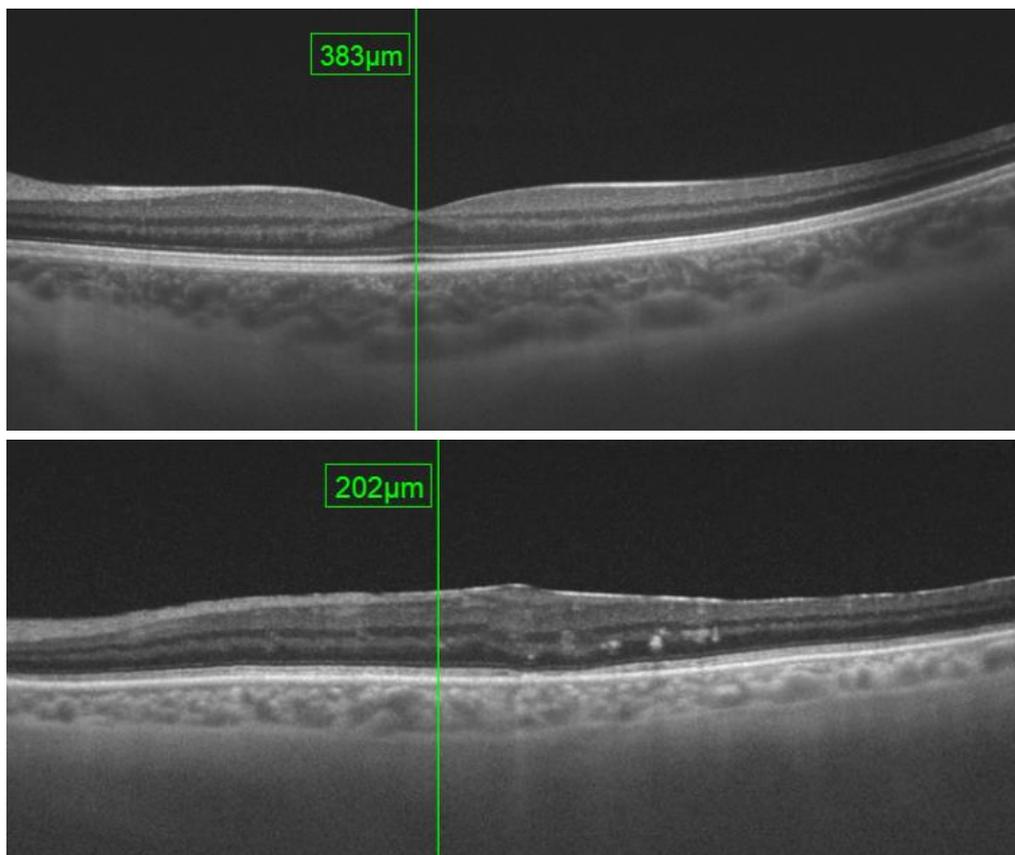
## El daño microangiopático en la coroides

Se ha estudiado los cambios que el estrés oxidativo secundario a la hiperglucemia crónica produce en la coroides, observándose un aumento de los polimorfonucleares directamente proporcional al área isquémica, depósitos en la membrana de Brunch, y fenómenos de neovascularización intra y extra coroidea -predominantemente en el ecuador o periferia-<sup>(21)</sup>. La afectación coroidea podría contribuir a la susceptibilidad de la retina frente a la hipoxia e isquemia <sup>(22)</sup>.

Varios estudios han observado que los pacientes diabéticos presentan un aumento de la tortuosidad de los vasos, dilataciones focales, microaneurismas y áreas no perfundidas conforme más grave es su grado de RD <sup>(23)</sup>.

El VEGF contribuye a la dilatación de los vasos y a aumentar el flujo sanguíneo ocular aumentando la síntesis de óxido nítrico (NO). El resultado es una neovascularización patológica. Es producido por el EPR e inducido por citoquinas inflamatorias producto del estrés oxidativo y la hipoxia generada por la DM. Dada la influencia de la capa coriocapilar en su producción, se ha sugerido que cambios en esta capa pueden influir en el desarrollo y expresión de la RD <sup>(24)</sup>.

Estudios afirman que los aumentos del EC a medida que aumenta la severidad de la RD podrían ser causados por el aumento del VEGF en respuesta al estado de hipoxia generado por la RD <sup>(25)</sup>. Estudios han demostrado que un grupo de pacientes tratados con una combinación de tratamiento con láser y anti-VEGF presentan la coroides más adelgazada que pacientes tratados únicamente con láser. Estos hallazgos sugieren que el VEGF causa el engrosamiento coroideo <sup>(26)</sup>.



**IMAGEN 9- Medición del espesor coroideo CSI (BM-CSI), línea 12 mm SS-OCT. Podemos observar la coroides de un paciente sano (arriba) y un sujeto a estudio con RDP (abajo).**

### **Relación temporal entre la retinopatía diabética y la coroidopatía diabética**

Dentro del estudio de la enfermedad ocular diabética, se ha estudiado la relación temporal entre la RD y la CD. Estudiando la coroides de pacientes diabéticos en estadios más precoces de la enfermedad (RDNP) se ha observado que existe de un relleno selectivo de los capilares coroideos con la angiografía verde indocianina y en estudios realizados con flujometría Doppler, una disminución del flujo vascular a nivel subfoveal en pacientes con RDNP <sup>(27)</sup>. Varios autores han sugerido que podría existir signos de CD antes de establecerse la RDP.

*Yülek et al* <sup>(27)</sup> estudiaron un grupo de pacientes diabéticos sin cambios visibles en su FO para evaluar los cambios coroideos que podrían darse antes del desarrollo del daño retiniano, sin encontrar una correlación con los cambios en el EC y la duración de la RD.

*Vujosevic et al* <sup>(28)</sup> afirman lo contrario, que la RD precede a la CD y que la CD comienza cuando ya se ha desarrollado la RD siendo su curso paralelo a ésta.

La bibliografía es inconsistente y no podemos afirmar si el daño coroideo secundario a la DM precede al daño retiniano, o viceversa.

## Relación del espesor coroideo y la retinopatía diabética.

Actualmente no existe consenso respecto a los cambios coroideos producidos en pacientes DM-2 en relación con la RD y su grado de severidad.

Según *Mehreen Adhi et al*, quienes realizaron su estudio con mediciones con SD-OCT observaron una disminución del espesor subfoveal, la capa media subfoveal y la capa coriocapilar de la coroides secundaria a procesos microvasculares <sup>(15)</sup>.

*Regatieri et al*, han demostrado, empleando un sistema SD-OCT, que el grosor de la coroides se encuentra disminuido significativamente en sujetos diabéticos respecto a pacientes no diabéticos y que su magnitud se correlaciona con la gravedad de la retinopatía. Además, sugieren que puede ser útil para pronosticar el curso de la RD <sup>(29)</sup>. El estudio realizado por *Ünsal et al* apoya esto y especifica que este adelgazamiento es más significativo en aquellos con EMD y con RDP <sup>(23)</sup>. Sin embargo, *Lee et al* <sup>(30)</sup> afirmaron en su estudio que el adelgazamiento coroideo no se agravaba más en pacientes con EMD o RDP. Otros como *McCourt et al* no encontraron relación entre RD y EC. <sup>(31)</sup>

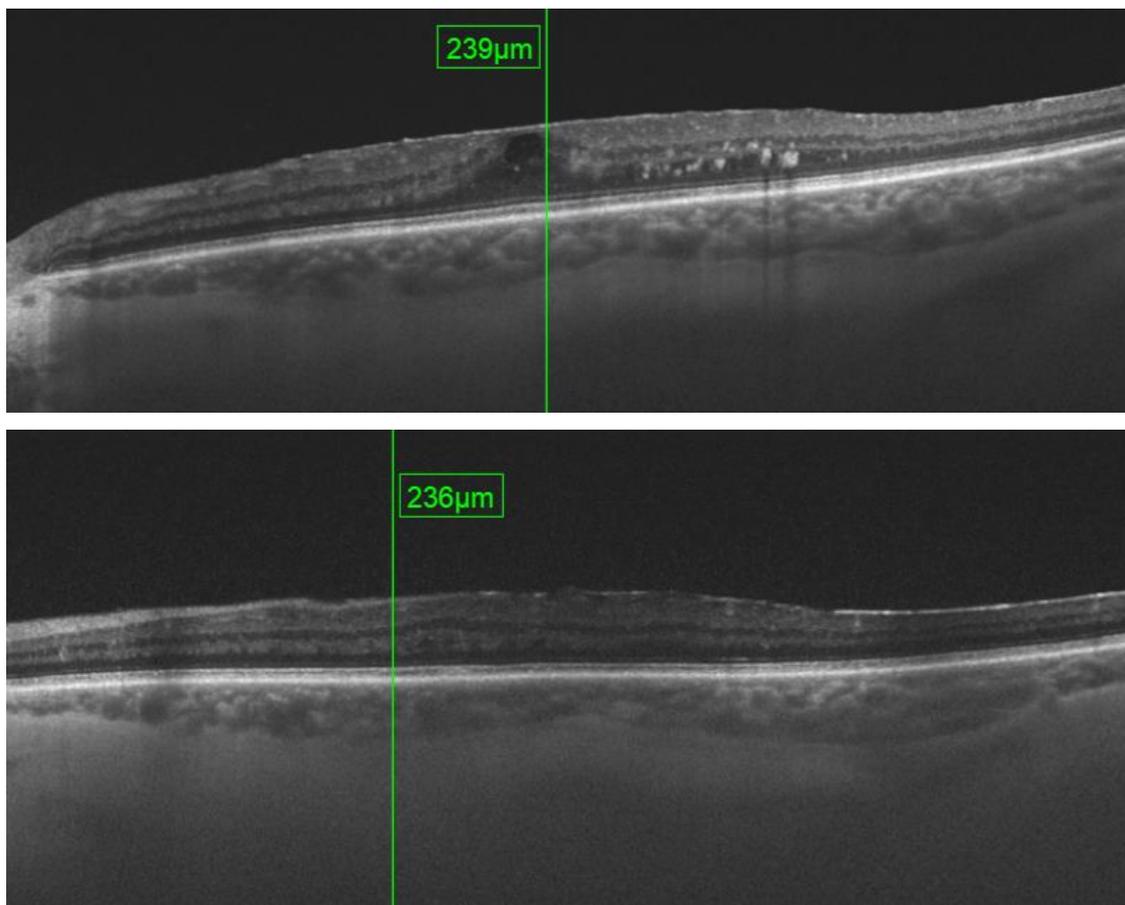
Los estudios realizados por *Sng et al* <sup>(32)</sup> o *Lattanzio et al* <sup>(33)</sup> afirman lo contrario, que el EC en pacientes diabéticos es mayor que en no diabéticos. *Ohara et al* <sup>(25)</sup> afirmó que el EC era más grueso en los casos de RDP moderada/grave que en los casos leve/moderados. Recientemente, *Tavares et al* <sup>(34)</sup> han afirmado que existe un engrosamiento en la coroides de pacientes diabéticos sin RD respecto a sujetos sanos y que la funcionalidad de esta capa presenta diferencias entre grupos.

Esta disparidad en los resultados podría ser debida a que los cambios coroideos pueden darse de manera focal y no generalizada, además de poder existir limitaciones en el sistema OCT empleado <sup>(27)</sup>. Una mejora de la tecnología podría mejorar las mediciones y con ello, obtener resultados más homogéneos.

### El efecto del tratamiento para la retinopatía diabética en el espesor coroideo

Se ha analizado el EC en pacientes después de haber recibido tratamiento para su RD en los que se han encontrado diferencias significativas, lo que apoya la hipótesis de una posible participación de la coroides en la fisiopatología de la RD, en la predicción de la respuesta al tratamiento y en una posible contribución a un mejor control terapéutico de esta patología.

Varios estudios han confirmado cómo el estricto control glucémico mejora la RD de los pacientes <sup>(35)</sup>. La terapia láser produce una regresión en la neovascularización coroidea <sup>(25)</sup>. Los pacientes diabéticos tratados con fármacos anti-VEGF han demostrado diferencias de su EC correlacionándose el efecto de los mismos con una disminución de su espesor y con una mejora de la AV <sup>(36)</sup>. Por ello, es de gran interés el estudio del comportamiento coroideo ante los mismos y sus repercusiones. La medición del EC de pacientes diabéticos podría jugar un importante papel en el control de la respuesta clínica de la RD.



**IMAGEN 10- Medición del espesor coroidal CSI (BM-CSI) de paciente a estudio. Podemos apreciar el grosor coroidal antes del inicio del periodo de seguimiento (arriba) y el grosor medido al año del mismo (abajo) y la desaparición del EMD.**

### Diagnóstico de la retinopatía diabética. OCT.

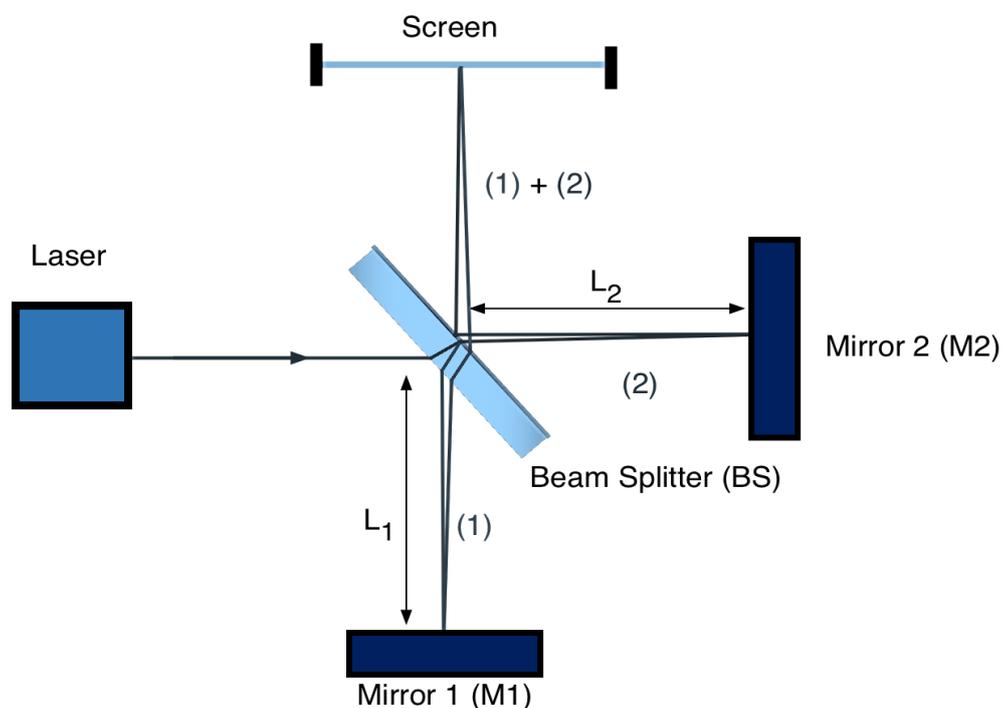
Para el diagnóstico de los signos de las patologías oftalmológicas derivadas del efecto de la DM partiremos de una correcta y completa anamnesis en la que no debemos olvidar la valoración de los factores de riesgo que puedan influir en la evolución o desarrollo de complicaciones, como el embarazo, la HTA o la dislipemia. También deberemos realizar una valoración de la AV, exploración del polo anterior con la lámpara de hendidura y medir la PIO con el tonómetro.

Posteriormente tras la instilación de un midriático para dilatar la pupila -tropicamida, midriático de acción corta (4-8h)- exploraremos el FO, donde veremos lo signos anteriormente comentados: microaneurismas, exudados duros, exudados blandos, neovascularización...

- **AGF:** La fluoresceína circulará por la sangre del paciente y a nivel ocular se distribuirá por los vasos de la retina y la coroides. Podemos analizar el estado de los vasos oculares y del EPR (BHRI y BHRE). Podremos observar: una hipo-, hiper- fluorescencia o su acúmulo en función de la situación clínica.

- **Angiografía con verde indocianina:** Similar a la AGF con la diferencia de que la indocianina se une a las proteínas en un 98% no atravesando los vasos de la coriocapilar y siendo muy útil en el estudio de la vascularización coroidea.
- **OCT<sup>(37)</sup>:** La OCT es una herramienta de alta resolución, rápida y carente de riesgos. Es una herramienta fundamental para el estudio de retina y coroides ya que se pueden obtener reconstrucciones tridimensionales, mapas de grosor retiniana, cortes de 12 mm, etc. Es el actual método diagnóstico y seguimiento de múltiples patologías, como la RD o la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

Consiste en la obtención de imágenes bidimensionales por el principio de interferometría de Michelson, utiliza luz de baja coherencia y analiza el haz infrarrojo en varias capas de la retina pudiendo medir e interpretar distancias intraoculares. Análogo al funcionamiento de la ecografía por ultrasonidos.

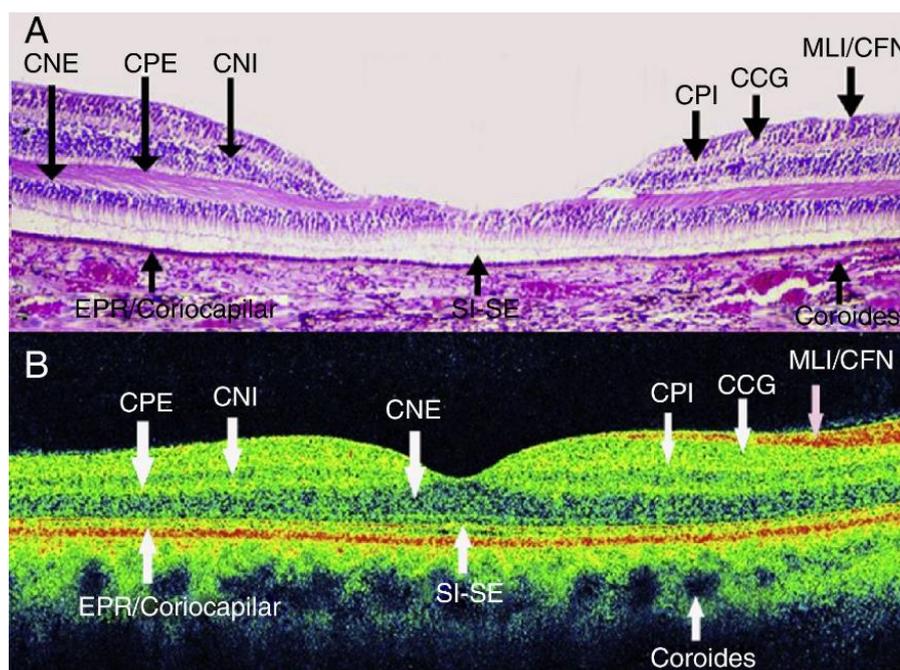


**IMAGEN 11- Interferómetro de Michaelson**

Está formado por: una fuente de luz, un divisor de haces, un espejo de referencia y un detector. La fuente de luz es un láser diodo que envía un haz lumínico de banda ancha infrarrojo que incidirá sobre el divisor de haces generando un haz que llega a la retina y otro que se refleja en el espejo de referencia. El rayo que llegará a la retina sufrirá una reflexión parcial. Estos haces reflejados se recombinarán generándose una imagen axial (A-scan). El registro repetido de varias imágenes A-scan contiguas y alineadas nos permiten obtener una imagen bidimensional de la retina, lo que conocemos como corte histológico (imágenes en B-scan). Si combinamos distintas imágenes bidimensionales obtendremos imágenes en tres dimensiones.

Los sistemas en el procesamiento de las imágenes son:

- **Dominio temporal. Time Domain OCT:** Crea una imagen de una sección de la retina según el tiempo que tarda en reflejarse la onda, u intensidad y dispersión. Similar a los ultrasonidos.
- **Dominio frecuencias. Dominio espectral. Spectral Domain OCT:** Es el método actualmente más empleado. Analiza el espectro de la interferencia entre la luz reflejada y el espejo estacionario. Se obtienen las interferencias para diferentes longitudes de onda a la vez y la luz que se emite en el interferómetro se estudia con el espectrómetro. Se gestiona toda la información a la vez mediante la transformada de Fourier (algoritmo matemático) para finalmente digitalizar una imagen. Sin mover el brazo de referencia se obtiene la profundidad de forma inmediata ganando mucha más velocidad. Tiene una mejor resolución porque usa el ancho de banda espectral por completo, lo que le confiere una mejor resolución axial. Con esta técnica que gana profundidad, conocida como *Enhanced depth imaging* (EDI), podemos analizar el espesor de la coroides y el edema macular subclínico.
- **Split Spectrum OCT:** sistema que mejora la visualización de la coroides ya que nos permite hacer una angiografía con el procesador SSADA – Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography Algorithm-. Conseguimos eliminar la señal ruido que se produce por la señal axial de alta resolución. Nos da una imagen de la microcirculación retiniana y coroidea. <sup>(49)</sup>



**IMAGEN 12- SD-OCT dónde podemos analizar las diferentes capas de la retina. Ojo de individuo sano. Equivalencias con corte histológico.** CCG: capa de células ganglionares; CNE: capa nuclear externa; CNI: capa nuclear interna; CPE: capa plexiforme externa; CPI: capa plexiforme interna; EPR: epitelio pigmentario de la retina; MLI/CFN: membrana limitante interna/capa de fibras nerviosas; SI-SE: segmentos externos/segmentos internos de los fotorreceptores (capa mioide, elipsoide y segmentos externos)

## Tratamiento retinopatía diabética

Todo paciente diabético debe someterse a un cribado de RD al inicio del diagnóstico según las recomendaciones ADA 2017. Si no existen signos de RD y el paciente mantiene un correcto control glucémico se debe hacer un fondo de ojo cada 2-3 años. <sup>(3)</sup>

El tratamiento del paciente con RD exige que exista un estricto control glucémico, del peso, de la tensión arterial y la dislipemia ya que se ha demostrado que el control glucémico intensivo y el tratamiento combinado de la dislipemia reducen la progresión de la RD <sup>(38)</sup>.

En la RDNP se recomienda el control de los factores de riesgo y control periódico oftalmológico según su gravedad. La RDP y el EMD requieren tratamiento precoz.

## Tratamiento retinopatía diabética

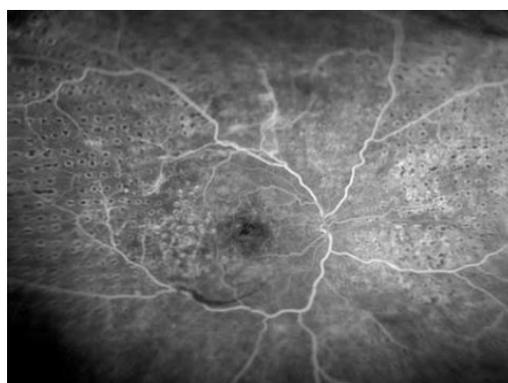
La panfotocoagulación (PFC) con láser Argón se indica en pacientes con RD proliferativa (RDP) de alto riesgo, y algunos casos de RD no proliferativa (RDNP) severa ya que disminuye un 50% el riesgo de pérdida visual severa. Se debe asociar tratamiento con fármacos anti-VEGF intravítreos como el ranibizumab.

La PFC láser se basa en realizar pequeñas quemaduras separadas, respetando el área macular desde la zona temporal a la periferia. Consiguen reducir la neovascularización facilitando además el transporte de nutrientes y reduciendo la síntesis de anti-VEGF <sup>(39)</sup>.

Sus complicaciones son: la quemadura accidental de la mácula o fovea, el empeoramiento del EMD, hemorragia, defectos del campo visual, miopía transitoria...



**IMAGEN 13- FO de un paciente a estudio en el que se aprecia el efecto de tratamiento con PFC.**



**IMAGEN 14- AGF vemos los efectos de la fotocoagulación y la regresión de neovasos**

Los fármacos antiangiogénicos (anti-VEGF) antagonizan el efecto de factores de crecimiento del endotelio vascular y disminuyen la angiogénesis a nivel ocular. Mejoran la AV <sup>(40)</sup>, en peores niveles de AV basal el más efectivo es el aflibercept <sup>(41)</sup>. Contamos con:

- Bevacizumab: anticuerpo monoclonal dirigido directamente contra el VEGF. Es un fármaco fuera de indicación.
- Ranibizumab: fragmento Fab del anticuerpo anti-VEGF que actúa contra el VEGF-A.
- Aflibercept: proteína de fusión que bloquea los efectos del VEGF inhibiendo los factores de crecimiento placentario (PLGF-1 y 2).

### Tratamiento edema macular diabético

El *gold estándar* es el empleo de fármacos anti-VEGF. Pudiéndose emplear el ranibizumab y aflibercept. Se pueden combinar con inyecciones intravítreas de corticoides. Diferenciamos:

- **Edema macular focal o multifocal:**

- Láser focal dirigido mediante AGF si no hay afectación central.
- Si hay afectación central se empleará anti-VEGF intravítreos.
- Podemos emplear cirugía si hay tracción vitreoretiniana.

- **Edema macular difuso:**

- Primera elección: anti-VEGF.
- Si no hay respuesta o existen edemas maculares significativos podemos emplear corticoides intravítreos de liberación prolongada, Ozurdex®. Se trata de un implante de dexametasona. Han demostrado regular a la baja el nivel de VEGF, la degradación de la barrera hematoretiniana (BHR) y tener posibles propiedades antiangiogénicas<sup>(39)</sup> además de frenar el proceso inflamatorio presente en la fisiopatología de esta enfermedad<sup>(42)</sup>.

### Cirugía vítreo retiniana:

Otra opción en el tratamiento es el empleo de cirugía si existe hemovítreo persistente, desprendimiento de retina traccional, fibrosis intensa...

## 7. Material y métodos

### Aspectos éticos

Se han seguido las pautas establecidas por la Declaración de Helsinki respecto a investigaciones en materia biomédica para el diseño del estudio. Respetando el principio de autonomía de los pacientes, se les informó debidamente y se contó con su participación voluntaria. Se recogió sus datos preservando el derecho a la intimidad y confidencialidad del paciente de manera que ninguno de los participantes pudiera ser identificado. El diseño del estudio fue aprobado por el comité ético de investigaciones clínicas de Aragón (CEICA).

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio analítico, observacional, longitudinal y prospectivo. La recogida de datos se realizó desde el 3 de abril de 2017 al 17 de abril de 2017.

### Grupos de pacientes

Se analizó una muestra constituida por un grupo de pacientes DM-2:

Todos ellos fueron diagnosticados según los criterios de la American Diabetes Association (ADA): HbA1c  $\geq 6,5\%$ , glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl o glucemia tras sobrecarga oral de glucosa con 75 g  $\geq 200$  mg/dl, confirmados en 2 ocasiones, o glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl con clínica cardinal y autoinmunidad negativa (Anticuerpo anti-GAD).

Se realizó una selección de los mismos de forma prospectiva desde las consultas de mácula de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Se dividió la muestra en 5 subgrupos en función de la gravedad de su RD basándonos en los criterios de la ETDRS: diabéticos sin RD, diabéticos con RDNP leve, diabéticos con RDNP moderada, diabéticos con RDNP severa, diabéticos con RDP.

Los pacientes incluidos cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión presentes en la siguiente tabla:

#### Criterios de inclusión

- 1) Edad mayor de 18 años.
- 2) Equivalente esférico de  $\leq 6$  D y/o un cilindro  $\leq 2$  D.
- 3) Eutiroidismo.

### Criterios de exclusión

- 1) Opacidad de medios ópticos que pudieran interferir en la calidad de la OCT (relación señal/ruido < 70/100).
- 2) Tratamiento con fármacos potencialmente tóxicos para la retina y/o el NO.
- 3) Enfermedades oculares que alteren la anatomía retiniana (oclusiones venosas, maculopatías, cicatrices, glaucoma, tracción vitreomacular etc.).
- 4) Enfermedades inflamatorias o infección activa o reciente (ocular y/o sistémica).
- 5) Tratamiento sistémico con glucocorticoides, inmunosupresores o terapias biológicas.
- 6) Raza diferente a la caucásica.
- 7) Embarazo o puerperio.

### Protocolo de exploración y recogida de datos

En un grupo de pacientes DM-2 se tomó como variable principal las mediciones del EC obtenidas con el sistema SS-OCT Tritón línea 12 mm a niveles foveal, nasal y temporal – 11 mediciones a nivel foveal, y a nasal y temporal cada 500  $\mu\text{m}$  hasta las 2500  $\mu\text{m}$ -.

Como variables secundarias se analizaron: los cambios en la AV (al mes 4 y al mes 12 del inicio del periodo de seguimiento) y la calidad de las exploraciones obtenidas con el sistema SS-OCT Tritón.

Los datos obtenidos se recogieron en una base de datos codificada empleando el software Excel (Microsoft, EEUU).

El proceso de exploración y recogida de datos incluye los siguientes pasos:

#### 1. Recogida de datos basados en la historia clínica.

Se recogieron de forma retrospectiva datos procedentes de la historia clínica referentes a: la edad, sexo, fecha de nacimiento, ojo a estudio, grado de RD según ETDRS, AV a los 4 meses del inicio del periodo de seguimiento, número y tipo de tratamientos que se realizaron, tiempo transcurrido y mediciones del grosor coroideo correspondientes al inicio del periodo de seguimiento – a nivel foveal y a nasal y temporal de ésta cada 500  $\mu\text{m}$  hasta las 2500  $\mu\text{m}$ -.

#### 2. Recogida de datos en la exploración.

##### 2.1 Exploración oftalmológica:

Se realizó una exploración oftalmológica en la que se obtuvo una medida de la AV al mes 12 con corrección con agujero estenopeico y un FO en el que se valoró la existencia de alteraciones en vítreo, retina y NO.

##### 2.2 Exploración coroidea con SS-OCT Triton

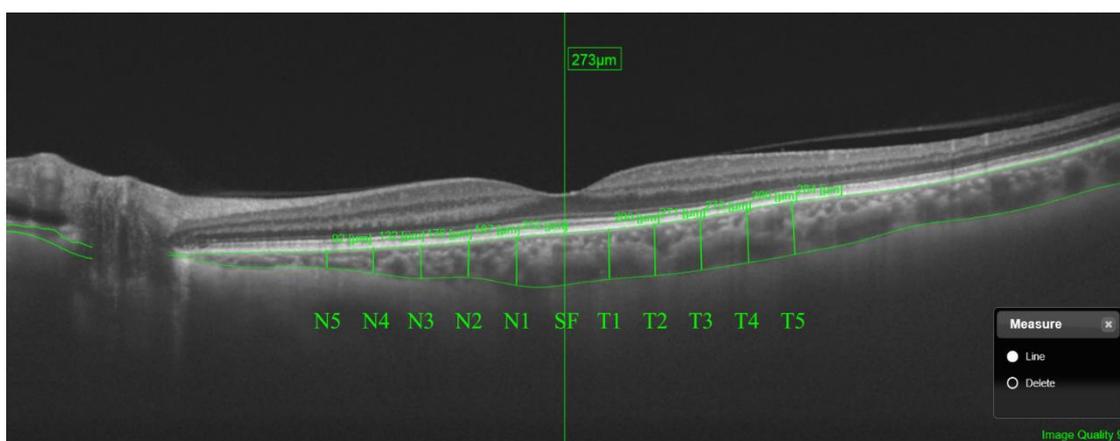
Las medidas del EC se realizaron con SS-OCT Topcon 3D DRI OCT Triton (plus), Japón; descartando exploraciones con una calidad inferior a 70/100.

La realización de las tomografías fue en el mismo horario en todos los pacientes: entre las 4:00 P.M. y las 7:00 P.M. Se obtuvo una línea horizontal de 12 mm en el centro de la fovea de los

19 ojos incluidos en el estudio. Una vez obtenida la imagen y comprobada su calidad, se segmentó automáticamente la coroides desde el borde externo de la línea hiperreflectiva del EPR hasta el borde interno de la esclera.

Se tomaron mediciones del EC en 11 posiciones, medidas manualmente con el siguiente calibre:

- Coroides subfoveal: 1 medida
- Coroides nasal: 5 medidas a intervalos de 500  $\mu\text{m}$  (en total 2500  $\mu\text{m}$  de longitud).
- Coroides temporal: 5 medidas a intervalos de 500  $\mu\text{m}$  (en total 2500  $\mu\text{m}$  de longitud).



**IMAGEN 15- Segmentación automática de la coroides por el software del SS-OCT Topcon 3D DRI OCT Triton (plus). Medidas del espesor coroideo.**

## Revisión bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica principal en Medline con Pubmed bajo los términos "*diabetic choroidopathy*" en la que se encontraron 40 resultados de artículos publicados desde 1976 al 2017.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre patología ocular diabética que comenzó el 20 de diciembre de 2016 y que finalizó el 3 de mayo de 2017 en Medline con Pubmed empleado los siguientes términos: *choroidal thickness*, *diabetic retinopathy*, *choroidal retinopathy*, *OCT*, *choroides*, *choroidal imaging*, *fluorescein angiography*, *ranibizumab*, *anti-VEGF choroidal changes*, *choroidal thickness after a year of treatment*.

Los criterios de búsqueda empleados incluyen: "10 years previous", "humans", "free full text", "abstract", "clinical trial", "review".

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (versión 22; IBM Corporation, Somers, NY, Estados Unidos) y MedCalc.

Para el análisis estadístico descriptivo se emplearon el valor mínimo, valor máximo, la media y la desviación estándar (DE). También se valoró la forma de la distribución con los coeficientes de curtosis y asimetría de Fisher.

Una vez comprobado el ajuste a la normalidad de las variables, se compararon las variables "AV", "calidad de las observaciones" y "espesores coroides" con el test no paramétrico para datos apareados W Wilconxon. El nivel de significación se fijó en  $p \leq 0,05$ .

## 8. Resultados

### Estadística descriptiva

En el estudio se incluyeron 19 ojos de 13 pacientes. La edad media de los sujetos fue  $66,89 \pm 3,87$  años (53-82 años). Respecto a la distribución por sexos, de los 13 pacientes incluidos, 7 fueron mujeres (53'84%) y 6 hombres (46'16%). En cuanto a la lateralidad de los ojos estudiados, incluimos 12 ojos izquierdos (63,15%) y 7 ojos derechos (36,84%).

Al inicio del seguimiento, los pacientes fueron diagnosticados según la clasificación ETDRS. De los 19 pacientes, 1 de ellos fue diagnosticado de RDNP leve (5,26%), 8 de los sujetos fueron diagnosticados de RDNP moderada (42,10%), 6 de ellos padecían RDNP severa (31,57%) y 4 de ellos RDP (21,05%).

#### Distribución por sexos

■ Hombres ■ Mujeres

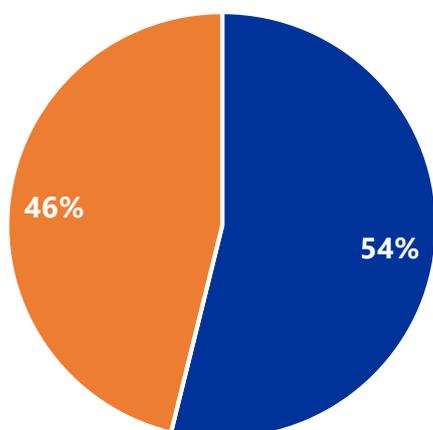


FIGURA 1- Representación gráfica sexos.

#### Clasificación ETDRS

■ RDNP leve ■ RDNP moderada  
■ RDNP severa ■ RDP

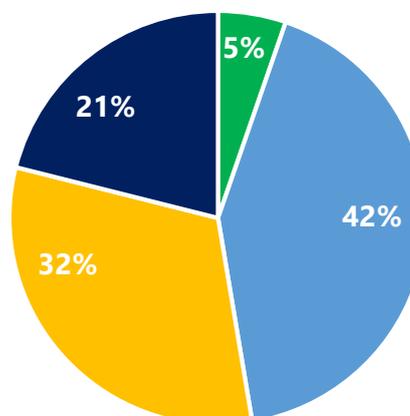
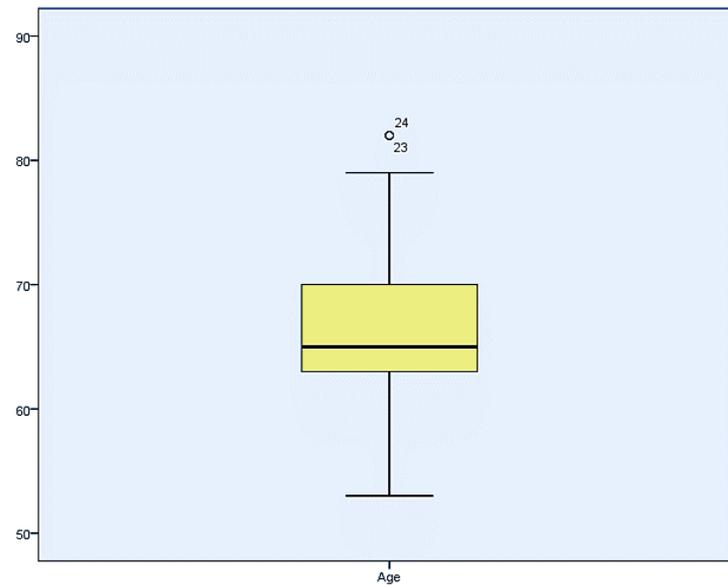


FIGURA 2- Representación gráfica RD según ETDRS.

Los valores medios y la DE para las variables a estudio "edad", "AV" y "PIO basal" son:

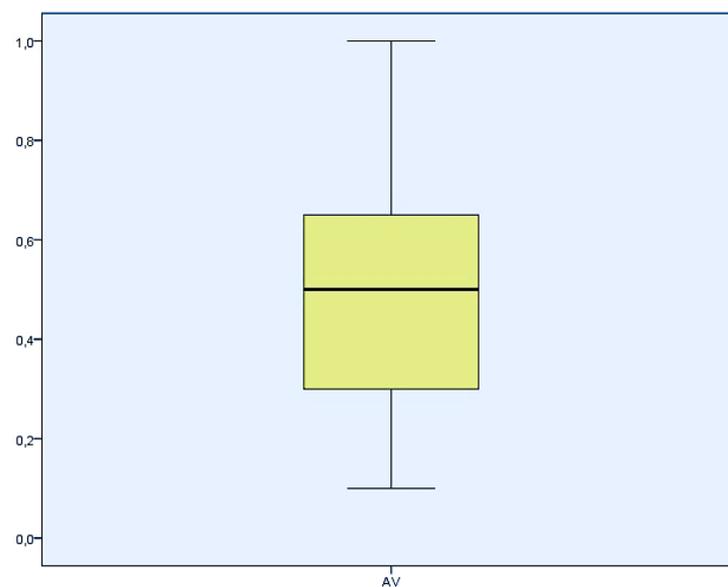
Análisis estadístico descriptivo							
	Media		Intervalo de confianza para la media al 95%		D.E.	Mínimo	Máximo
	Estadístico	Error típico	Límite superior	Límite inferior			
<b>Edad</b>	66,89	1,846	70,77	63,02	8,04	53	82
<b>AV</b>	0,50	0,06	0,63	0,37	0,27	0,10	1,00
<b>PIO basal</b>	17,63	0,613	18,92	16,34	2,67	13	24

TABLA 2- Estadística descriptiva: AV, edad, PIO.



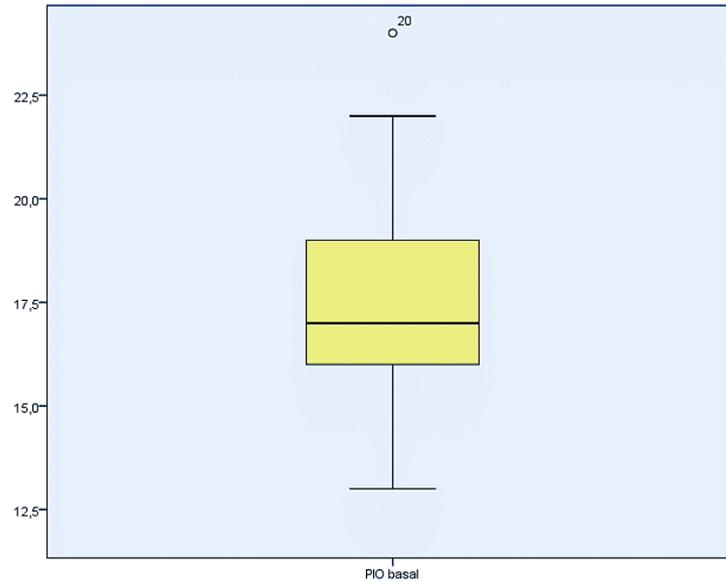
**FIGURA 3- Representación gráfica variable EDAD.**

La forma de la distribución de la variable edad corresponde a una curva asimétrica positiva (Fisher o  $g_1=0,372$ ) y leptocúrtica (coeficiente de curtosis de Fisher o  $g_2=0,224$ ) cumpliendo criterios de distribución normal ( $g_1 \pm 0,5$  y  $g_2 \pm 0,5$ ).



**FIGURA 4- Representación gráfica variable AV**

La forma de la distribución de la variable AV corresponde a una curva asimétrica positiva ( $g_1=0,667$ ) y platicúrtica ( $g_2=-0,287$ ) no cumpliendo criterios de distribución normal ( $g_1 > 0,5$ ).

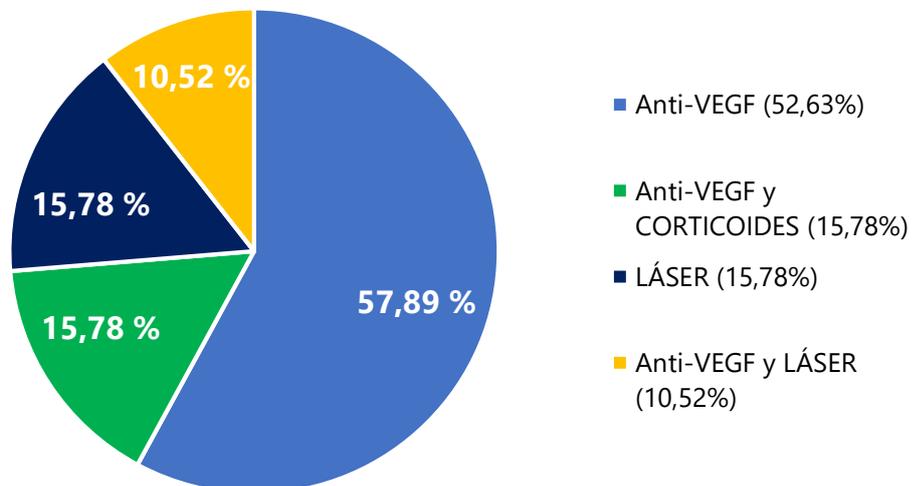


**FIGURA 5- Representación gráfica variable PIO basal**

La forma de la distribución de la variable PIO basal corresponde a una curva asimétrica positiva ( $g_1=0,667$ ) y leptocúrtica ( $g_2=0,666$ ) no cumpliendo criterios de distribución normal ( $g_1>0,5$  y  $g_2>0,5$ ).

Respecto a los tratamientos aplicados durante el año de seguimiento, de los 19 ojos estudiados, 11 ojos recibieron únicamente tratamiento con ranibizumab (Lucentis®) (52,63%), 3 ojos recibieron tratamiento con ranibizumab (Lucentis®) y corticoides intravítreos (Ozurdex®) (15,78%), 2 ojos fueron tratados con ranibizumab (Lucentis®) y láser (10,52%) y 3 ojos fueron tratados sólo con láser (15,78%). El número medio de inyecciones de ranibizumab (Lucentis®) fue de  $4,92 \pm 2,86$ .

### Tratamiento aplicado durante el año de seguimiento



**FIGURA 6- Distribución de los tratamientos de los pacientes durante el periodo a estudio.**

Se analizó los valores de 11 mediciones coroideas realizadas con el sistema SS-OCT Tritón a nivel foveal, y a nasal y temporal cada 500  $\mu\text{m}$  hasta las 2500  $\mu\text{m}$ . En la siguiente tabla se representan los valores obtenidos al inicio y al final del año de seguimiento en cada uno de los puntos en los que realizaron las mediciones. También podemos valorar otras variables secundarias como la AV al cuarto mes "AV 4 m" y al mes 12 "AV 12 mes" y la calidad de la imagen "Quality":

<b>Valores de medición coroidea basal y al final del periodo de seguimiento</b>					
	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>AV</b>	19	0,50	0,27	0,10	1,00
<b>AV 4 m</b>	17	0,44	0,22	0,16	1,00
<b>Quality</b>	18	92,22	5,46	79	98
<b>Fóvea</b>	18	217,17	56,40	113	304
<b>N 500<math>\mu\text{m}</math></b>	18	209,50	48,54	102	270
<b>N 1000<math>\mu\text{m}</math></b>	18	204,44	50,74	89	283
<b>N 1500<math>\mu\text{m}</math></b>	18	192,39	56,93	79	304
<b>N 2000<math>\mu\text{m}</math></b>	18	173,89	58,46	71	304
<b>N 2500<math>\mu\text{m}</math></b>	18	147,56	50,81	66	275
<b>T 500<math>\mu\text{m}</math></b>	18	216,89	54,44	128	354
<b>T 1000<math>\mu\text{m}</math></b>	18	213,28	61,38	121	337
<b>T 1500<math>\mu\text{m}</math></b>	18	202,28	61,29	113	315
<b>T 2000<math>\mu\text{m}</math></b>	18	192,39	49,28	113	273
<b>T 2500<math>\mu\text{m}</math></b>	18	182,61	41,89	115	254
<b>AV 12 mes</b>	19	0,47	0,18	0,05	0,70
<b>Quality</b>	19	90,79	5,79	78	97
<b>Fóvea 1 año</b>	19	217,79	51,53	123	296
<b>N 500<math>\mu\text{m}</math> 1 año</b>	19	212,16	51,87	94	317
<b>N 1000<math>\mu\text{m}</math> 1 año</b>	19	198,63	56,22	87	349
<b>N 1500<math>\mu\text{m}</math> 1 año</b>	19	182,21	65,90	58	328
<b>N 2000<math>\mu\text{m}</math> 1 año</b>	19	159,74	71,40	44	315
<b>N 2500<math>\mu\text{m}</math> 1 año</b>	19	138,63	64,54	39	291
<b>T 500<math>\mu\text{m}</math> 1 año</b>	19	210,37	61,17	110	336
<b>T 1000<math>\mu\text{m}</math> 1 año</b>	19	196,58	67,85	68	359
<b>T 1500<math>\mu\text{m}</math> 1 año</b>	19	183,53	65,50	95	351
<b>T 2000<math>\mu\text{m}</math> 1 año</b>	19	182,21	58,98	71	343
<b>T 2500<math>\mu\text{m}</math> 1 año</b>	19	176,84	56,48	105	330

**TABLA 3- Análisis de espesores coroideos.**

## Estadística Analítica

Para el análisis estadístico de las variables a estudio empleamos el test no paramétrico para datos apareados Wilcoxon. Para poder encontrar significación estadística requerimos que  $p \leq 0,05$ . Pudiendo rechazar la hipótesis nula (no diferencias respecto a nivel basal entre ambas mediciones) y pudiendo aceptar la hipótesis alternativa (existen diferencias significativas en las mediciones a un año respecto del nivel basal).

### ▪ **Agudeza visual y calidad de las exploraciones**

Respecto a la AV, no encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a la situación basal y a los 4 meses ( $p=0,401$ ) y respecto a los 12 meses ( $p=0,815$ ). Tampoco se encontraron cambios significativos entre la AV a los 4 meses y a los 12 meses ( $p=0,340$ ).

La calidad de las observaciones "Quality" no mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,315$ ).

Estadísticos de contraste: AV y calidad <sup>a</sup>				
	AV 4 m - AV	AV 12 mes - AV	AV 12 mes - AV 4 m	Quality – Quality
<b>Z</b>	-0,84 <sup>b</sup>	-0,23 <sup>b</sup>	-0,95 <sup>c</sup>	-1,00 <sup>b</sup>
<b>P</b>	0,401	0,815	0,340	0,315

a. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, b. Basado en los rangos positivos, c. basado en los rangos negativos

**TABLA 4- Contraste de hipótesis AV y calidad**

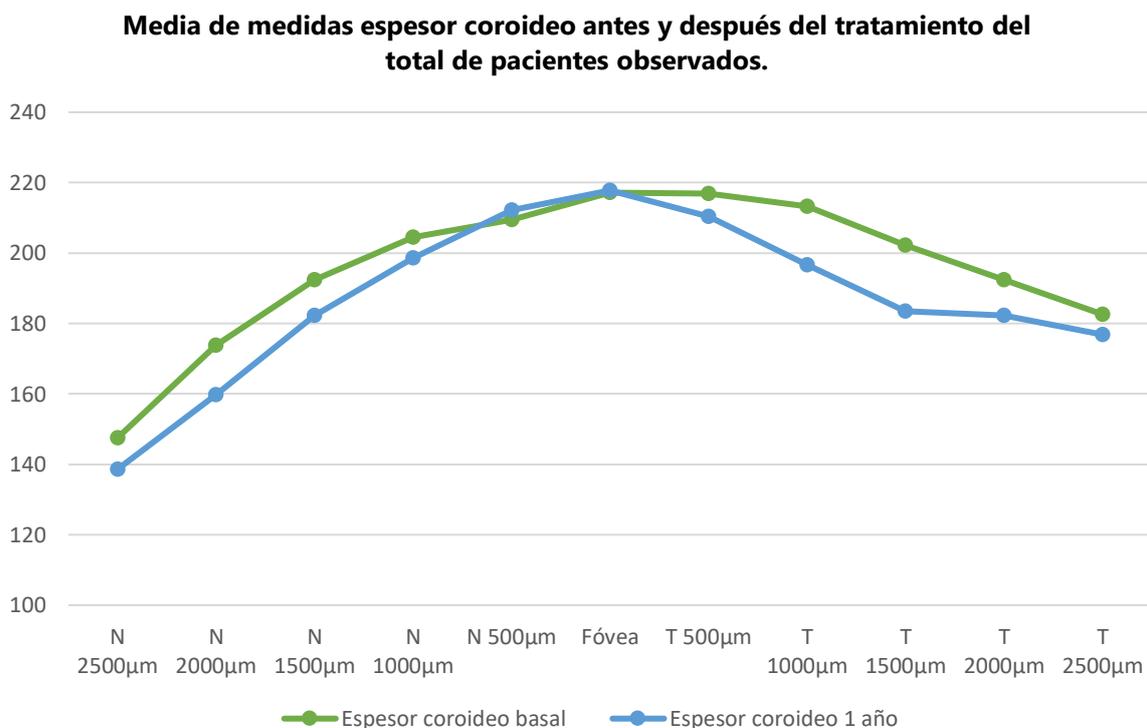
### ▪ **Espesores coroideos**

Se analizaron los EC de los pacientes a nivel basal y al año de seguimiento hallándose diferencias estadísticamente significativas en las mediciones N 1500 $\mu\text{m}$  ( $p= 0,043$ ), N 2000 $\mu\text{m}$  ( $p=0,031$ ), T 1000 $\mu\text{m}$  ( $p=0,008$ ) y T 1500 $\mu\text{m}$  ( $p=0,07$ ). En dichos puntos los pacientes presentaron una disminución significativa del EC respecto al nivel basal.

Estadísticos de contraste: Mediciones coroideas <sup>a</sup>						
	MEDIA INICIO	D.E. INICIO	MEDIA 1 AÑO	D.E. 1 AÑO	Z	P
Fóvea	217,17	56,40	217,79	51,53	-1,11b	0,266
N 500µm	209,50	48,54	212,16	51,87	-0,32b	0,744
N 1000µm	204,44	50,74	198,63	56,22	-1,11c	0,266
N 1500µm	192,39	56,93	182,21	65,90	-2,02b	0,043
N 2000µm	173,89	58,46	159,74	71,40	-2,15b	0,031
N 2500µm	147,56	50,81	138,63	64,54	-1,87b	0,061
T 500µm	216,89	54,44	210,37	61,17	-1,91c	0,055
T 1000µm	213,28	61,38	196,58	67,85	-2,65b	0,008
T 1500µm	202,28	61,29	183,53	65,50	-2,70b	0,007
T 2000µm	192,39	49,28	182,21	58,98	-1,83b	0,067
T 2500µm	182,61	41,89	176,84	56,48	-1,41c	0,157

a. Prueba de los rangos con signo de Wilconxon, b. Basado en los rangos positivos, c. basado en los rangos negativos  
\* Nivel de significación  $\alpha$  de 0,05

**TABLA 5- Comparativa espesor corioideo después de un año de tratamiento**



**FIGURA 7- Representación gráfica de las medias de espesores corioideos medidos mediante SS-OCT antes y después del año de tratamiento**

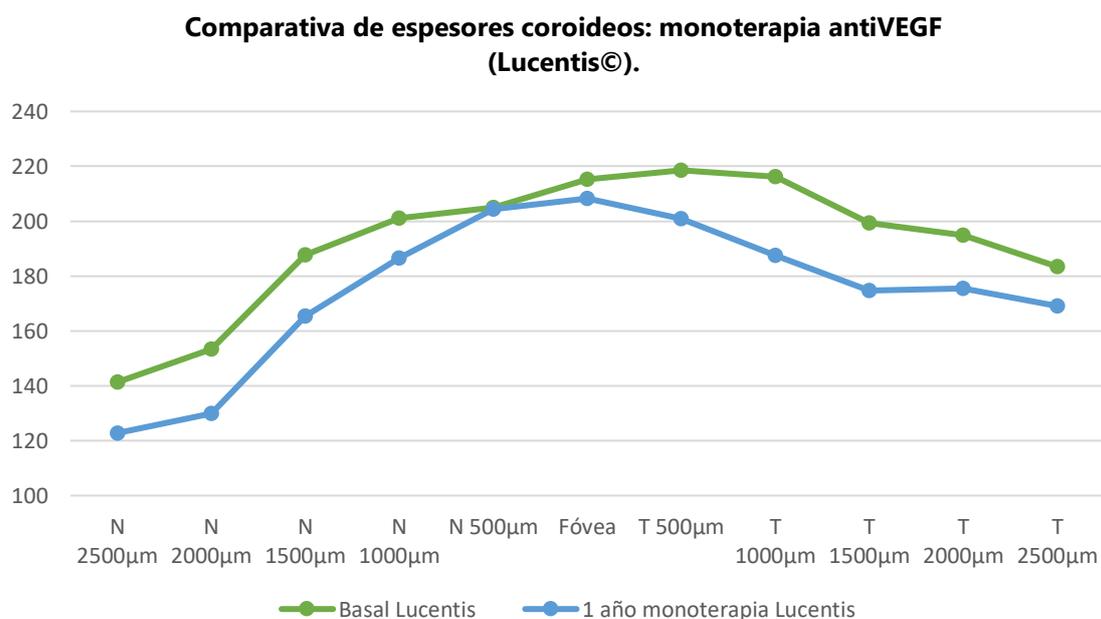
Se estudió el cambio en el EC en pacientes tratados en monoterapia con ranibizumab (Lucentis®) encontrándose diferencias estadísticamente significativas al año de tratamiento, en los puntos N 1500µm (P=0,03), N 2000µm (P=0,01), N 2500µm (P=0,03) y T 1000µm (P=0,02). El grosor en estos puntos fue significativamente menor después del tratamiento en monoterapia con Lucentis®.

Estadísticos de contraste: Mediciones coroides pacientes en monoterapia con Lucentis® <sup>a</sup>						
	n	MEDIA INICIO	D.E. INICIO	MEDIA 1 AÑO	D.E. 1 AÑO	P
Fóvea	11	215,27	51,54	208,27	51,32	0,32
N 500µm	11	205	52,48	204,45	57,11	0,76
N 1000µm	11	201	62,41	186,63	53,09	0,42
N 1500µm	11	187,63	67,38	165,36	61,89	0,03
N 2000µm	11	153,45	85,08	130	78,30	0,01
N 2500µm	11	141,36	61,50	122,81	57,03	0,03
T 500µm	11	218,54	58,57	200,90	48,91	0,12
T 1000µm	11	216,27	67,90	187,45	43,92	0,02
T 1500µm	11	199,27	60,18	174,74	41,55	0,18
T 2000µm	11	194,81	45,30	175,54	31,30	0,24
T 2500µm	11	183,45	42,30	169,09	34,47	0,42

a. Prueba de los rangos con signo de Wilconxon, b. Basado en los rangos positivos, c. basado en los rangos negativos.

\* Nivel de significación  $\alpha$  de 0,05

**TABLA 6- Comparativa de espesores coroides en pacientes tratados en monoterapia con Lucentis®**



**FIGURA 8- Representación gráfica de las medias de espesores coroides medidos mediante SS-OCT en pacientes tratados en monoterapia con Lucentis®.**

## 9. Discusión

Gracias al desarrollo tecnológico de los tomógrafos de coherencia óptica: SD-OCT con EDI y SS-OCT, disponemos de una herramienta fundamental para el estudio del EC en el contexto de la enfermedad ocular diabética. A pesar de que ha sido muy estudiada, actualmente los cambios que ésta produce sobre la coroides son escasos. La búsqueda bibliográfica realizada empleando PubMed.gov bajo los términos "*diabetic choroidopathy*" aportó 40 resultados desde 1976 al 2017.

### Análisis de procedimientos

De los 13 pacientes incluidos en el estudio, 7 fueron mujeres (53'84%) y 6 hombres (46'16%). Las diferencias entre sexos no deben afectar a la validez de sus resultados según estudios previos<sup>(17, 27)</sup>. Sin embargo, sí se ha relacionado un adelgazamiento corioideo directamente proporcional a la edad en varios estudios<sup>(43, 44, 45)</sup>. Se encontró que el EC subfoveal disminuye en 2,98  $\mu\text{m}$  por año, en promedio, afectándose especialmente la capa coriocapilar de Sattler. Entre los sujetos analizados no existen diferencias respecto a la edad, estando comprendida en nuestro estudio entre 65 y 82 años.

El EC sufre variaciones a lo largo del día con un pico máximo por la mañana y descenso progresivo. Según *Tan et al.*<sup>(46)</sup>, la diferencia media entre los valores más gruesos y más delgados era de  $33,7 \pm 21,5 \mu\text{m}$ , con un rango de 3 a 67  $\mu\text{m}$ . Dependiendo esta variación de la medición basal del grosor corioideo de cada paciente, la edad, longitud axial y presión sistólica. En nuestro estudio realizamos todas las mediciones corioideas entre las 4:00 PM y las 7:00 PM para evitar variaciones horarias entre las mediciones realizadas a los sujetos.

*Tan et al.* afirman que existe una disminución del EC en relación con la longitud axial, por ello empleamos como criterios de inclusión un equivalente esférico  $\leq 6 \text{ D}$  y/o un cilindro  $\leq 2 \text{ D}$  dada la relación entre la disminución del grosor de la coroides y la longitud axial del globo ocular.

Según lo expuesto en varios estudios, los individuos miopes presentan un adelgazamiento corioideo por la elongación axial del ojo y por cada D creciente<sup>(18)</sup>. *Read et al.*<sup>(47)</sup> afirmó que existía un adelgazamiento corioideo en niños miopes en comparación con niños no miopes siendo este valor mayor de lo que se podría esperar por el adelgazamiento coroidal pasivo por la elongación axial.

Se han analizado otros factores, como la hipertrigliceridemia, que aumentaría el grosor corioideo o la HTA, que lo disminuiría<sup>(19)</sup>. Sus mecanismos no son conocidos. La edad de los pacientes incluidos en el estudio hace muy difícil encontrar sujetos sin estos factores y que cumplan los criterios de inclusión del mismo dada la alta prevalencia de estas patologías por lo que no se han valorado como criterio de exclusión.

La calidad de las exploraciones con el SS-OCT Tritón superó 70/100 en el 100% de las observaciones. La mayor parte de los estudios hasta ahora realizados, miden el EC con SD-OCT por lo que sería conveniente analizar las diferencias en las mediciones entre SD-OCT y SS-OCT. No hubo errores en la segmentación automática.

Los pacientes estudiados se caracterizan por tener unas características concretas y cumplir con unos criterios de inclusión estrictos que han dificultado el aumento del tamaño muestral. Los resultados no son extrapolables a la población general sino a un grupo de sujetos con características clínicas semejantes.

Se evaluó un grupo de pacientes caucásicos de avanzada edad, entre 65 y 82 años, y sin ojos con miopía magna. No se incluyeron embarazadas, pacientes que no fueran eutiroideos o que padecieran enfermedades o recibieran tratamientos que pudieran influir en el grado de inflamación sistémica.

### Evaluación de espesores coroideos después del tratamiento

La hipótesis inicial fue que el EC de pacientes DM-2 disminuye tras un año de tratamiento con inyecciones intravítreas con anti-VEGF, corticoides y/o terapia láser respecto a las mediciones basales medidas con SS-OCT. Nuestro razonamiento fue el siguiente: la DM induce hipoxia y ésta, la producción de VEGF, responsable de la neovascularización y de un posible engrosamiento de la coroides, por tanto, ésta aumentará de grosor. Si aplicamos tratamiento, el EC se reduciría.

En nuestro estudio, durante el año de seguimiento, de los 19 ojos estudiados, 10 ojos recibieron únicamente tratamiento con ranibizumab (Lucentis®), 3 ojos fueron tratados con ranibizumab (Lucentis®) y corticoides intravítreos (Ozurdex®), 2 ojos recibieron ranibizumab (Lucentis®) y fototerapia y 3 ojos fueron tratados solo con fototerapia. Analizando el valor de las mediciones coroideas antes y después del tratamiento, obtuvimos una disminución del EC estadísticamente significativa en varios puntos: N 1500µm (p= 0,043), N 2000µm (p=0,031), T 1000µm (p=0,008) y T 1500µm (p=0,07). No hallamos cambios en el EC central. Pudiendo sugerir que el tratamiento de la RD ha disminuido el EC, fundamentalmente en las zonas más alejadas de la fovea.

La actual bibliografía apoya la hipótesis de que la coroides sufre cambios en su espesor en respuesta al tratamiento de la RD.

Varios estudios han demostrado como el control estricto de la glucemia favorece el manejo de la enfermedad ocular diabética. *Kase et al* <sup>(35)</sup> demostraron que el EC se reducía significativamente en presencia de RDNP leve o moderada en un grupo de DM sin tratamiento ( $175 \pm 42 \mu\text{m}$ ), sugiriendo que un estado continuo de hiperglucemia por tratamiento deficiente para la DM puede facilitar el daño vascular en la coroides en la fase temprana de DR <sup>(35)</sup>.

La terapia láser también ha influido en el EC de los pacientes diabéticos. *Ohara et al* <sup>(25)</sup> estudiaron el EC en un grupo de diabéticos después de tratamiento con fotocoagulación después de 6 meses de tratamiento medido con SS-OCT, afirmando que el EC central (antes de PFC:  $268.6 \pm 104.5 \mu\text{m}$ ) disminuía significativamente después de la fototerapia, manteniéndose el efecto al menos 6 meses después ( $248.1 \pm 101.8 \mu\text{m}$ ,  $P < 0.0001$ ).

Un estudio a 12 semanas de seguimiento sugirió que la fototerapia reducía la permeabilidad vascular coroidea y atrofiaba los vasos de esta capa ocular <sup>(44)</sup>. Por el contrario, *Adhi et al* <sup>(48)</sup> no encontraron diferencias significativas a corto plazo en el tratamiento del EMD con fotocoagulación local.

El desarrollo de los fármacos anti-VEGF ha supuesto un gran avance en el estudio y tratamiento de la RD. Estudios afirman que existe un aumento del EC directamente proporcional a la severidad de la RD causado por el aumento del VEGF en respuesta al estado de hipoxia generado por la RD <sup>(25)</sup>. Los estudios más recientes señalan a la capa coriocapilar y a la vascular de vasos de mediano calibre como las capas más susceptibles de reducción con el tratamiento.

*Lains et al* <sup>(26)</sup> han demostrado que un grupo de 50 ojos tratados con una combinación de tratamiento con láser y anti-VEGF presentaban un EC central más adelgazado que en pacientes tratados únicamente con láser. Encontrando correlación entre el número de inyecciones y el adelgazamiento coroideo.

*Nourinia et al* <sup>(36)</sup> estudiaron un grupo de sujetos diabéticos con EMD, cuyo EC basal era de ( $265 \pm 79 \mu\text{m}$ ), en los que después de 6 meses de tratamiento intravítreo con bevacizumab se redujo ( $232 \pm 82 \mu\text{m}$ ) y mejoró la AV (de 20/60 a 40/60). El adelgazamiento coroideo de estos pacientes fue proporcional a la reducción del EMD y a la mejora de la AV.

*Rayess et al* <sup>(49)</sup> estudiaron como respondieron un grupo de pacientes diabéticos con EMD y afirmaron que su grosor subfoveal después de 3 meses de tratamiento con anti-VEGF disminuía. Además, afirmaba que aquellos con un nivel basal más delgado de EC respondían mejor al tratamiento. *Rayess* enfatiza en el posible papel que puede jugar los cambios coroideos en la predicción de la RD.

Sin embargo, *Sonoda et al* <sup>(50)</sup> en un estudio en el que analizó los cambios coroideos después del tratamiento con acetónido de triamcinolona y bevacizumab, afirmó que los cambios patológicos coroideos de la RD se deberían a factores sensibles a los esteroides en vez de a anti-VEGF.

En nuestro estudio analizamos a un grupo de pacientes DM-2 que recibieron tratamiento en monoterapia con ranibizumab, (Lucentis®), en los que encontramos diferencias estadísticamente significativas en el cambio del EC a nivel N  $1500\mu\text{m}$  ( $P=0,03$ ), N  $2000\mu\text{m}$  ( $P=0,01$ ), N  $2500\mu\text{m}$  ( $P=0,03$ ) y T  $1000\mu\text{m}$  ( $P=0,02$ ). En dichos puntos, el EC experimentó una disminución tras un año de monoterapia con ranibizumab. No se encontraron diferencias significativas en el EC a nivel central.

El tratamiento de la RD ha demostrado mejorar la AV de los pacientes.

*Nourina et al* <sup>(36)</sup> demostró que el tratamiento con bevacizumab mejoró la AV de un grupo de pacientes con EMD. Según un estudio publicado en *The New England Journal of Medicine* <sup>(41)</sup>: El aflibercept intravítreo, el bevacizumab o el ranibizumab mejoraron la visión en los ojos con EMD aunque la magnitud de la mejora dependió de la AV basal. Al final del segundo año de tratamiento, no encontraron diferencias significativas entre pacientes tratados con ranibizumab o aflibercept.

En nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas respecto a la AV de los pacientes al año de recibir tratamiento. Entre las razones para explicar este hallazgo, está el tamaño muestral pequeño, que la AV tomada en la consulta no sigue unos criterios estrictos de refracción como el ETDRS, y que posiblemente haya otros factores, como la catarata, que influyan en los resultados visibles.

A pesar de las inconsistencias en la bibliografía sobre la relación de la RD y los cambios coroideos, los estudios existentes nos podrían permitir presuponer que la coroides juega un papel relevante en la enfermedad ocular diabética. Aunque actualmente la bibliografía es escasa, podemos afirmar que el tratamiento de la RD produce cambios en la coroides. Algunos estudios sugieren que estos cambios pueden ser un indicador de control de la progresión de la RD.

La coroides es una capa dinámica, sujeta a variaciones en su grosor debido a múltiples factores, lo que hace que su estudio y análisis sea complejo, por lo que son necesarios más estudios para llegar a conclusiones sólidas. Su estudio nos permitiría mejorar el manejo terapéutico de estos pacientes, elegir el tratamiento más efectivo, con menos reacciones adversas y con una optimización en el coste-beneficio.

Los hallazgos de nuestro estudio apoyan la hipótesis de que el tratamiento de la RD produce una disminución del EC después de un año de tratamiento. No encontramos cambios significativos en el EC coroideo, pero sí a nivel periférico.

El EC podría ser una medición empleada para la evaluación de la respuesta clínica al tratamiento de los pacientes diabéticos con RD.

Actualmente en la bibliografía no existen estudios que comparen el EC de pacientes DM-2 después de un año de tratamiento, por lo que son necesarios más estudios para esclarecer el efecto de los tratamientos sobre la coroides – especialmente a un mayor largo plazo- y poder comprender mejor su papel en la patogénesis de la enfermedad ocular diabética.

## 10. Limitaciones del estudio

El presente estudio contó con las siguientes limitaciones:

- El tamaño muestral no ha podido ser mayor ya que los criterios de inclusión y exclusión han sido muy estrictos.
- Los resultados cuentan con gran validez interna pero menor validez externa para la población general debido a los estrictos criterios de inclusión.

## 11. Notas

No existen conflictos de intereses que declarar.

## 12. Conclusiones

Las conclusiones derivadas del estudio son:

1. El EC de un grupo de pacientes DM-2 tras un año de tratamiento disminuyó respecto al nivel basal.
2. El EC de un grupo de pacientes DM-2 después de un año de tratamiento en monoterapia con anti-VEGF (Lucentis®) disminuyó respecto al nivel basal.
3. No se han observado diferencias significativas en la AV después de un año de tratamiento.
4. La calidad de SS-OCT Tritón fue mayor de 70/100 en el 100% de las exploraciones.

## 13. Referencias bibliográficas

### Citas bibliográficas

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 7th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. <http://www.diabetesatlas.org>
2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64.
3. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2017*. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S11–S24
4. Goday A. [Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications]. *Rev Esp Cardiol*. 2002 Jun;55(6):657-70.
5. Tang X, Luo YX, Chen HZ, Liu DP. Mitochondria, endothelial cell function, and vascular diseases. *Front Physiol*. 2014 May 6;5:175.
6. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010 Oct 29;107(9):1058-70.
7. Yamagishi S, Matsui T, Ueda S, Nakamura K, Imaizumi T. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular disease (CVD) in diabetes. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2007 Jul;5(3):236-40.
8. Mochizuki K, Hariya N, Honma K, Goda T. Relationship between epigenetic regulation, dietary habits, and the Developmental Origins of Health and Disease theory. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2017 Feb 7.
9. Lynch SK, Abramoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res*. 2017 Apr 27. pii: S0042-6989(17)30048-2.
10. Longo, Fauci, Kasper et al. *Harrison Principios de Medicina interna*. 18º ed. España: Mc Graw Hill; 2012. P2981-2989.
11. Beltramo E, Arroba AI, Mazzeo A, Valverde AM, Porta M. Imbalance between pro-apoptotic and pro-survival factors in human retinal pericytes in diabetic-like conditions. *Acta Ophthalmol*. 2017 Jan 27.
12. Kanski JJ, Bowling B. *Oftalmología clínica*. 7ª ed. España: Elsevier; 2012. p536-546.
13. Regal, M. L. L., Otero, L. H. G., Otero, Z. A. G., de Armas García, J. O., Hurtado, A. U., & Caña, G. R. (2013). Etiopatogenia de la microangiopatía diabética. Consideraciones bioquímicas y moleculares. *Revista Finlay*, 3(4), 241-254.
14. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):766-85.
15. Adhi M, Brewer E, Waheed NK, Duker JS. Analysis of Morphological Features and Vascular Layers of Choroid in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(10):1267-1274. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.4321.

16. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009 May;147(5):811-5.
17. Bidaut-Garnier M, Schwartz C, Puyraveau M, Montard M, Delbosc B, Saleh M. Choroidal thickness measurement in children using optical coherence tomography. *Retina*. 2014 Apr;34(4):768-74.
18. Fujiwara A, Shiragami C, Shirakata Y, Manabe S, Izumibata S, Shiraga F. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography of subfoveal choroidal thickness in normal Japanese eyes. *Jpn J Ophthalmol*. 2012 May;56(3):230-5.
19. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372(13):1193-203.
20. Hidayat AA, Fine BS. Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. *Ophthalmology*. 1985 Apr;92(4):512-22.
21. Luty GA. Effects of Diabetes on the Eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(14):ORSF81-ORSF87.
22. Bearn MA Jr, Han Y, Schneck ME, Adams AJ. Retinal function in normal and diabetic eyes mapped with the slow flash multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:296-304
23. Ünsal E, Eltutar K, Zirtiloğlu S, Dinçer N, Özdoğan Erkul S, Güngel H. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2014;8:637-642.
24. Ferrara D, Waheed NK, Duker JS. Investigating the choriocapillaris and choroidal vasculature with new optical coherence tomography technologies. *Prog Retin Eye Res*. 2016 May;52:130-55.
25. Ohara Z, Tabuchi H, Nakakura S, Yoshizumi Y, Sumino H, Maeda Y, Kiuchi Y. Changes in choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2017 Feb 13.
26. Lains I, Figueira J, Santos AR, Baltar A, Costa M, Nunes S, Farinha C, Pinto R, Henriques J, Silva R. Choroidal thickness in diabetic retinopathy: the influence of antiangiogenic therapy. *Retina*. 2014 Jun;34(6):1199-207.
27. Yülek F, Uğurlu N, Önal ED, Kocamiş Sİ, Çağıl N, Ersoy R, Çakır B. Choroidal changes and duration of diabetes. *Semin Ophthalmol*. 2014 Mar;29(2):80-4.
28. Vujosevic, S., Pilotto, E., Martini, F., Reditu, A., & Midena, E. (2011). Diabetic Choroidopathy: A Spectral Domain OCT Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(14), 1279-1279.
29. Regatieri cv, branchini I, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2012;32(3):563-568.
30. Lee HK, Lim JW, Shin MC. Comparison of Choroidal Thickness in Patients with Diabetes by Spectral-domain Optical Coherence Tomography. *Korean Journal of Ophthalmology: KJO*. 2013;27(6):433-439.
31. McCourt EA, Cadena BC, Barnett CJ, et al. Measurement of subfoveal choroidal thickness using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41:28-33.
32. Sng CCA, Cheung CY, Man RE, et al. Influence of diabetes on macular thickness measured using optical coherence tomography: the Singapore Indian Eye Study. *Eye*. 2012;26(5):690-698.

- 33.** Lattanzio R, Brancato R, Pierro L, Bandello F, Iaccher B, Fiore T et al. Macular thickness measured by optical coherence tomography in diabetic patients. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12: 482–487.
- 34.** Tavares Ferreira J, Vicente A, Proença R, Santos BO, Cunha JP, Alves M, Papoila AL, Abegão Pinto L. Choroidal thickness in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Retina*. 2017 Mar 3.
- 35.** Kase S, Endo H, Yokoi M, Kotani M, Katsuta S, Takahashi M, Kase M. Choroidal thickness in diabetic retinopathy in relation to long-term systemic treatments for diabetes mellitus. *Eur J Ophthalmol*. 2016 Mar-Apr;26(2):158-62.
- 36.** Nourinia R, Ahmadi H, Nekoei E, Malekifar P, Tofighi Z. Changes in central choroidal thickness after treatment of diabetic macular edema with intravitreal bevacizumab correlation with central macular thickness and best-corrected visual acuity. *Retina*. 2017 Apr 19.
- 37.** González, J. M. S. (2015). Tomografía de coherencia óptica.: Técnicas avanzadas en aplicaciones clínicas de la fisiología ocular. *Gaceta de Optometría y óptica oftálmica*, (500), 64-71.
- 38.** ACCORD Study Group, & ACCORD Eye Study Group. (2010). Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2010(363), 233-244.
- 39.** Park, Y. G., & Roh, Y. J. (2015). New Diagnostic and therapeutic approaches for preventing the progression of diabetic retinopathy. *Journal of diabetes research*, 2016.
- 40.** Massin, P., Bandello, F., Garweg, J. G., Hansen, L. L., Harding, S. P., Larsen, M., ... & Weichselberger, A. (2010). Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study). *Diabetes care*, 33(11), 2399-2405.
- 41.** Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. (2015). Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*, 2015(372), 1193-1203.
- 42.** de Escalona-Rojas, J. M., Quereda-Castañeda, A., & García-García, O. (2016). Actualización de la retinopatía diabética para médicos de atención primaria: hacia una mejora de la medicina telemática. *SEMERGEN-Medicina de Familia*, 42(3), 172-176.
- 43.** Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2009 Nov-Dec;29(10):1469-73.
- 44.** Shields, C. L., Perez, B., Materin, M. A., Mehta, S., & Shields, J. A. (2007). Optical coherence tomography of choroidal osteoma in 22 cases: evidence for photoreceptor atrophy over the decalcified portion of the tumor. *Ophthalmology*, 114(12), e53-e58.
- 45.** Wakatsuki, Y., Shinojima, A., Kawamura, A., & Yuzawa, M. (2015). Correlation of aging and segmental choroidal thickness measurement using swept source optical coherence tomography in healthy eyes. *PloS one*, 10(12), e0144156.
- 46.** Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jan 25;53(1):261-6.
- 47.** Read SA, Collins MJ, Vincent SJ, Alonso-Caneiro D. Choroidal thickness in myopic and nonmyopic children assessed with enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Nov 15;54(12):7578-86.

- 48.** Adhi, M., Alwassia, A. A., & Duker, J. S. (2013). Analysis of choroidal thickness in eyes treated with focal laser photocoagulation using SD-OCT. *Canadian Journal of Ophthalmology/Journal Canadien d'Ophtalmologie*, 48(6), 535-538.
- 49.** Rayess N, Rahimy E, Ying GS, Bagheri N, Ho AC, Regillo CD, Vander JF, Hsu J. Baseline choroidal thickness as a predictor for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2015 Jan;159(1):85-91.e1-3.
- 50.** Sonoda S, Sakamoto T, Yamashite T, et al. Effect of intravitreal triamcinolone acetonide or bevacizumab on choroidal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 3979- 85.

## Imágenes y tablas

**IMAGEN 3-** Tomada de: Hammes, H. P., Lin, J., Renner, et al. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2002, 51(10), 3107-3112.

**IMAGEN 4-** Tomada de: Gómez-Resca, M., & Corcóstegui, B. Angiografía fluoresceínica en la retinopatía diabética. *Annals d'Oftalmología* 2014;22(5):97-105

**IMAGEN 11-** Tomada de: González, J. M. S. (2015). Tomografía de coherencia óptica.: Técnicas avanzadas en aplicaciones clínicas de la fisiología ocular. *Gaceta de Optometría y óptica oftálmica*, (500), 64-71.

**IMAGEN 12-** Tomada de: Lasave, A. F. (2016). Interpretación actual de la tomografía de coherencia óptica en el polo posterior. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 91(1), 3-9.

**IMAGEN 14-** Tomada de: Gómez-Resca, M., & Corcóstegui, B. Angiografía fluoresceínica en la retinopatía diabética. *Annals d'Oftalmología* 2014;22(5):97-105

El resto de imágenes empleadas en este trabajo fueron obtenidas de las exploraciones realizadas a los sujetos a estudio.

**TABLA 1- 7** Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017;40 (Suppl. 1)