



Trabajo Fin de Grado

Relación estructura y función en diabéticos tipo I sin retinopatía: correlación entre hallazgos microperimétricos y tomografía de coherencia óptica

Autora:

Judit Otero Rodríguez

Directoras:

Elvira Orduna Hospital

M^a Isabel Pinilla Lozano

Grado en Óptica y Optometría

Facultad de Ciencias

2019

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	1
1. INTRODUCCIÓN:	2
1.1. COMPLICACIONES DE LA DM	3
1.2. LA RETINA Y LA COROIDES	6
1.3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	7
1.3.1. Tomografía de coherencia óptica de barrido o Swept-Source (SS-OCT)	7
1.3.2. Microperimetría	8
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:	9
2.1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	9
2.2. OBJETIVOS	9
3. MÉTODOS Y MATERIALES:	9
3.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA:	9
3.2. SELECCIÓN DEL GRUPO CONTROL:	10
3.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO: (ANEXO 1)	10
3.4. CLÍNICA Y PROTOCOLO EXPLORATORIO:	10
3.5. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	11
4. RESULTADOS:	15
5. DISCUSIÓN:	19
6. CONCLUSIÓN:	21
Bibliografía:	22
ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO	25

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AGF – Angiografía fluoresceínica	CT – Central temporal
AV – Agudeza visual	D – Dioptrias
BCEA – Bivariate contour ellipse área	DMAE – Degeneración macular asociada a la edad
BM – Bruch membrane	DM – Diabetes Mellitus
C – Central	DM1 – Diabetes Mellitus tipo 1
CCG – Capa de células ganglionares	DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2
CFNR – Capa de fibras nerviosas de la retina	DLS – Diferencia de sensibilidad luminosa
C global – Central global	DRI – “Deep Range Image”
CI – Central inferior	DS – Desviación estándar
CNE – Capa nuclear externa	EDI SD-OCT – Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral modo “Enhance Deep Imaging”
CN – Central nasal	E.E. – Equivalente esférico
CNI – Capa nuclear interna	EPR – Epitelio pigmentario retiniano
CPE – Capa plexiforme externa	ETDRS – Early treatment diabetic retinopathy study
CPI – Capa plexiforme interna	PIO – Presión intraocular
CS – Central superior	PRL – Preferred retinal locus
GCL – Ganglion cell layer	RD – Retinopatía Diabética
HbA1c – Hemoglobina A1c	RDNP – Retinopatía diabética no proliferativa
IE – Inferior externo	RDP – Retinopatía diabética proliferativa
II – Inferior interno	RFNL – Retinal nerve fiber layer
ILM – Inner limiting membrane	SC – Sensibilidad al contraste
IPL – Inner plexiform layer	SE – Superior externo
L.A. – Longitud axial	SI – Superior interno
LOCS III – “Lens opacities classification system III”	SS-OCT – Tomografía de coherencia óptica “Swept source” o de barrido
MAIA – Macular integrity assessment	TE – Temporal externo
MB – Membrana de Bruch	TI – Temporal interno
MLE – Membrana limitante externa	TD – Desviación total
MLI – Membrana limitante interna	
MS – Sensibilidad media	
NE – Nasal externo	
NI – Nasal interno	
OCTA – Angiografía por tomografía de coherencia óptica	

1. INTRODUCCIÓN:

La Diabetes Mellitus (DM) es considerada como una de las enfermedades metabólicas con más impacto social hoy en día debido a las diferentes consecuencias que supone en relación con la mala secreción o el mal funcionamiento de la insulina en el organismo, relacionado con un valor elevado de glucemia **(1)**, término que se refiere a la cantidad de glucosa en sangre. **(2)** En una persona diabética la glucemia se encuentra por encima de 126 mg/dl (considerándolo como umbral superior en ayunas), siendo valores normales por debajo de 110 mg/dl. **(1)**

Todo esto nos lleva a clasificar la DM en diferentes tipos según el funcionamiento secretor de insulina en el metabolismo:

- **Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1):** también denominada insulino dependiente o de inicio juvenil, solo son un 10-15 % de los casos de DM. **(3)** Son enfermos que suelen debutar con cetoacidosis y ocurre por un déficit de secreción de la insulina por destrucción de las células β pancreáticas secundario a un proceso de origen autoinmune, esto supone un aumento de la glucemia por lo que va a necesitar un control periódico de ella, así como una dependencia de por vida de insulina. **(4)** Dentro de este, encontramos dos tipos según la clínica y la autoinmunidad que presenta:
 - **DM1 mediada por la inmunidad**, el tipo más frecuente dentro de la DM1, generalmente aparece en niños o adolescentes, pero puede aparecer en cualquier momento de la vida. Esto es debido a lo comentado previamente acerca de la destrucción de las células β pancreáticas por mecanismos autoinmunes.
 - **DM1 idiopática**, es uno de los tipos más raros y no hay signos claros de una asociación con mecanismos autoinmunes, siendo la etiología en estos pacientes todavía desconocida. **(5)**
- **Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2):** antes denominada no insulino dependiente, engloba el 85-90 % de los DM **(3)** y va en aumento debido a los hábitos de vida y al aumento de la obesidad en la sociedad. Dentro de este grupo entran las personas obesas de mediana edad, aunque a veces también aparece en personas sin sobrepeso, interviniendo múltiples factores como una importante carga genética y el sedentarismo. Tanto en este tipo como la diabetes gestacional, existe una resistencia a la acción periférica de la insulina, es decir, la insulina no realiza correctamente las funciones que le corresponden en ciertos órganos vitales, lo que puede conducir a un aumento progresivo de la secreción de insulina finalizando con un fracaso en la secreción pancreática de la misma. **(4)**

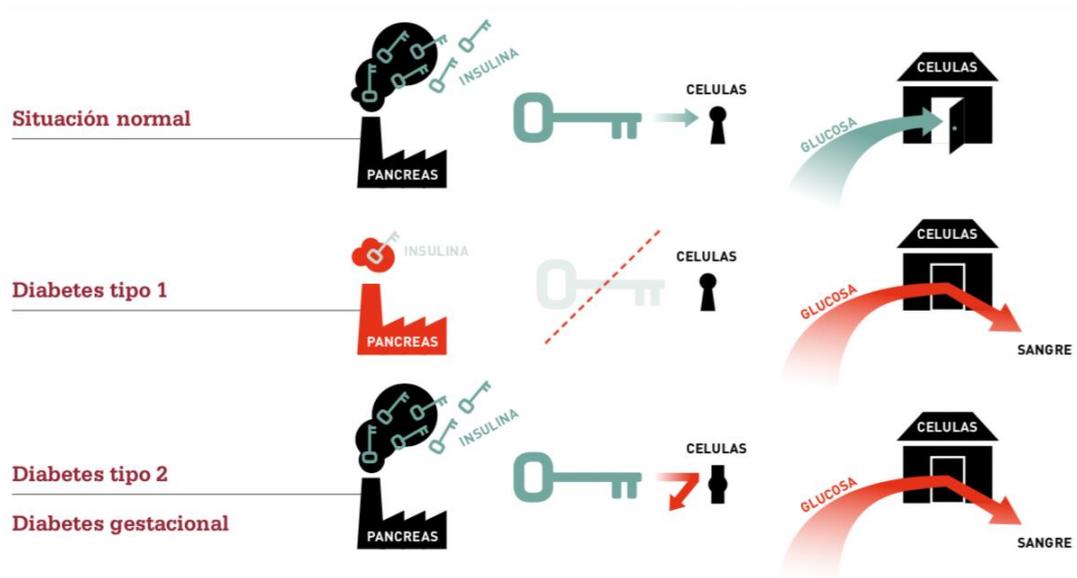


Figura 1. Tipos de Diabetes Mellitus. Adaptado del atlas de la diabetes de la FID 2013.(5)

1.1. COMPLICACIONES DE LA DM

Generalmente la DM lleva consigo complicaciones vasculares, además de la hiperglucemia crónica asociada, la cual produce alteraciones microvasculares que a la larga terminan dañando varios órganos vitales entre los que cabe destacar los riñones, el corazón, el sistema nervioso central y/o el periférico y el aparato visual. (1, 6)

Una de las complicaciones oculares más frecuente es la denominada **Retinopatía Diabética (RD)**, (causa más frecuente de discapacidad visual en el mundo en personas en edad laboral) de la cual hay que destacar, que están afectados a largo plazo la mayoría de los pacientes con DM1 y un 60% de DM2. (1)

La RD se considera como un desorden o patología microvascular. Las primeras manifestaciones en la patogenia de la RD es la afectación neuronal retiniana, la cual puede ser observada tanto de forma estructural como de forma funcional mediante diferentes técnicas que mencionaremos posteriormente, así como una disminución de la agudeza visual (AV), sensibilidad del contraste (SC) y visión del color. (7-15)

Se considera que dicha degeneración es resultado de anomalías en la vascularización, entre otras como efecto secundario del daño microvascular producido por la elevada cantidad de glucemia en sangre imposible de secretar o mal secretada, de hecho, las alteraciones neurorretinianas están presentes incluso en ausencia de RD.

En este tipo de alteraciones microvasculares, la hemoglobina glicosilada o la hemoglobina A1c (HbA1c) (marcador de niveles promedio de glucosa en sangre durante los últimos 3 meses), es un buen predictor y está altamente relacionado con la glucosa plasmática en sangre en un momento concreto. Además, el uso de HbA1c como test de control de la enfermedad, ya que un alto nivel de este lleva generalmente asociado alteraciones microvasculares, (16) tales como microaneurismas, hemorragias, exudados duros o blandos y neovasos entre otras. (4)

Teniendo en cuenta las partes oculares afectadas por dichas alteraciones podemos diferenciar diferentes tipos de RD:(16)

- **Forma intrarretiniana o no proliferativa:**

Solo aparece afectada la retina. Dentro de esta hay diferentes estadios en función de la gravedad de la afectación. (17, 18)

- **Mínima:** Se observan pequeñas dilataciones saculares que aparecen en la pared de los vasos por pérdida de los pericitos denominadas microaneurismas.
- **Leve:** Además de aumentar el número de microaneurismas aparecen pequeños acúmulos extracelulares de lípidos y lipoproteínas bien definidos de color blanquecino (exudados duros) o bien una acumulación no nítida de orgánulos debido a una oclusión vascular, lo cual provoca una alteración en el flujo axoplásmico de las células ganglionares (exudados algodonosos). También se observan ciertas hemorragias (Figura 2).

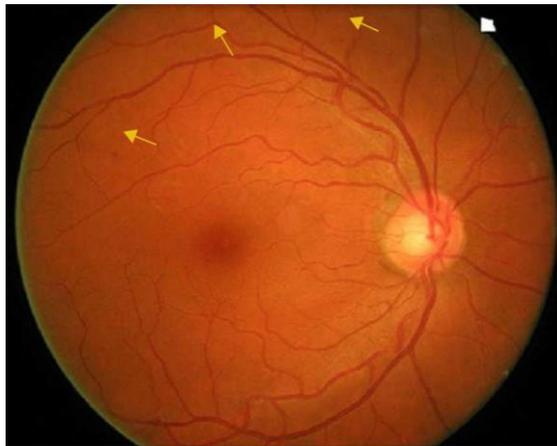


Figura 2. RDNP Leve.(19)

- **Moderada:** a todo lo anterior se le añade un aumento del número de microaneurismas y hemorragias. Aparecen anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) o arrosariamiento venoso solo en un cuadrante. (Figura 3).

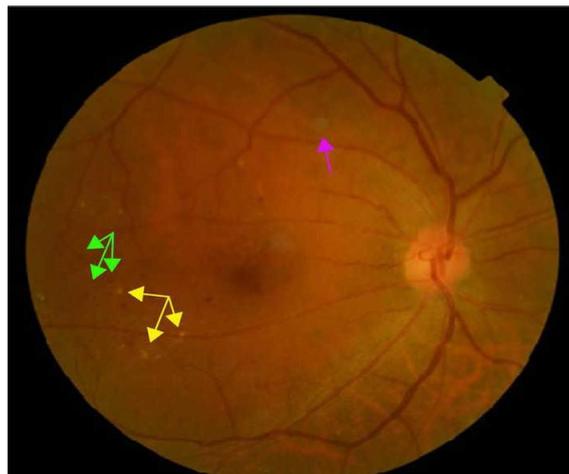


Figura 3. RDNP moderada. (Las fechas amarillas y verdes marcan exudados duros y la flecha morada un exudado algodonoso).(19)

- **Grave:** Empeora la situación de la retina en este estadio, ya que aumenta el número y el tamaño de las hemorragias y aparecen en los 4 cuadrantes, además

o bien aparecen arrosamiento venoso definidos en 2 o más cuadrantes o AMIRES en uno de los cuadrantes. (Figura 4).

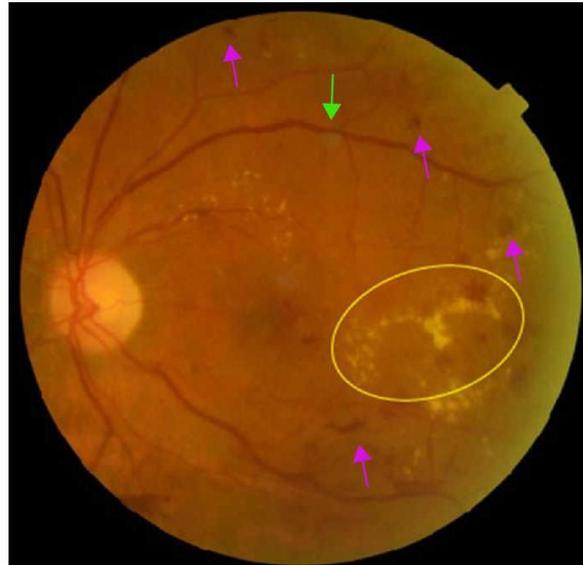


Figura 4. RDNP grave (las flecha verde señala un exudado algodono, las moradas hemorragias intrarretinianas y el círculo exudados duros). (19)

- **Muy Grave:** Además de tener todas las complicaciones de la RD no proliferante (RDNP) moderada incluye dos de las características que pueden aparecer en la fase grave.
- **Retinopatía diabética proliferativa (RDP):**

Se caracteriza por la aparición de neovasos que han crecido previamente en retina pero que se extienden invadiendo el vítreo. La RDP suele aparecer después de la RDNP, además es posible encontrarla sin las lesiones propias de la forma no proliferativa. En función de la gravedad nos encontraremos en un estadio u en otro. (Figura 5). (17, 18)

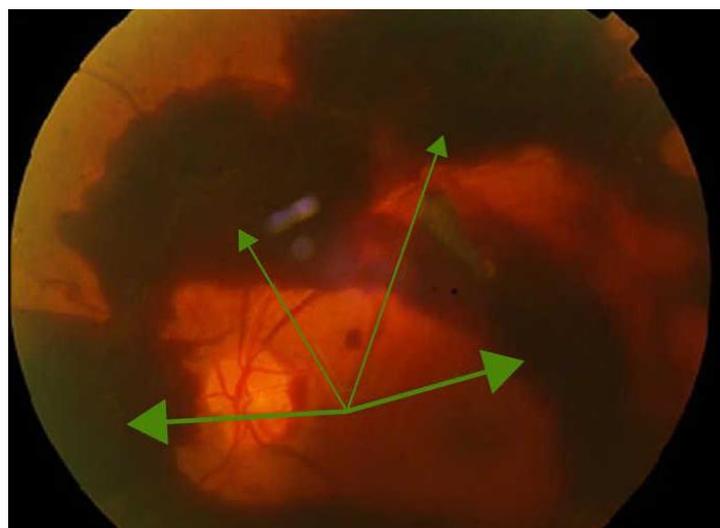


Figura 5. RDP (las flechas señalan una hemorragia vítrea). (19)

- **Moderada:** Neovascularización retiniana o neovascularización papilar en menor cantidad que en el siguiente nivel.
- **De Alto Riesgo:** Más de un tercio del área papilar presenta neovascularización, neovascularización periférica superior a medio diámetro de papila o hemorragias vítreas y/o prerretinianas.
- **Avanzada:** Existe proliferación vascular, posibles desprendimientos de retina y hemorragias vítreas.

- **Edema Macular Diabético**

Este engrosamiento de la retina puede aparecer en cualquiera de los tipos previamente mencionado y/o en cualquiera de sus fases, sin depender de la progresión de la RD, pudiendo comprometer o no la visión central del paciente. En función de la gravedad de la afectación macular se determinará la necesidad de un tratamiento, así como del tiempo de seguimiento. (17, 18, 20)

- **Clínicamente significativo:** El engrosamiento retiniano en la mácula afecta al campo visual central.
- **Clínicamente no significativo:** El engrosamiento retiniano en la mácula no afecta al campo visual central.

1.2. LA RETINA Y LA COROIDES

Es importante conocer la morfología de la retina, capa más interna del globo ocular que forma parte del sistema nervioso central, para ubicar las complicaciones que se presentan durante la DM con las diferentes pruebas diagnósticas. La retina, histológicamente hablando, se divide en 10 capas dispuestas paralelas entre sí, de manera que la luz las atravesará hasta llegar a los fotorreceptores, los cuales transformarán los estímulos luminosos en señales eléctricas para que en el córtex visual se interprete la información. Estas diez capas que la conforman, desde la más externa a la más interna (Figura 6), se dividen en: (21)

1. **Epitelio pigmentario retiniano (EPR):** Monocapa de células hexagonales pigmentadas que recibe su vascularización de la coroides, que está en contacto con la membrana de Bruch.
2. **Capa de segmentos externos e internos de fotorreceptores:** Están situados los segmentos internos y externos de los conos y los bastones.
3. **Membrana limitante externa (MLE):** Aparecen las uniones intercelulares entre los fotorreceptores o entre estos y las células de Müller.
4. **Capa nuclear externa (CNE):** contiene los núcleos de los fotorreceptores.
5. **Capa plexiforme externa (CPE):** Donde se produce la sinapsis entre las celulares bipolares y ganglionares.
6. **Capa nuclear interna (CNI):** Se encuentran los núcleos de las células bipolares, horizontales, interplexiformes, amacrinas y de Müller.
7. **Capa plexiforme interna (CPI):** sinapsis entre las células bipolares, amacrinas y ganglionares.
8. **Capa de células ganglionares:** Están los núcleos de las células ganglionares.
9. **Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR):** Está formada por los axones de las células ganglionares, que a su vez formarán el nervio óptico, dividiéndose a nivel del quiasma y estableciendo sinapsis a nivel del cuerpo geniculado superior.

10. Membrana limitante interna (MLI): formada por las prolongaciones de las células de Müller y una membrana basal que separa la retina del humor vítreo.

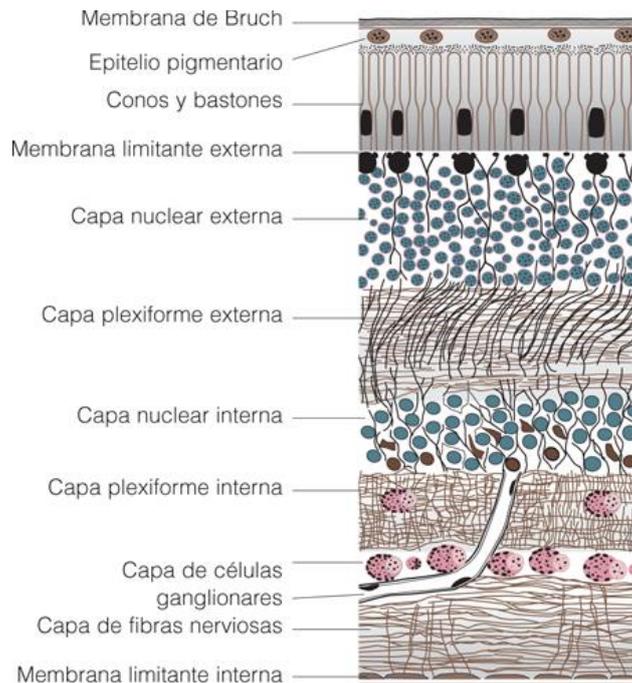


Figura 6. Capas de la retina. (22)

La vascularización de la retina depende de la arteria central de la retina exceptuando las capas más externas de la retina (desde la MLE) que se vasculariza desde la coriocapilar.

Por fuera del EPR, separada mediante la membrana de Bruch, se encuentra **la coroides**, la cual es la parte posterior de la úvea y consiste en arterias, venas, fibroblastos, colágeno y un marco de tejido conectivo entremezclado con un sistema nervioso regulador. Además, se encarga tanto de la vascularización de la parte externa de la retina, como de la nutrición del globo ocular, sin embargo, últimos estudios han ampliado su funcionalidad incluyendo la absorción de la luz, la termorregulación corioidea, drenaje del humor acuoso a través de la vía úveoescleral y la modulación de la presión intraocular (PIO) a través del control vasomotor del flujo sanguíneo. Cabe mencionar que en este control del flujo sanguíneo también forma parte el sistema nervioso el cual permite un balance entre la vasoconstricción y la vasodilatación de este. Por lo que se podría relacionar el daño en la inervación corioidea con los cambios vasculares que se producen en enfermedades tales como la RD.(23, 24, 25)

1.3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

1.3.1. Tomografía de coherencia óptica de barrido o Swept-Source (SS-OCT)

Ha habido grandes avances en los métodos de imagen de la retina que nos han ayudado a mejorar el diagnóstico, permitiéndonos detectar cambios retinianos de manera más temprana y documentar la efectividad del tratamiento. (26) En este tipo de enfermedades retinianas es importante entender y estudiar la estructura de la retina y la coroides.

Gracias a la tomografía de coherencia óptica (OCT) de barrido o Swept-Source (SS-OCT), los cuales trabajan con mayor longitud de onda (1050 nm) que nos permite observar la morfología de la coroides sin que el EPR nos disperse la luz o nos impida conocer el estado de las estructuras posteriores a la retina, pudiendo alcanzar la superficie corioescleral de forma más clara que con la tomografía de dominio espectral (SD-OCT) y por tanto medir automáticamente el espesor coroideo y crear mapas no solo del espesor retiniano sino también del espesor coroideo.

Uno de los nuevos dispositivos del **SS-OCT** es el **Deep Range Image (DRI) Triton**, que logra una resolución axial y transversal de 8 y 20 μm respectivamente, con una velocidad de 100.000 cortes por segundo, lo cual supone casi el doble que los SD-OCT. Así, consiguen superar la gran reflectividad del EPR y la vascularización coroidea mejorando la penetración en los diferentes tejidos, permitiendo observar en un mismo corte, desde el cuerpo vítreo hasta capas mucho más profundas de la retina, incluyendo la coroides y la esclerótica... Esto supone un gran avance en muchas enfermedades retinianas y coroides a la hora de controlar y seguir los cambios producidos, siendo importante sobre todo en patologías retinianas tales como la RD. **(27-29)**

1.3.2. Microperimetría

Por último, mencionaremos otra de las técnicas más nuevas de perimetría, aunque cabe destacar el **microperímetro** como un sistema que ofrece mejoras en comparación con los perímetros automatizados más antiguos. Este concepto se introdujo dentro del campo clínico en 1981 y actualmente hay dos disponibles: el Nidek MP-3 y el MAIA. Ambos han aumentado su rango dinámico a 34 dB y 36 dB respectivamente, suponiendo un avance teniendo en cuenta que solo alcanzaban un rango máximo de 20 dB. Ofrecen una imagen de fondo de ojo a tiempo real, gracias al oftalmoscopio con escáner láser (SLO) (el cual realiza un enfoque automático en el fondo y captura las imágenes de alta calidad) y el sistema **eye-tracking**, que corrige la posición del estímulo ante cualquier cambio de fijación. **(30)**

La principal función que tiene el microperímetro, es medir la diferencia de sensibilidad luminosa (DLS), es decir, la mínima luminancia de un estímulo blanco sobre un fondo blanco que presenta la luminancia uniforme necesaria para percibir dicho estímulo.

Para analizar los resultados obtenidos se deben conocer diferentes parámetros:

- **Sensibilidad media (MS)** → Es una de las medidas más comunes, ésta nos da la media de DLS obtenida a partir de todos los estímulos de cada localización pero sin estar aproximado a la edad.
- **Desviación total (TD)** → Menos común que la anterior, es la diferencia entre la DLS de un estímulo localizado y la correspondiente en este punto para su edad.
- **Desviación media** → Media aritmética de la TD obtenida para cada estímulo localizado.

Generalmente una función visual mala conlleva un número menos positivo de MS y más negativo de TD. **(2)**

Este aparato será de utilidad para detectar cambios en la sensibilidad retiniana originada por la progresión de la patología, en este caso la DM. Así se podrá valorar la sensibilidad retiniana, más específicamente la función macular observando directamente el fondo de ojo. Además, estudios recientes han comprobado que combinando la imagen de fondo

de ojo obtenida por el SD-OCT y los datos de sensibilidad retiniana del microperímetro es un buen método para detectar enfermedades maculares tales como la RD o la DMAE y así poder realizar un seguimiento del tratamiento. (16, 26)

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

2.1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

Previa a la aparición de la Retinopatía Diabética, existe una neurodegeneración retiniana que provoca anomalías funcionales y estructurales, como son una disminución de la sensibilidad retiniana detectable por microperimetría, o cambios a nivel de los espesores retinianos estudiados mediante tomografía de coherencia óptica.

2.2. OBJETIVOS

- a) Medir el espesor de la retina total en pacientes con DM1 sin RD mediante el DRI Triton SS-OCT y compararlo con datos obtenidos de sujetos sanos dentro del mismo rango de edad.
- b) Analizar el espesor de los protocolos GCL+ y GCL++ compuestos por diferentes capas retinianas internas a nivel macular en pacientes con DM1 y controles con el DRI Triton SS-OCT.
- c) Medir la sensibilidad de la mácula en pacientes con DM1 sin RD con el microperímetro y relacionarla con los valores normales para su edad en pacientes sanos.
- d) Relacionar los datos obtenidos tanto anatómica como funcionalmente en la rejilla definida por el ETDRS con la evolución de la DM1.

3. MÉTODOS Y MATERIALES:

El estudio se desarrolló siguiendo los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y tras la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA). En él se pretende estudiar el estado de la mácula y pérdidas de sensibilidad macular que el paciente con DM1 ha podido sufrir, haciendo una comparativa con sujetos sanos, teniendo en cuenta que es una enfermedad crónica con afectación neuronal retiniana. Se trata de 51 ojos de 51 pacientes DM1 sin signos de RD, bien controlados en cuanto a valores endocrinológicos, y un grupo control compuesto por 81 ojos.

Las diferentes pruebas fueron llevadas a cabo en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, siempre por el mismo observador. Se evaluó la sensibilidad retiniana con el microperímetro MAIA, combinado con la observación de las imágenes de fondo de ojo y espesor de las capas de la retina a nivel macular (retina total y protocolos GCL+ y GCL++), obtenidas con el DRI SS-OCT Triton.

3.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Todos los pacientes DM1 participantes del estudio debían tener por lo menos 9 años de evolución de la enfermedad, sin signos de RD en el fondo de ojo. Además, pertenecer a las distintas áreas sanitarias de Zaragoza, y debían cumplir una **serie de requisitos**:

- Firma del consentimiento firmado.
- Edad comprendida entre los 18 y 70 años.

- Diagnóstico de DM1 confirmado por un endocrino.
- Defectos de refracción inferiores a 5D esféricas y 3D de cilindro.

- Opacidades del cristalino inferiores a 1.0 (Catarata subcapsular posterior) de acuerdo con la Lens Opacities Classification System III (LOCS III). (31)
- AV igual o superior a 20/25 en la escala de Snellen, para evitar dificultades en la realización de las pruebas oftalmológicas.
- Presión intraocular (PIO) inferior a 20 mm Hg medida con tonometría de aplanación de Goldmann.

Se establecieron unos **criterios de exclusión** de los pacientes:

- Signos de lesiones retinianas típicas de RD en la revisión del fondo de ojo.
- Antecedentes de cirugías oculares.
- Antecedentes de cualquier otra patología ocular.
- Antecedentes de enfermedades cardiovasculares graves.
- Incumplimiento de los requisitos previamente mencionados.

3.2. SELECCIÓN DEL GRUPO CONTROL:

El grupo control fueron amigos o familiares que se ofrecieron voluntarios para participar en este estudio, pareados por sexo y edad con el grupo de pacientes DM1. Todos estos cumplen a su vez una serie de criterios para estar incluidos:

- Firma del consentimiento.
- No padecer DM o cualquier otra patología sistémica.
- Sin lesiones o patologías retinianas.
- Rango de edad entre 18 y 70 años.
- AV igual o superior a 20/25 (escala Snellen), para una correcta realización de las pruebas oftalmológicas.
- Defectos de refracción inferiores a 5D esféricas y 3D de cilindro.
- Opacidades del cristalino inferiores a 1.0 (Catarata subcapsular posterior) de acuerdo con la Lens Opacities Classification System III (LOCS III). (31)
- PIO inferior a 20 mm Hg mediante el tonómetro de aplanación de Goldmann.

3.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO: (ANEXO 1)

A todos nuestros pacientes se les solicitó el consentimiento para participar en este estudio dándoles la libertad de poder abandonar el estudio en cualquier momento. Este documento se firmó antes de llevar a cabo cualquier tipo de exploración y se explicaron las pruebas a las que se iban a someter.

3.4. CLÍNICA Y PROTOCOLO EXPLORATORIO:

Durante el estudio se recogieron los datos de nuestros pacientes siguiendo el siguiente protocolo:

- Historia clínica del paciente completa:
 - o Sexo y fecha de nacimiento.
 - o Antecedentes médicos propios, tanto generales como oftalmológicos.
 - o Historia endocrinológica del paciente, para saber la evolución y duración de la DM1, así como el tratamiento que llevan.

- Exploración oftalmológica donde se realizó el microperímetro MAIA y DRI Triton OCT con protocolo 3D Macula.

3.5. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

3.5.1. Tomografía de coherencia óptica (OCT) → DRI Triton OCT

Durante el estudio utilizaremos uno de los sistemas más nuevos denominado SS-OCT o de barrido, mediante el cual evaluaremos la función estructural de la retina y la coroides en 3D. Esta última estructura gracias a una mayor penetrancia por mayor longitud de onda de la fuente de luz (1050 nm).(27)

El DRI Triton SS-OCT da espesores de forma automática del grosor de las diferentes capas de la retina y la coroides ofreciendo un mapa de espesores para cada capa. En la obtención de imágenes maculares tomográficas se utilizó el protocolo 3D Macula con SMARTTRACK activado, evitando por tanto cualquier error debido a movimientos oculares involuntarios del paciente. Además hay una escala de calidad de la imagen, la cual va de 0 a 100, teniendo en cuenta que 0 será cuando presente poca calidad y 100 cuando tiene una excelente calidad, considerando válida valores por encima de 60. (32)

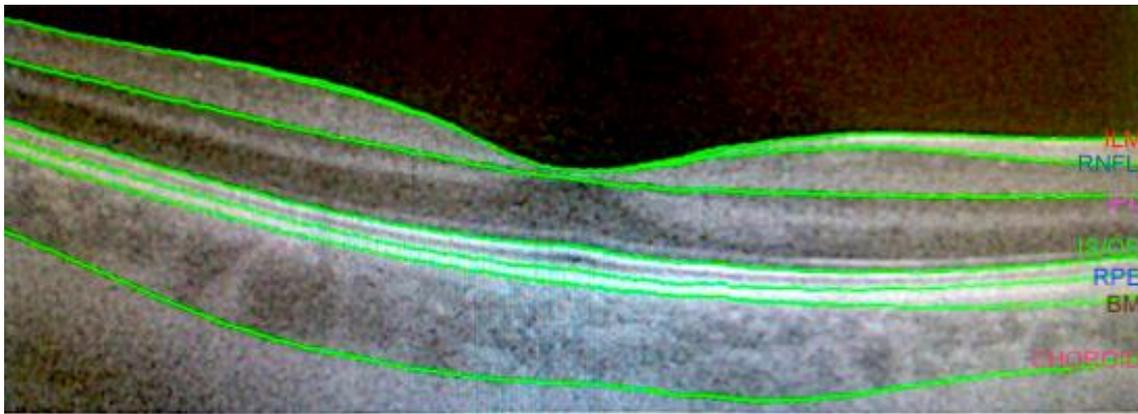


Figura 7. Segmentación de las diferentes capas retinianas, así como de la coroides con el SS-OCT. Imagen obtenida por el DRI Triton OCT.



Figura 8. Rejilla ETDRS de un ojo izquierdo, dividida en nueve regiones (nasal externo (NE), temporal externo (TE), superior externo (SE) e inferior externo (IE), nasal interno (NI), temporal interno (TI), superior interno (SI) e inferior interno (II)). Proporcionada en los resultados del SS-OCT.

El protocolo 3D mácula recoge espesores de la mácula en los 9 cuadrantes descritos por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (Figura 8) y además hace un cálculo del espesor en la foveóla así como el espesor medio y el volumen total de la mácula. Para el cálculo de estos espesores el SS-OCT lleva integrado un programa, el

cual gracias a las refringencias separa la retina del plexo coroideo y a su vez hace una segmentación de las diferentes capas retinianas, permitiéndonos obtener los valores de sus espesores. Dichas capas delimitadas automáticamente por el programa son (Figura 7):

1. **Retina:** espesor retiniano total y va desde la línea MLI (ILM) (rojo) a la línea MB (BM) (granate). También llamada “**Retina**” por el aparato.
2. **Capa de Fibras Nerviosas de la Retina (CFNR):** de la línea MLI (ILM) (rojo) a la línea CFNR (en inglés *Retinal Nerve Fiber Layer*, RNFL) (verde azulado) representando ésta última el límite entre la GCL y la CFNR. En el aparato viene definida como “**RNFL**”.
3. **Capa de Células Ganglionares (CCG, GCL) con capa Plexiforme Interna (CPI, IPL):** de la línea CFNR (verde azulado) a la línea CPI (IPL) (morado) que representa el límite entre la CPI y la CNI. En este caso el aparato le da el nombre de “**GCL+**”.
4. “**GCL++**”: es el nombre que le da el programa informático del aparato a la suma de espesor de las dos capas anteriores, es decir, la “**RNFL**” más la “**GCL+**” la cual engloba CFNR, CCG y CPI. Desde la MLI (ILM) (rojo) hasta la CPI (IPL) (morado).
5. **Coroides:** de la MB (granate) a la línea *choroid* (rosa) que separa los grandes vasos de la coroides de la esclera. En este caso el programa informático le da el nombre de “**Choroid**”.

Todos estos espesores se comparan con una base de datos por edad y se representan en distintos colores (blanco, verde, amarillo y rojo) en función del rango en el que se encuentre el grosor (Figura 9).

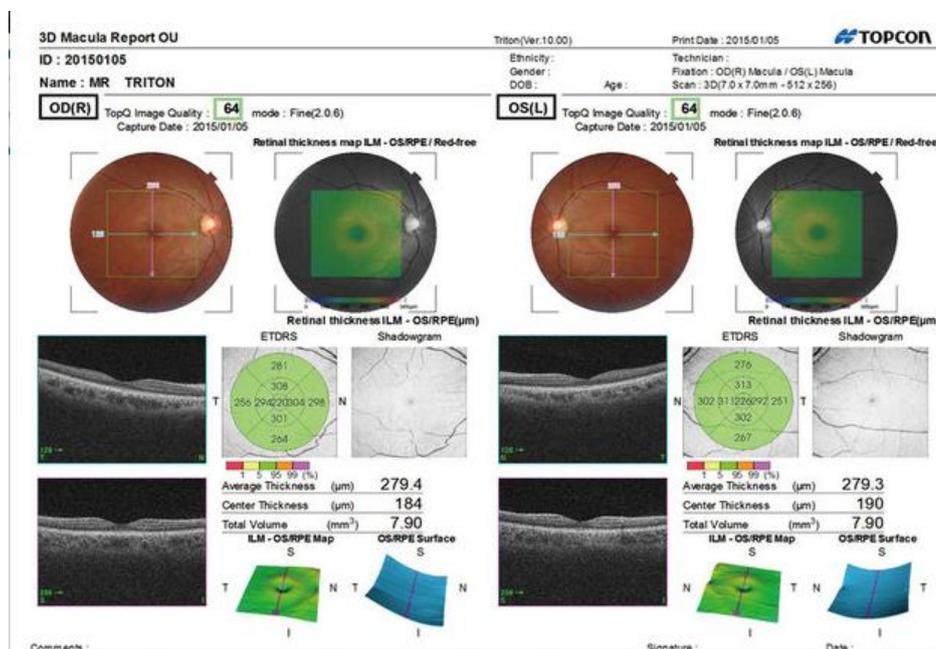


Figura 9. Resultados obtenidos mediante la modalidad 3D obtenida con DRI Triton SS-OCT. Proporcionada por Topcon.

3.5.2. Microperímetro (Macular Integrity Assessment (MAIA))

Una de las características propias del microperímetro MAIA, utilizado en este estudio, es la evaluación de la integridad macular. El software 1.6.3 está diseñado para identificar si hay disminución de sensibilidad comparándola con la normal para su edad y diferenciar cambios patológicos asociados con enfermedades maculares. Esta sensibilidad se mide con el parámetro estadístico MS umbral macular, entre otras variables que se usan para calcular la integridad macular, describiendo la probabilidad de que los valores del paciente difieran de los valores normales adecuados para su edad.

Este instrumento calcula automáticamente una estimación de la integridad macular y la muestra en la pantalla. Además ofrece un análisis para los valores de la MS residual umbral en dB clasificando la integridad macular como normal (pérdidas de sensibilidad menores del 40%), sospechosa (pérdidas de sensibilidad entre el 40% y el 60%) y fuera de la norma (pérdidas de sensibilidad mayores del 60%) (Figura 10). (30)

Durante los primeros 10 segundos de prueba, el instrumento calcula la localización del “preferred retinal locus” (PRL), el cual servirá como referencia de alineamiento ocular, localizando la foveola, cuando el paciente mira al punto de fijación sin estímulos proyectados todavía (PRL-High). Después se toma una segunda estimación de dicha localización al final de la prueba, el cual será punto de referencia para el resto de puntos (PRL-Low). Ambos datos estimados son representados gráficamente en la pantalla, de tal manera que, basándose en la localización de PRL-Low, hay un cálculo de la estabilidad de fijación pudiendo hacer una clasificación (figura 10):

- **Estable:** más de dos tercios de los puntos de fijación están centrados dentro del círculo de PRL-Low.
- **Relativamente inestable:** más de un tercio de los puntos de fijación están centrados fuera del círculo de PRL- Low.
- **Inestable:** menos de un tercio de los puntos de fijación están centrados dentro del círculo de PRL-Low.

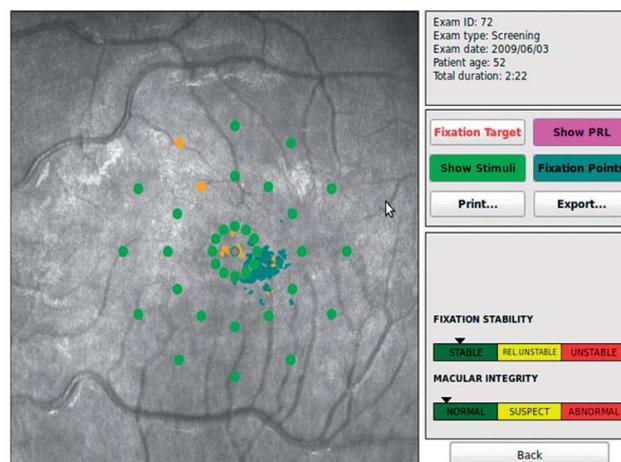


Figura 10. Resultados del microperímetro MAIA para un OI una vez finalizada la prueba. Proporcionada por el propio MP al finalizar uno de los exámenes.

3.5.3. Asociación entre la sensibilidad retiniana medida con el microperímetro MAIA y la morfología valorada con el DRI-Triton OCT

Con la finalidad de correlacionar los parámetros de sensibilidad proporcionados con el MAIA con los datos de espesores retinianos del DRI-Triton OCT, se dividieron los puntos de sensibilidad del MAIA en sectores similares a los proporcionados por la rejilla del ETDRS. Como hemos descrito, el MAIA proporciona 37 puntos de sensibilidad localizados uno en el centro, 12 en tres radios de 1, 3 y 5 grados (Figura 10). Considerando un ojo emélope, 1 grado equivale aproximadamente a un radio de 0,3 mm; 3 grados a un círculo de radio de 0,9 mm y 5 grados a un círculo con radio de 1,5 mm. Según las medidas proporcionadas por la rejilla del ETDRS (33), el punto central y los puntos de sensibilidad de 1 grado (diámetros de 0,6 mm) corresponderían al anillo central de 1 mm de diámetro del ETDRS, y los puntos de sensibilidad localizados a 3 y 5 grados (diámetros de 1,8 y 3 mm respectivamente) al círculo de 3 mm de diámetro de la rejilla del ETDRS (Figura 11).

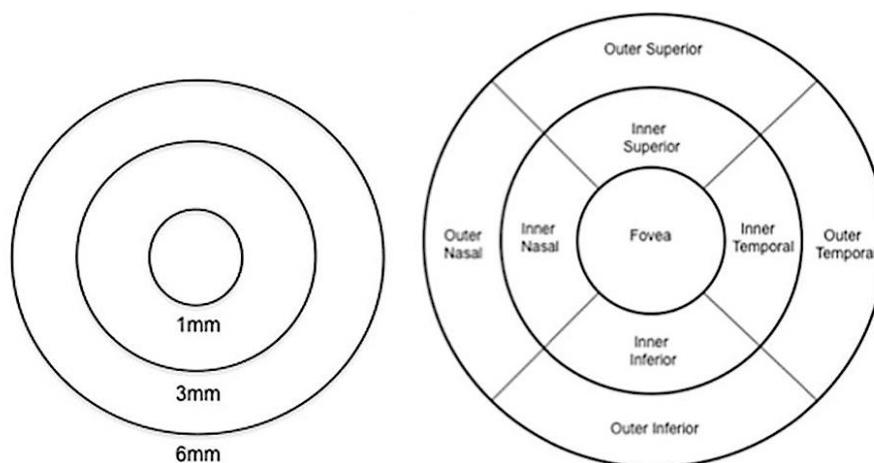


Figura 11. Cuadrícula ETDRS, muestra los diferentes diámetros y los sectores en los que se divide la zona alrededor de la fovea. (34)

Así, la media de los umbrales de sensibilidad retiniana calculados para el MAIA central y anillo interno quedaron dispuestos en el anillo central del ETDRS y los umbrales de los radios de 3 y 5 grados correspondieron a los cuadrantes superior, nasal, inferior y temporal del anillo parafoveal del ETDRS de 3 mm de diámetro (media de 6 puntos de sensibilidad por cuadrante).

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

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

Primero se realizó una estadística descriptiva de la muestra conforme a variables demográficas y características clínicas, calculando la media y desviación estándar de las variables descriptivas cuantitativas continuas, mientras que para los valores cualitativos se sacan las frecuencias absolutas y los porcentajes correspondientes.

También se valoró la distribución de la normalidad de todas las variables con el test de Kolmogorov-Smirnov. Como no se ajustaban a la normalidad, se utilizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney para dos muestras independientes (grupo de DM1 y grupo control), considerando diferencias estadísticamente significativas con valor de $p < 0,05$.

Finalmente, con el test de correlación de Spearman correlacionamos los datos anatómicos y funcionales, primero de los pacientes DM1 y después del grupo control junto con el de DM1.

4. RESULTADOS:

Se han analizado un total de 139 ojos, de los cuales 51 pertenecen al grupo de pacientes con DM1 (donde el 46,2 % son mujeres y el 53,8 % hombres) con una evolución media de $25,88 \pm 8,42$ años de enfermedad y sin signos de RD, mientras que 81 ojos se corresponden a sujetos sanos (compuesto por un 54% de mujeres y 46% de hombres) sin diferencias estadísticamente significativas entre sexos ($p=0,371$). Teniendo en cuenta los criterios de exclusión se descartaron 2 ojos dentro del grupo con DM1 debido a la imposibilidad de realizar la microperimetría y la baja fiabilidad de las imágenes tomadas con el DRI-Triton OCT.

La media de edad en los controles sanos fue de $42,41 \pm 13,24$ años, en un rango de 25 a 68 años, y la media de edad en los pacientes con DM1 fue de $41,52 \pm 13,21$ años, dentro de un intervalo entre 24 y 68 años, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,361$).

Como se puede observar en la tabla 1, el equivalente esférico (E.E.) tiene una media de $0,25 \pm 1,85D$ en el grupo control y una media de $0,21 \pm 2,08D$ en el de pacientes DM1; la longitud axial (L.A.) una media de $23,61 \pm 2,14$ mm dentro del grupo de controles y de $23,37 \pm 1,16$ mm dentro del de pacientes DM1; la PIO con una media de $16,85 \pm 2,47$ mm Hg y de $16,59 \pm 3,00$ mm Hg para cada uno de los grupos respectivamente, y finalmente la AV LogMAR con una media en el grupo de controles de $-0,113 \pm 0,07$ y de $-0,130 \pm 0,01$ en el grupo de DM1. En ninguno de estos parámetros hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

	GRUPO CONTROL		GRUPO DM1		P
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	
AV (LogMAR)	-0,113	0,07	-0,130	0,01	0,910
E. E.	0,25	1,85	0,21	2,08	0,369
L.A. (mm)	23,61	2,14	23,37	1,16	0,297
PIO (mmHg)	16,85	2,47	16,59	3,00	0,150

Tabla 1. Medias y desviaciones estándar (DS) respectivas de la agudeza visual (AV) medida en escala LogMAR, equivalente esférico (E.E.) en dioptrías (D), longitud axial (L.A.) en mm y presión intraocular (PIO) en mmHg. No se parecían diferencias estadísticamente significativas..

✓ ANÁLISIS COMPARATIVO DEL ESPESOR RETINIANO.

Al analizar los espesores de la retina total de la Tabla 2, obtenidos con el DRI-Triton OCT, se ve como, exceptuando las zonas TE y en TI, en el resto de áreas hay diferencias significativas ($p < 0,05$) entre ambos grupos, presentando un mayor espesor retiniano en pacientes DM1 respecto a los controles sanos prácticamente en todas las áreas del ETDRS.

Cuando pasamos a analizar los espesores correspondientes al protocolo GCL+ de la Tabla 3, las áreas donde no hay diferencias entre los espesores retinianos de ambos grupos, es decir las regiones SI, TI y la zona central, varían con respecto al protocolo anterior. Además se puede ver como se mantiene la zona TI sin diferencias entre grupos.

En el espesor de la GCL++ de la Tabla 4 se observa que las áreas que presentan diferencias significativas de espesores entre ambos grupos han disminuido presentando diferencias solo en los cuadrantes nasales y en los inferiores (IE, NE, II, NI). Además, continua el patrón de mayor espesor en el grupo de DM1, a excepción de la región TE que es más delgada en el grupo control.

RETINA	GRUPO CONTROL		GRUPO DM1		P
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	
SE	272,87	15,33	279,29	16,37	0,025
TE	270,06	22,36	269,38	17,96	0,710
IE	261,70	18,08	272,62	27,46	0,015
NE	277,01	25,54	298,40	24,68	0,000
SI	312,09	17,24	320,33	21,71	0,033
TI	302,56	23,97	311,46	24,45	0,100
II	307,06	18,65	322,73	34,40	0,002
NI	304,89	19,86	324,92	30,57	0,000
C	243,11	34,43	258,35	36,72	0,021

GCL+	GRUPO CONTROL		GRUPO DM1		P
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	
SE	63,61	6,74	69,13	14,81	0,001
TE	69,23	8,02	74,12	11,16	0,006
IE	61,77	8,41	67,54	19,16	0,033
NE	70,39	6,72	78,21	15,53	0,000
SI	91,38	8,52	94,25	13,34	0,073
TI	87,87	8,83	89,94	13,58	0,231
II	89,87	9,21	97,88	26,02	0,015
NI	89,01	8,14	95,65	18,26	0,003
C	45,54	14,03	50,52	19,19	0,109

GCL++	GRUPO CONTROL		GRUPO DM1		P
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	
SE	103,71	9,99	106,31	10,35	0,097
TE	102,45	16,76	97,75	12,12	0,142
IE	102,11	10,62	109,29	18,72	0,028
NE	106,92	16,90	124,44	15,76	0,000
SI	118,99	8,67	121,87	16,34	0,088
TI	109,10	10,10	112,42	17,04	0,392
II	117,45	11,87	126,38	25,44	0,019
NI	110,61	9,56	118,98	17,10	0,000
C	51,79	21,11	56,60	23,52	0,160

Tablas 2, 3 y 4. Media y desviación estándar (DS) de los espesores, obtenidos mediante el DRI-Triton OCT, de la Retina total, la GCL+ (capa de células ganglionares que va desde la CFNR hasta la capa nuclear interna) y la GCL++ (capa de células ganglionares que va desde la membrana limitante interna hasta la capa nuclear interna) para el grupo control y el de pacientes DM1, además de la significación estadística considerando diferencias entre grupos con un valor de $p < 0.05$ y marcadas en rojo. Las medidas se dividen en 9 cuadrantes ETDRS, abreviado como SE: Superior Externo, TE: Temporal Externo, IE: Inferior Externo, NE: Nasal Externo, SI: Superior Interno, TI: Temporal Interno, II: Inferior Interno, NI: Nasal Interno y C: Central.

✓ **ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA SENSIBILIDAD RETINIANA.**

Analizando los datos obtenidos por el MAIA, recogidos en la Tabla 5, se puede observar un aumento de la sensibilidad generalizado en el grupo DM1 en comparación con los controles, además en las regiones SE, TE, IE, CS y CN la diferencia de sensibilidad es significativa entre ambos grupos.

Sensibilidad retiniana (dB)	GRUPO CONTROL		GRUPO DM1		P
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	
SE	25,69	3,66	27,31	2,39	0,000
TE	26,43	2,90	27,35	2,02	0,012
IE	25,22	3,57	26,25	2,58	0,032
NE	26,48	2,58	27,09	2,38	0,107
SI	27,04	3,63	27,69	2,52	0,123
TI	27,65	2,32	28,13	2,42	0,061
II	27,30	5,46	27,39	2,58	0,098
NI	27,30	2,65	27,80	2,87	0,052
CS	28,15	2,66	28,99	2,51	0,011
CT	28,42	2,73	28,85	2,36	0,160
CI	27,36	3,18	27,83	3,36	0,224
CN	27,87	2,98	28,88	2,56	0,007
C	26,21	3,36	27,26	2,64	0,079

Tabla 5. Media y desviación estándar (DS) de la sensibilidad retiniana en dB medida con el microperímetro MAIA en los 9 cuadrantes ETDRS, abreviados como : SE: Superior Externo, TE: Temporal Externo, IE: Inferior Externo, NE: Nasal Externo, SI: Superior Interno, TI: Temporal Interno, II: Inferior Interno, NI: Nasal Interno y C: Central, que a su vez se subdivide en CS: Central Superior, CT: Central Temporal, CI: Central Inferior, CN: Central Nasal y C global: Central Global. Además de la significación estadística considerando diferencias entre grupos con valor de $p < 0.05$ y marcadas en rojo.

En cuanto al resto de parámetros que obtenemos con el MAIA, con excepción del parámetro “Bivariate contour ellipse área” (BCEA) 63 angle, el BCEA 95 angle y las pérdidas de fijación, el resto presentan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0.05$).

	GRUPO CONTROL		GRUPO DM1		P
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	
MACULAR INTEGRITY	57,42	29,32	34,47	31,79	0,000
AVERAGE THRESHOLD	27,01	2,62	27,43	3,39	0,036
FIXATION STABILITY P1	84,82	17,40	89,48	14,32	0,012
FIXATION STABILITY P2	95,16	7,20	97,23	4,63	0,009
BCEA 63 ANGLE	5,52	61,48	2,50	57,74	0,686
BCEA 95 AREA	7,15	9,39	3,85	7,01	0,003
BCEA 95 ANGLE	5,52	61,48	2,03	58,09	0,676
FIXATION LOSES (%)	6,03	12,47	0,03	0,08	0,059

Tabla 6. Media y desviación estándar (DS) del resto de parámetros que ofrece el microperímetro MAIA para el grupo control y el grupo DM1, además hay una comparativa entre los valores de ambos grupos, apareciendo en rojo los valores que son estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

✓ **ESTUDIO DE CORRELACIÓN ANATOMO-FUNCIONAL.**

Utilizamos el test de Spearman para realizar un análisis de correlación de los datos anatómicos y funcionales obtenidos, mostrados en la Tabla 7.

Con respecto a la edad hay una correlación negativa y significativa con la sensibilidad retiniana en zonas tales como TE, IE, SI, TI, NI y con la sensibilidad central global en

pacientes DM1. Además, esta correlación negativa y significativa también la podemos ver en la AV en las regiones tanto del anillo externo como del interno y la central del microperímetro.

SENSIBILIDAD RETINIANA									
	SE	TE	IE	NE	SI	TI	II	NI	C global
Edad- coef correl.	-0,254	-0,263	-0,398	-0,269	-0,297	-0,291	-0,235	-0,411	-0,419
Sig.(2-tailed)	0,075	0,065	0,004	0,059	0,037	0,040	0,101	0,003	0,002
AV- coef correl.	-0,370	-0,327	-0,392	-0,338	-0,335	-0,317	-0,378	-0,325	-0,287
Sig.(2-tailed)	0,008	0,02	0,005	0,016	0,017	0,025	0,007	0,021	0,039
E.E.- coef correl.	0,047	-0,076	-0,024	0,035	-0,195	-0,179	-0,055	-0,035	-0,242
Sig.(2-tailed)	0,744	0,599	0,869	0,811	0,176	0,213	0,703	0,811	0,083
L.A.- coef correl.	0,049	-0,032	-0,087	-0,073	0,068	0,041	-0,055	-0,068	-0,052
Sig.(2-tailed)	0,736	0,823	0,548	0,616	0,637	0,778	0,703	0,639	0,716
PIO- coef correl.	0,045	-0,125	0,008	0,078	-0,013	0,032	-0,001	0,168	0,083
Sig.(2-tailed)	0,759	0,388	0,954	0,592	0,931	0,824	0,995	0,244	0,558

Tabla 7. Correlación de Spearman entre la sensibilidad retiniana medida por el microperímetro MAIA en los 9 cuadrantes del ETDRS y los diferentes parámetros de la función visual y la edad, para el grupo DM1. Los valores que alcanzan una diferencia significativa entre grupos ($p < 0,05$) están en color rojo.

La Tabla 8 correlaciona los valores de espesor obtenidos por el DRI-Triton OCT en el círculo central de la rejilla ETDRS y los valores de sensibilidad obtenidos por el MAIA con la media del anillo interno y del central perteneciente al grupo DM1, sin embargo no es significativa para ninguno de los protocolos.

	ETDRS C (RET TOT)	ETDRS C (GCL+)	ETDRS C (GCL++)
C global- Coef. de correlación	-0,157	-0,049	-0,083
Sig. (2-tailed)	0,267	0,728	0,559

Tabla 8. Correlación de Spearman entre los valores de espesor de la retina total, la capa GCL+ y la GCL++ en el círculo central, obtenidas por el DRI Triton SS-OCT y los valores de sensibilidad retiniana obtenidos mediante el microperímetro MAIA en pacientes DM1.

Analizando las Tablas 9, 10 y 11, las cuales correlacionan las medidas de espesores de las 3 capas en las cuatro zonas del anillo interno parafoveal (SI, TI, II y NI) de la rejilla ETDRS con DRI-Triton OCT con los umbrales medidos con el microperímetro MAIA en los radios de 3 y 5 grados, solo se observa una correlación significativa en los tres protocolos entre la sensibilidad retiniana en la región TE y el espesor en SI, II y NI.

También añadir que la correlación que existe entre el espesor en las zonas SI e II y la sensibilidad retiniana en II se mantiene en GCL++, esto también ocurre entre el espesor en SI y la sensibilidad retiniana en SI.

Sensibilidad retiniana	ETDRS SI (RET TOTAL)	ETDRS TI (RET TOTAL)	ETDRS II (RET TOTAL)	ETDRS NI (RET TOTAL)
SE – Coef. Correlación	0,110	-0,018	0,115	0,097
Sig. (2-tailed)	0,202	0,835	0,180	0,257
TE – Coef. Correlación	0,225	0,051	0,200	0,194
Sig. (2-tailed)	0,008	0,553	0,019	0,023
IE – Coef. Correlación	0,144	0,036	0,131	0,111
Sig. (2-tailed)	0,094	0,674	0,128	0,196
NE – Coef. Correlación	0,098	0,008	0,060	0,002
Sig. (2-tailed)	0,252	0,926	0,486	0,983
SI – Coef. Correlación	0,185	0,079	0,153	0,110
Sig. (2-tailed)	0,030	0,361	0,075	0,201
TI – Coef. Correlación	0,140	0,002	0,098	0,086
Sig. (2-tailed)	0,103	0,984	0,255	0,316

II – Coef. Correlación	0,206	0,096	0,169	0,125
Sig. (2-tailed)	0,016	0,263	0,049	0,144
NI – Coef. Correlación	0,146	0,075	0,109	0,065
Sig. (2-tailed)	0,089	0,383	0,204	0,452

Sensibilidad retiniana	ETDRS SI (GCL+)	ETDRS TI (GCL+)	ETDRS II (GCL+)	ETDRS NI (GCL+)
SE – Coef. Correlación	0,100	0,047	0,142	0,145
Sig. (2-tailed)	0,245	0,585	0,097	0,091
TE – Coef. Correlación	0,179	0,106	0,220	0,219
Sig. (2-tailed)	0,037	0,218	0,010	0,010
IE – Coef. Correlación	0,085	0,038	0,122	0,147
Sig. (2-tailed)	0,325	0,660	0,156	0,087
NE – Coef. Correlación	0,013	-0,029	0,054	0,032
Sig. (2-tailed)	0,879	0,733	0,530	0,713
SI – Coef. Correlación	0,109	0,073	0,141	0,101
Sig. (2-tailed)	0,204	0,395	0,100	0,239
TI – Coef. Correlación	0,161	0,102	0,158	0,138
Sig. (2-tailed)	0,060	0,237	0,066	0,107
II – Coef. Correlación	0,113	0,070	0,137	0,125
Sig. (2-tailed)	0,187	0,413	0,110	0,146
NI – Coef. Correlación	0,113	0,070	0,137	0,125
Sig. (2-tailed)	0,187	0,413	0,110	0,146

Sensibilidad retiniana	ETDRS SI (GCL++)	ETDRS TI (GCL++)	ETDRS II (GCL++)	ETDRS NI (GCL++)
SE – Coef. Correlación	0,159	0,045	0,151	0,178
Sig. (2-tailed)	0,063	0,601	0,078	0,038
TE – Coef. Correlación	0,215	0,062	0,21	0,232
Sig. (2-tailed)	0,012	0,475	0,012	0,006
IE – Coef. Correlación	0,146	0,034	0,148	0,170
Sig. (2-tailed)	0,089	0,690	0,085	0,047
NE – Coef. Correlación	0,069	-0,018	0,060	0,041
Sig. (2-tailed)	0,423	0,839	0,484	0,631
SI – Coef. Correlación	0,184	0,060	0,165	0,120
Sig. (2-tailed)	0,031	0,488	0,054	0,163
TI – Coef. Correlación	0,215	0,056	0,176	0,163
Sig. (2-tailed)	0,012	0,519	0,039	0,058
II – Coef. Correlación	0,183	0,077	0,170	0,134
Sig. (2-tailed)	0,032	0,370	0,047	0,120
NI – Coef. Correlación	0,179	0,047	0,152	0,119
Sig. (2-tailed)	0,036	0,589	0,076	0,164

Tablas 8, 9,10. Correlación entre el anillo interno parafoveal superior (SI), temporal (TI), inferior (II) y nasal (NI) de los diferentes protocolos de espesores (Retina total, GCL+ y GCL++) medidos con el DRI Triton SS-OCT y los umbrales de sensibilidad retiniana de los radios de 3 y 5 grados medidos por el microperímetro MAIA, entre el grupo control y el de pacientes con DM1. Los números marcados en rojos son aquellos que presentan diferencias significativas ($p < 0,05$).

5. DISCUSIÓN:

Como se puede observar en la primera parte del estudio (Tabla 2), referida a la comparación estructural de la retina entre ambos grupos, los enfermos incluidos en nuestro estudio que padecen una DM presentan mayores valores de espesor macular

que los controles. No se sabe cuál de todos los mecanismos dados en la diabetes puede provocar dicho aumento, pero hay varias teorías al respecto. Se piensa que la hiperglucemia también podría estar involucrada en dichos procesos de aumento de permeabilidad y apoptosis neural, los cuales están íntimamente relacionados con la RD, que pueden provocar una pérdida de la barrera hematorretiniana permitiendo que entre líquido en el espacio extravascular consiguiendo así un engrosamiento de la retina en el área macular **(35-38)**. También se han descrito modificaciones en las células de Müller o un aumento de la altura de las células del EPR

Dentro de los protocolos GCL+ y GCL++ (Tabla 3 y 4) también obtuvimos un aumento del espesor a nivel macular en los diabéticos respecto a los controles. En cambio, encontramos un menor espesor en las áreas del anillo externo y el área central, siendo más elevado el espesor a nivel del anillo interno de la rejilla del ETDRS, proporcionada por el DRI-Triton OCT. Esto es debido a que los cuerpos de las células ganglionares se encuentran en el anillo interno, es decir, en el parafoveal por lo que el espesor será mayor en esta localización que en el anillo perifoveal donde se encuentran sus axones. Debido a la pérdida de células ganglionares por apoptosis y la neurodegeneración que sufren los pacientes DM1, a pesar de no mostrar signos de RD, nos lleva a pensar en una disfunción funcional, sobretodo manifiesta en la disminución de AV con bajos contrastes demostrada en otros estudios. **(39, 45)**

Esta disminución en la CCG no solo pasa en pacientes DM1, sino que también se ve reflejada en el grupo control, lo que nos lleva a relacionar dicha pérdida de células ganglionares con la edad. Al no haber diferencias entre la edad media de los grupos la edad no justifica los hallazgos encontrados. Esta pérdida de CGL con el envejecimiento también ha sido demostrada por otros autores. **(40)**

El microperímetro, nos ha permitido identificar cambios de sensibilidad en las diferentes áreas de la rejilla ETDRS, utilizada previamente por el DRI-Triton OCT. **(41)** Como se ha visto en los resultados obtenidos (Tabla 5), la diferencia de sensibilidad entre el grupo control y el de pacientes DM1 es mínima, llegando a mostrar un ligero aumento en los pacientes con DM1. Hay que puntualizar que dentro del grupo DM1, hay menor sensibilidad en las zonas inferior, nasal y en el punto central en comparación con los controles. Sin embargo, esas diferencias no llegan a ser significativas, lo cual asocian otros estudios con que la disminución de sensibilidad será mayor según avanza la edad en la que se encuentren así como la severidad de la RD. **(41, 42)**

En cuanto a los valores relacionados con la fijación del paciente (tanto localización como estabilidad) obtenidos con el microperímetro, están fuertemente asociados con la función visual del paciente (AV). **(41, 43)** Como podemos ver en los resultados (Tabla 6), la estabilidad de fijación es similar entre ambos grupos, viendo que la sensibilidad macular así como la AV no están deterioradas. Sin embargo, en pacientes diabéticos se observa una integridad macular disminuida, lo cual puede estar relacionado con esa leve disminución de AV en los pacientes DM1 respecto a los controles. Cabe mencionar que la fijación no está afectada, es más tiene valores mayores en los diabéticos, sin alcanzar diferencias significativas entre grupos.

En el estudio anatómico-funcional hay una correlación negativa entre la AV y la sensibilidad retiniana (Tabla 7), puesto que una visión adecuada depende del correcto funcionamiento de las neuronas de la retina **(44)** y como hemos mencionado

previamente, hemos encontrado una disminución de células ganglionares en el grupo DM1, aunque no podemos justificar por ello la pérdida de AV.

En cuanto a la correlación en el anillo central entre el espesor retiniano medido por el DRI-Triton OCT y la sensibilidad retiniana medida por el microperímetro MAIA (Tabla 8) , resulta negativa para pacientes DM1 por lo que al sufrir cambios en el espesor retiniano disminuye la sensibilidad retiniana (42), sin ser significativa para ninguno de los protocolos y tampoco hay una disminución de sensibilidad retiniana manifiesta en estos pacientes.

Finalmente la correlación positiva significativa entre ambos grupos que aparece (tablas 8,9,10) en los tres protocolos del DRI-Triton OCT (retina total, GCL+ y GCL++) entre los anillos de 3 y 5 grados y el anillo interno de la rejilla ETDRS nos indica la relación, en este caso proporcional, entre espesor y sensibilidad retiniana. Solamente hay una correlación positiva significativa que se repite en los tres protocolos entre la zona temporal del anillo externo (MAIA) con las zonas superior, inferior y nasal.

Todos estos resultados obtenidos nos ayudan a aclarar la duda sobre cuál de los mecanismos es el primero que desencadena la RD en pacientes diabéticos, si es el daño microvascular o bien el neurodegenerativo, siendo la segunda hipótesis la opción más pausable, al igual que han postulado otros estudios. (45)

6. CONCLUSIÓN:

Con los resultados obtenidos en este estudio podemos concluir que:

1. El DRI-Triton OCT es una prueba no invasiva con una buena resolución para poder medir el espesor total de la retina, la GCL+ y la GCL++ en los 9 cuadrantes del ETDRS sin necesidad de dilatación pupilar.
2. El microperímetro es un buen test funcional complementario al valor de la AV y del espesor de las capas de la retina medidas con OCT.
3. Gracias a la combinación de nuevas técnicas de diagnóstico desarrolladas, como el OCT y la microperimetría, podemos detectar con antelación cualquier tipo de daño retiniano previo a la aparición de RD, y poder actuar con antelación antes de llegar a posibles complicaciones irreversibles.
4. Los pacientes DM1 de larga evolución sin signos de RD presentan una función visual mantenida, tanto en AV como en sensibilidad retiniana. La edad, tanto en pacientes DM1 como en controles sanos, es inversamente proporcional a la sensibilidad retiniana. Ambos sufren pérdida de células ganglionares, siendo mayor la pérdida en el grupo de DM1.
5. Hay una relación directamente proporcional entre la sensibilidad retiniana y el espesor macular.
6. Los pacientes DM1, previo a la aparición de signos de RD, sufren cambios neurodegenerativos a nivel retiniano.

Bibliografía:

1. Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Revista Española de Cardiología*. 2002;55(05):525-7.
2. Cassels NK, Wild JM, Margrain TH, Chong V, Acton JH. The use of microperimetry in assessing visual function in age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmology*. 2018;63(1):40-55.
3. Socarrás Suárez MM, Bolet Astoviza M, Licea Puig M. Diabetes mellitus: tratamiento dietético. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2002;21:102-8.
4. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2010;33(Supplement 1):S62-S9.
5. Diabetes F. *Diabetes Atlas*. 2013. Sexta Edición.
6. Bravo JJM. Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. *Semergen-Medicina de Familia*. 2001;27(3):132-45.
7. Dosso AA, Bonvin ER, Morel Y, Golay A, Assal JP, Leuenberger PM. Risk factors associated with contrast sensitivity loss in diabetic patients. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 1996;234(5):300-5.
8. Hyvärinen L, Laurinen P, Rovamo J. Contrast sensitivity in evaluation of visual impairment due to diabetes. *Acta ophthalmologica*. 1983;61(1):94-101.
9. Sokol S, Moskowitz A, Skarf B, Evans R, Molitch M, Senior B. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Archives of ophthalmology*. 1985;103(1):51-4.
10. Greenstein V, Shapiro A, Zaidi Q, Hood D. Psychophysical evidence for post-receptor sensitivity loss in diabetics. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1992;33(10):2781-90.
11. Hardy K, Lipton J, Scase M, Foster D, Scarpello J. Detection of colour vision abnormalities in uncomplicated type 1 diabetic patients with angiographically normal retinas. *British Journal of Ophthalmology*. 1992;76(8):461-4.
12. van Velthoven ME, van der Linden MH, de Smet MD, Faber DJ, Verbraak FD. Influence of cataract on optical coherence tomography image quality and retinal thickness. *British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(10):1259-62.
13. Scanlon PH, Foy C, Chen FK. Visual acuity measurement and ocular comorbidity in diabetic retinopathy screening. *British Journal of Ophthalmology*. 2008;92(6):775-8.
14. Prasad S, Kamath GG, Jones K, Clearkin LG, Phillips RP. Prevalence of blindness and visual impairment in a population of people with diabetes. *Eye*. 2001;15(5):640.
15. Broadbent D, Scott J, Vora J, Harding S. Prevalence of diabetic eye disease in an inner city population: the Liverpool Diabetic Eye Study. *Eye*. 1999;13(2):160.
16. Sharanjeet K, Ismail S-A, Mutalib HA, Ngah NF. HbA1c and retinal sensitivity in diabetics using microperimetry. *Journal of Optometry*. 2018;12(3):174-179
17. Vélez J. *Oftalmología. Apuntes sobre rehabilitación visual*. 1994:47-150.
18. Dubón Peniche MdC, Mendoza Larios LA. Retinopatía diabética. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*. 2012;55:52-7.
19. de Escalona-Rojas JM, Querreda-Castañeda A, García-García O. Actualización de la retinopatía diabética para médicos de atención primaria: hacia una mejora de la medicina telemática. *Semergen-Medicina de Familia*. 2016;42(3):172-6.

20. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research G. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1796-806.
21. Villalobos Castaldi FM. Uso de la red vascular de la retina como medio biométrico de identificación: Instituto Politécnico Nacional. Centro de Investigación en Computación; 2011.
22. Riordan-Eva P, Cunningham ET, Pérez AD, Espinosa RLL, Retana VMP. Vaughan y Asbury: oftalmología general: McGraw-Hill; 2012.
23. De Hoz Montañana R, Ramírez Sebastián AI. Implicaciones del control nervioso del flujo sanguíneo coroideo en las enfermedades oculares. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2006;81:241-2.
24. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(2):144-68.
25. Olmos P, Araya-Del-Pino A, González C, Laso P, Iribarra V, Rubio L. Fisiopatología de la retinopatía y nefropatía diabéticas. *Revista médica de Chile*. 2009;137:1375-84.
26. Rohrschneider K, Bültmann S, Springer C. Use of fundus perimetry (microperimetry) to quantify macular sensitivity. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2008;27(5):536-48.
27. Michalewska Z, Michalewski J, Nawrocki J. New OCT technologies take imaging deeper and wider. *Retinal Physycian*. 2013;10:42-8.
28. Orduna E, Sanchez-Cano A, Luesma MJ, Perez-Navarro I, Abecia E, Pinilla I. Interocular Symmetry of Choroidal Thickness and Volume in Healthy Eyes on Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic research*. 2018;59(2):81-7.
29. Sanchez-Cano A, Orduna E, Segura F, Lopez C, Cuenca N, Abecia E, et al. Choroidal thickness and volume in healthy young white adults and the relationships between them and axial length, ametropia and sex. *American Journal Of Ophthalmology*. 2014;158(3):574-83. e1.
30. Markowitz SN, Reyes SV. Microperimetry and clinical practice: an evidence-based review. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2013;48(5):350-7.
31. T Chylack L, K Wolfe J, M Singer D, C Leske M, Bullimore M, Bailey I, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group, 1993. 831-6 p.
32. Pérez del Palomar A, Cegoñino J, Montolío A, Orduna E, Vilades E, Sebastián B, et al. Swept source optical coherence tomography to early detect multiple sclerosis disease. The use of machine learning techniques. *Plos one*. 2019;14(5):e0216410.
33. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *JAMA Ophthalmology*. 1985;103(12):1796-806.
34. Adhi M, Aziz S, Muhammad K, Adhi MI. Macular thickness by age and gender in healthy eyes using spectral domain optical coherence tomography. *PLoS One*. 2012;7(5):e37638-e.
35. Andonegui J, Jiménez Lasanta L. Edema macular diabético. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2008;31:35-44.
36. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003;27(2):283-90.
37. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW. Diabetic Retinopathy: More Than Meets the Eye. *Survey of Ophthalmology*. 2002;47:S253-S62.

38. Pinilla I, Idoipe M, Perdices L, Sanchez-Cano A, Acha J, Lopez-Galvez MI, et al. Changes in total and inner retinal thicknesses in type 1 diabetes with no retinopathy after 8 years of follow-up. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2019.
39. Van Dijk HW, Kok PH, Garvin M, Sonka M, DeVries JH, Michels RP, et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3404-9.
40. van Dijk HW, Kok PHB, Garvin M, Sonka M, Devries JH, Michels RPJ, et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3404-9.
41. Midena E, Vujosevic S. Microperimetry in diabetic retinopathy. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2011;25(2):131-5.
42. Vujosevic S, Midena E, Pilotto E, Radin PP, Chiesa L, Cavarzeran F. Diabetic Macular Edema: Correlation between Microperimetry and Optical Coherence Tomography Findings. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006;47(7):3044-51.
43. Tirado Martínez OM, Hernández Pérez A, Linares Guerra M, Rodríguez Masó S. Bases teóricas de la microperimetría en la rehabilitación visual de pacientes con baja visión. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2011;24:356-63.
44. Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, Antonetti DA. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clinical & Experimental Ophthalmology: Viewpoint*. 2000;28(1):3-8.
45. Orduna E. , Pinilla I., Fuentes L.. Valoración de las modificaciones en el espesor retiniano total y capa de fibra nerviosas y células ganglionares de la retina en diabéticos tipo I sin retinopatía. Departamento de fisiología y farmacología. Universidad de Zaragoza. 2018.

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Documento de CONSENTIMIENTO INFORMADO GENERAL:

El/la Paciente D/D. ^a..... natural de.....
con domicilio en.....
Ciudad..... Provincia.....
con edad de.....y DNI....., menor de edad, y abajo firmante,
ha sido INFORMADO DETALLADAMENTE SOBRE.....

..
La medicación prescrita/intervención o prueba a la que va a ser sometido
.....y que de forma resumida consiste en
.....
.....

Se le ha informado sobre los riesgos y efectos secundarios inherentes a la
mencionada y explicada medicación/intervención o prueba, y que son los
siguientes:

.....
Asimismo se le ha informado de los riesgos probables que son.....
.....
.....

Todo ello tal y como preceptúa la actual Ley 41/2002, de Autonomía del Paciente,
por lo cual, entiende y acepta los anteriores puntos por lo que firma
el presente CONSENTIMIENTO INFORMADO
En la fecha..... de..... del año 20.....

Médico responsable

El/la paciente