



Universidad de Valladolid



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**“ANÁLISIS DE FACTORES TOMOGRÁFICOS PREDICTORES DE
MALA RESPUESTA A TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO EN
EDEMA MACULAR DIABÉTICO”**

**MÁSTER DE RETINA
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

Alumna:

Clara Vázquez Alfageme

Tutores:

Dra. María Isabel López Gálvez

Dr. Roberto Gallego Pinazo

Valladolid, Agosto del 2014.

Clara Vázquez Alfageme

Médico Especialista en Oftalmología



21/May/1984



C/ Bobby Deglané 5, 3D. 41001 Sevilla



+34 618609972



cvazqueza@ioba.med.uva.es



FORMACIÓN ACADÉMICA:

2013 - Actualidad	MÁSTER INTERUNIVERSITARIO EN RETINA. Universidad de Valladolid
2012-2013	EXPERTO UNIVERSITARIO: "ESTADÍSTICA APLICADA A LAS CIENCIAS DE LA SALUD" Fundación UNED (Universidad Nacional de Educación a Distancia).
2010-2011	MÁSTER OFICIAL: "CONOCIMIENTO ACTUAL DE LAS ENFERMEDADES RARAS". Universidad Pablo de Olavide (UPO) y Universidad Internacional de Andalucía (UNIA).
2009-2013	MÉDICO ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA. MIR Oftalmología en Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla).
2002-2008	LICENCIADA EN MEDICINA. Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla.

MÉRITOS DURANTE EL CURSO ACADÉMICO:

DOCENCIA

- **Curso de formación continuada en oftalmología 2013/2014.** Universidad de Valladolid. Octubre a Junio de 2014. En curso.
- **V Curso teórico-práctico de cirugía del glaucoma.** Instituto de Oftalmobiología Aplicada. Universidad de Valladolid. Valladolid, 9-11 Junio 2014.
- **III Curso teórico-práctico de cirugía del cristalino: extracapsular y facoemulsificación.** Instituto de Oftalmobiología Aplicada. Universidad de Valladolid. Valladolid, 7-9 Abril 2014.
- **I Curso teórico-práctico de iniciación a la vitrectomía.** Instituto de Oftalmobiología Aplicada. Universidad de Valladolid. Valladolid, 18-20 Noviembre 2013.

COMUNICACIONES

- Vázquez-Alfageme C, Cocho L, López JC, Pastor JC. **Anatypical intraocular foreignbodies masquerading as panuveitis.** En: 12th International Ocular Inflammation Society Congress, held in conjunction with 27th Spanish Uveitis Group Special Meeting. Valencia, 2014.
- Cocho L, Vázquez-Alfageme C, Calonge M. **Retinitis and panuveitis in a child: a diagnostic dilemma.** En: 12th International Ocular Inflammation Society Congress, held in conjunction with 27th Spanish Uveitis Group Special Meeting. Valencia, 2014.

PUBLICACIONES

- Vázquez-Alfageme C, Coco RM. **Cloroquina o derivados para el Síndrome de Sjögren: ¿Existe un protocolo claro de detección y prevención?** Gota a gota. Revista de la Asociación Española del Síndrome de Sjögren. Edición XVIII, 2014.
- Vázquez-Alfageme C, Herreras JM, Calonge M. **Cirugía diagnóstica: Biopsias y Uvetitis.** En: Protocolos de la Sociedad Española de Oftalmología 2014 (en prensa).

FORMACIÓN CONTINUADA

- **I Curso de introducción a las normas de buena práctica clínica para investigadores.** Universidad de Valladolid. Junio 2014.
- **Curso básico en retina. Interacción y debate para la retina del futuro.** Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV). Mayo 2014.
- **Retinova.** Novartis. Marzo 2014.
- **Programa STEP: El siguiente paso en retina médica.** Novartis. Febrero 2014.
- **Retinopatía diabética. Protocolos de Interpretación y Derivación.** Univadis. Enero 2014.

**AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN
PÚBLICA
DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

(Art. 6.2 del Reglamento de la UVA sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster)

Dña. **María Isabel López Gálvez** en calidad de Tutora de la alumna Dña. Clara Vázquez Alfageme del Máster en Retina del curso académico: 2013-2014.

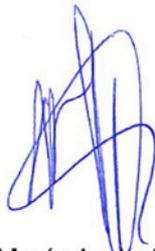
CERTIFICA haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado

“Análisis de factores tomográficos predictores de mala respuesta a tratamiento antiangiogénico en el edema macular diabético”.

y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria de Septiembre.

En Valladolid a 22 de Agosto de 2014.

Vº Bº



Fdo.: María Isabel López Gálvez

EI/La Tutor/a

AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

(Art. 6.2 del Reglamento de la UVA sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster)

D. **Roberto Gallego Pinazo** en calidad de Tutor de la alumna Dña. Clara Vázquez Alfageme del Máster en Retina del curso académico: 2013-2014.

CERTIFICA haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado

“Análisis de factores tomográficos predictores de mala respuesta a tratamiento antiangiogénico en el edema macular diabético”.

y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria de Septiembre.

En Valladolid a 22 de Agosto de 2014.

Vº Bº

Fdo.: Roberto Gallego Pinazo.

El/La Tutor/a



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)

Valladolid a 19 de Junio de 2014

En la reunión del CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE del 19 de Junio de 2014, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

PI 14-154	ANÁLISIS DE FACTORES TOMOGRÁFICOS PREDICTORES DE MALA RESPUESTA A TRATAMIENTO ANTIANGIÓGENICO EN EDEMA MACULAR DIABÉTICO	I.P.: CLARA VÁZQUEZ ALFAGEME OTROS: MARÍA ISABEL LÓPEZ GÁLVEZ, ROBERTO GALLEGO PINAZO. IOBA RECIBIDO: 12-02-2014
-----------	--	--

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.



F. Javier Álvarez

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIC Área de Salud Valladolid Este –
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología
Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,
47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel: 983 423077



RESUMEN

El edema macular diabético (EMD) es la principal causa de pérdida de visión en pacientes diabéticos y un problema de gran trascendencia socio-sanitaria no solo por los costes derivados del tratamiento sino también por las barreras sociales generadas por la enfermedad que de hecho superan a las de la propia discapacidad. De ahí, que tanto la detección precoz como su tratamiento se hayan convertido en la actualidad en uno de los objetivos prioritarios.

El edema macular diabético con afectación central es el que más compromete a la visión y a día de hoy el tratamiento de elección para él es la terapia antiangiogénica (anti-VEGF) intravítrea ya que es la que ha demostrado que es posible recuperar al menos en parte la agudeza visual perdida. Sin embargo, no siempre se alcanza el resultado esperado. Más aún, existe un pequeño porcentaje de pacientes que a pesar de recibir el tratamiento adecuado no alcanzan un buen resultado esperado en términos de AV, e incluso en algunos puede empeorar tras el tratamiento. Se desconoce cual es la razón exacta que motiva el fracaso terapéutico por lo que identificar los factores predictores de esa mala respuesta a la terapia anti-VEGF podría suponer no sólo un ahorro en términos de gasto sanitario, sino también una forma de prevención de los efectos secundarios de un tratamiento no inocuo, como son los anti-VEGF.

En este trabajo se postula que mediante el análisis de las imágenes y datos proporcionados por la tomografía de coherencia óptica (OCT) es posible identificar factores cuantitativos y cualitativos que permiten predecir una mala respuesta a tratamiento con anti-VEGF en pacientes con EMD y afectación central.

Para ello se ha planteado un estudio observacional multicéntrico retrospectivo en pacientes con EMD, atendidos en el IOBA, en el Hospital Clínico Universitario, y en el servicio de oftalmología del Hospital Universitario y Politécnico La Fé de Valencia, tratados con anti-VEGF durante los años 2010 y 2014, en los que se relacionarán datos tomográficos cuantitativos y cualitativos, con factores clínicos y con la respuesta al tratamiento anti-VEGF.

En base a los datos aportados por este estudio se puede afirmar la importancia de las variables tomográficas, cuantitativas y cualitativas, como predictoras de la mala respuesta a terapia anti-VEGF, así como su implicación en la función visual. Estas variables han sido superiores al resto de variables, clínicas y sistémicas, a la hora de predecir la respuesta a tratamiento antiangiogénico.

INDICE

RESUMEN	6
INDICE	7
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. EDEMA MACULAR DIABÉTICO: CONCEPTO, CLASIFICACIÓN Y FACTORES DE RIESGO.....	10
Clasificación del EMD:	11
1. 2. FISIOPATOLOGÍA:.....	12
Alteración de la BHR interna:	12
1.3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT):.....	13
1.4. TRATAMIENTO ACTUAL:.....	14
1. 5. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO.....	15
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	17
2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO	17
2.2. OBJETIVO PRINCIPAL	17
2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	17
3. MATERIAL Y MÉTODOS	18
3.1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	18
Criterios de inclusión:.....	18
Criterios de exclusión:	18
3.2. METODOLOGÍA.....	19
Agudeza visual	20
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT).....	20
Protocolo de recogida de las variables tomográficas en el estudio.....	21
Hemoglobina glicosilada (HbA1C): Basal e histórica	23
Respuesta al tratamiento anti-VEGF	23
3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
4. RESULTADOS	25
4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	25
4.2. RESPUESTA A LA TERAPIA ANTI-VEGF	28
4.3. ANÁLISIS DE FACTORES DE RESPUESTA.....	29
4.4. ANÁLISIS DE LA IMPLICACIÓN FUNCIONAL DE LAS VARIABLES TOMOGRÁFICAS.....	32
4.5. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN DE LAS VARIABLES TOMOGRÁFICAS CON FACTORES DE RIESGO Y OTRAS VARIABLES CLÍNICAS.....	34
4.6. ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE TRATAMIENTOS PREVIOS EN EL RESULTADO DE LA TERAPIA ANTI-VEGF.....	36
4.7. HBA1C Y VARIACIÓN DE HBA1C EN RELACIÓN CON EL ÉXITO A LA TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA	36
4.8. FÓRMULAS PREDICTORAS.....	39
5. DISCUSIÓN	40
6. CONCLUSIONES	46

7. ABREVIATURAS.....	47
APÉNDICE 1: ESTRUCTURA DE LA RETINA Y LAS BARRERAS HEMATO-RETINIANAS. .	48
Estructura de la retina:.....	48
Barreras hemato-retinianas ⁴ :.....	49
APÉNDICE 2: NOMENCLATURA DE LAS CAPAS EN LA OCT.....	50
LISTA DE FIGURAS Y TABLAS.....	52
8. BIBLIOGRAFIA.....	54

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un desorden metabólico de etiología múltiple que resulta de un defecto en la secreción de insulina, en la acción de ésta o en ambas y que cursa con hiperglucemia crónica y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas¹.

La diabetes mellitus se ha convertido en la gran pandemia del siglo XXI. Según datos de la Federación Internacional de Diabetes (FID)² se calcula que actualmente 382 millones de personas (el 8,3% de la población adulta) tienen diabetes. De ellos, 175 millones (46%) están sin diagnosticar.

Tanto en términos humanos como financieros, la carga de la diabetes es enorme. Actualmente se sitúa como la cuarta o quinta causa de mortalidad en los países desarrollados. En 2013 provocó 5,1 millones de muertes (lo que equivale a una muerte cada seis segundos) y representó unos 548.000 millones de dólares en gasto sanitario (el 10,8% del gasto sanitario mundial). Así mismo, la diabetes y sus complicaciones son una importante causa de discapacidad y disminución de la calidad de vida.

Si se sigue la tendencia actual se estima que en el año 2035 unos 592 millones de personas tendrán diabetes (un adulto de cada 10), fundamentalmente por los grandes incrementos esperados en los países en desarrollo.

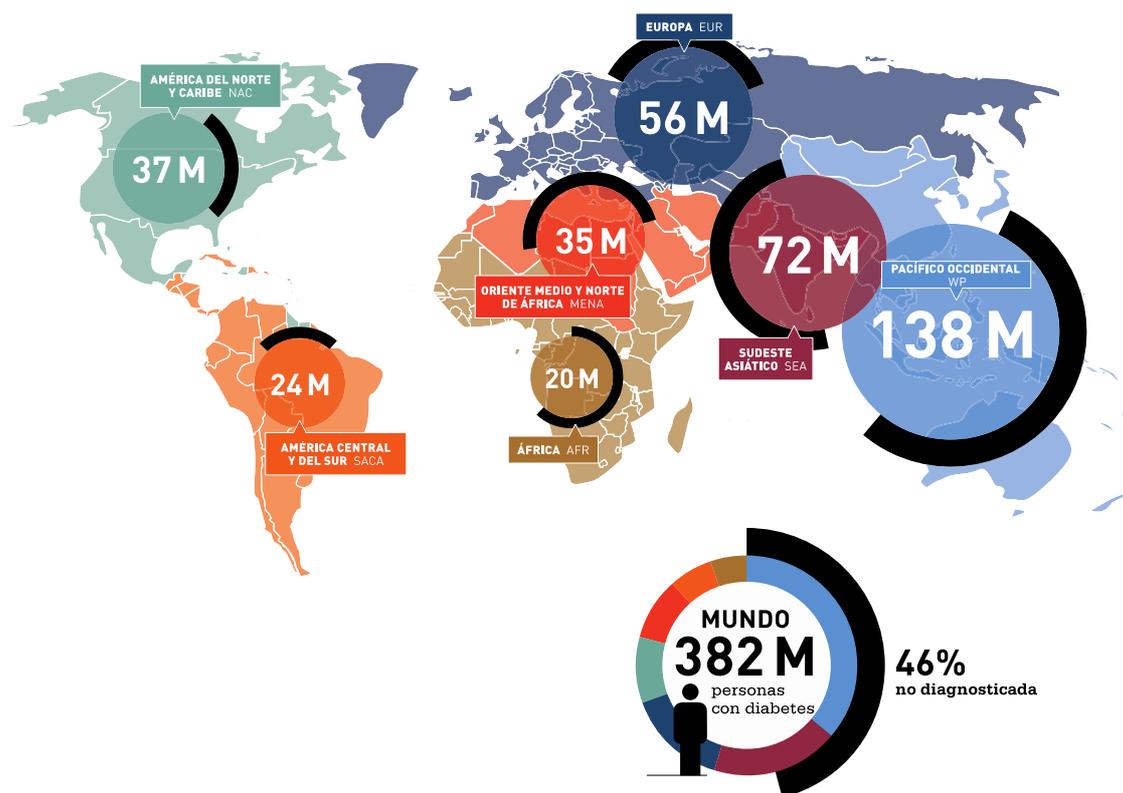


Figura 1: Número de personas con diabetes por región de la Federación Internacional de Diabetes en 2013.

Tomado de: IFD: International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.

La retinopatía diabética (RD) es una de las complicaciones más temidas de esta enfermedad. Es la afectación crónica y progresiva de la microcirculación retiniana que aparece

como resultado de una hiperglicemia prolongada y otras condiciones asociadas a la diabetes mellitus, como la hipertensión arterial¹.

Aproximadamente un tercio de las personas con diabetes desarrollan algún grado de retinopatía. De hecho, la RD, y sobretodo el edema macular diabético (EMD) son la principal causa de pérdida de visión y ceguera en adultos en edad laboral activa en los países desarrollados²³⁴.

El EMD tiene una prevalencia mundial de 6,81%² en personas diagnosticadas de diabetes. Afecta sobretodo a los diabéticos tipo 2, el tipo más frecuente de diabetes.

1.1. EDEMA MACULAR DIABÉTICO: CONCEPTO, CLASIFICACIÓN Y FACTORES DE RIESGO.

El edema macular diabético (EMD) es un cuadro clínico que se origina como consecuencia del deterioro de la microcirculación retiniana fruto de la hiperglucemia crónica del diabético y que se caracteriza por la alteración de la anatomía macular producida por un acúmulo de fluido en ésta, ya sea de tipo quístico o difuso.

El EMD puede darse con cualquier grado de retinopatía, siendo más frecuente cuanto más severa es ésta (tabla 1).

Tabla 1: Clasificación Internacional de la Retinopatía Diabética¹

Nivel de retinopatía	Signos oftalmoscópicos
Sin RD aparente	Sin anomalías
RDNP leve	Sólo microaneurismas
RDNP moderada	Más que microaneurismas, pero menos que RDNP severa
RDNP severa	Cualquiera de los siguientes: - >20 hemorragias intraretinianas en cada uno de los cuatro cuadrantes. - Arrosariamiento venoso en al menos dos cuadrantes. - IRMA en uno o más cuadrantes.
RDP	Al menos uno de los siguientes: - Neovascularización. - Hemorragia vítrea o prerretiniana.

La prevalencia del EMD depende de varios factores (tabla 2): el tipo de diabetes y el tiempo de evolución de la enfermedad son los más importantes⁵. En 1995 Klein publicó que la incidencia de EMD tras 10 años de evolución era del 20,1% en DM tipo I, 25,4% en DM tipo II insulinodependiente y 13,9% en los no insulinodependientes. (BG)

Tabla 2: Factores de riesgo para el desarrollo de EMD⁵

Factores de riesgo para el desarrollo de EMD		
	<30 años	>30 años
No modificables	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de evolución DM • Género • Enfermedad cardiovascular 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de evolución DM
Modificables:	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1C elevada • TA elevada • Proteinuria • Uso diuréticos 	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1C elevada • TA elevada

Gracias a diferentes estudios epidemiológicos se han podido identificar también, múltiples factores de riesgo sistémicos que influyen en el desarrollo de esta complicación ocular, siendo el principal el mal control de la glicemia. El control de estos factores ayuda a reducir la incidencia del EMD, tal y como se vio en el Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), en el que se demostró una reducción en la prevalencia del EMD del 2,3% al 0,9% en la muestra con mejor control metabólico⁵.

Clasificación del EMD:

Tradicionalmente se ha clasificado el EMD según el patrón de fuga que presentaba en la AGF, así pues, en el edema focal se observan áreas de hiperfluorescencia bien localizadas, que suelen corresponderse con microaneurismas aislados o en clusters. Estas áreas localizadas de edema están, muchas veces, delimitadas por exudados duros o lipídicos (exudación circinada). En el EMD difuso, sin embargo, se observa una fuga difusa del colorante, puesto que este tipo de edema se debe a la disfunción extensa de la red capilar¹⁶.

No todos los edemas maculares diabéticos afectan a la fovea, y por tanto, pueden alterar la agudeza visual. Con fines prácticos, el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group (ETDRS), definió el concepto de edema macular clínicamente significativo (EMCS) para diferenciar aquel engrosamiento retiniano, diagnosticado por biomicroscopía, que podía afectar a la agudeza visual y ser, por tanto, susceptible de tratamiento, de los que no. Esta clasificación es la más utilizada hoy en día en la práctica clínica.



Edema macular clínicamente significativo⁷:

- 1) Engrosamiento retiniano en las 500um centrales.
- 2) Exudados duros en las 500um asociados a engrosamiento retiniano adyacente.
- 3) Engrosamiento retiniano de al menos 1 diámetro de disco, localizado en un área de un diámetro de disco del centro de la mácula.

Figura 2: Edema macular clínicamente significativo (EMCS). Supuesto 2.

En 2004 Panozzo introdujo una clasificación para el EMD en función del patrón que presentara en la OCT (quístico, esponjiforme o con desprendimiento del neuroepitelio)⁸.

En un intento de correlacionar el patrón angiográfico con la imagen de OCT, Byeon⁹, observó que en el edema con fuga de fluoresceína focal el acúmulo de fluido en la OCT se localizaba fundamentalmente en la capa plexiforme externa o en la capa nuclear externa, con mínimos cambios en las capas internas. Además, era frecuente observar estructuras ovales de centro hiporreflectivo, localizados en la profundidad de la nuclear interna, que identificó como microaneurismas. Según Byeon, estos microaneurismas protuirían en la plexiforme externa, por lo que producirían acúmulo de fluido en las capas plexiforme y nuclear externa, y no en la propia nuclear interna (donde está el plexo capilar). En el edema con patrón de fuga difusa en la AGF, sin embargo, se observa acúmulo de fluido tanto en la capa nuclear interna como en la nuclear y plexiforme externa. Se cree que el fluido se acumula primero en la nuclear interna, entre las dos barreras, y secundariamente pasa a la OPL/ONL.

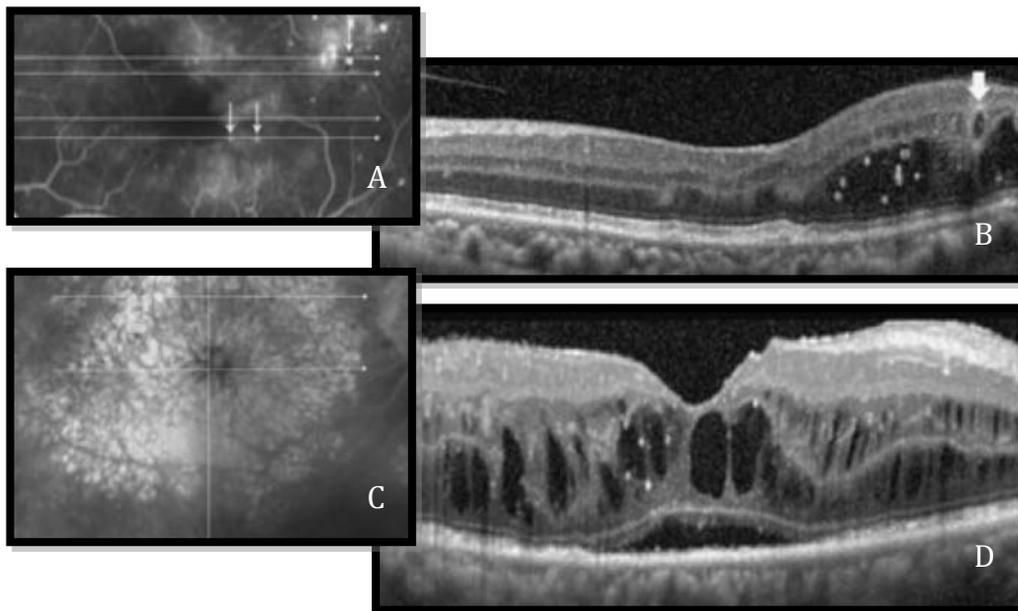


Figura 3: Diferentes patrones angiográficos y tomográficos de EMD. Paciente con EMD focal angiográficamente (A), en la OCT se observa (B) cómo un microaneurisma (flecha) interrumpe la plexiforme externa y ocasiona un engrosamiento esponjiforme por acúmulo de fluido en la nuclear externa. Otro caso de EMD, en esta ocasión con fuga difusa en la AGF (C), que se corresponde con un engrosamiento quístico en la OCT (D), a expensas de nuclear interna y externa, y con desprendimiento del neuroepitelio. Tomado de: Byeon SH, Chu YK, Hong YT, Kim M, Kang HM, Kwon OW. New insights into the pathoanatomy of diabetic macular edema: angiographic patterns and optical coherence tomography. *Retina Phila Pa.* 2012;32(6):1087-1099.

1. 2. FISIOPATOLOGÍA:

En la RD la ruptura de las barreras hemato-retinianas (BHR), sobretodo de la barrera hemato-retiniana interna⁵, con fuga de plasma desde la microcirculación retiniana, provoca un acúmulo de fluido extracelular⁹ y es la principal responsable del engrosamiento y edematización de la mácula^{9,10}.

Algunos estudios han demostrado que la hipoxia propia de la retinopatía diabética puede alterar la homeostasis de fluido en las células y producir acúmulo de fluido dentro de éstas (edema intracelular), principalmente en las células de Müller¹.

La BHR interna es la formada por las uniones entre las células endoteliales de los capilares retinianos no fenestrados (continuos), rodeados por pericitos, astrocitos y los pies terminales de las células de Müller, dando lugar a lo que se conoce como unidad neurovascular⁴¹¹. La BHR externa está formada por las uniones entre las células del EPR, separando la coriocapilar del neuroepitelio retiniano (Apéndice 1).

Alteración de la BHR interna:

La BHR interna es muy similar a la Barrera Hematoencefálica, estando compuesta por capilares no fenestrados, unidos por complejas "tight junctions" y pocas vesículas pinocíticas¹¹.

El movimiento de fluidos a través de la pared capilar sigue las reglas de Starling, estando determinado por la suma de la presión hidrostática y osmótica en el compartimento

luminal y extraluminal. El aumento de presión osmótica en el intersticio debido a la fuga de solutos plasmáticos por un defecto de la BHR interna conlleva la formación de edema extracelular.

El flujo de sustancias a través de esta barrera se produce por dos vías:

- Vía paracelular: Regulada por la apertura y cierre de las uniones intercelulares. Es la vía usada para el transporte de agua y pequeños solutos (<3nm).

- Vía transcelular: Las sustancias se unen a receptores de membrana y son movidas a través de la célula mediante un sistema de vesículas o caveolas (transcitosis). Es el tipo de transporte usado para las macromoléculas plasmáticas (albúmina, LDL, insulina).

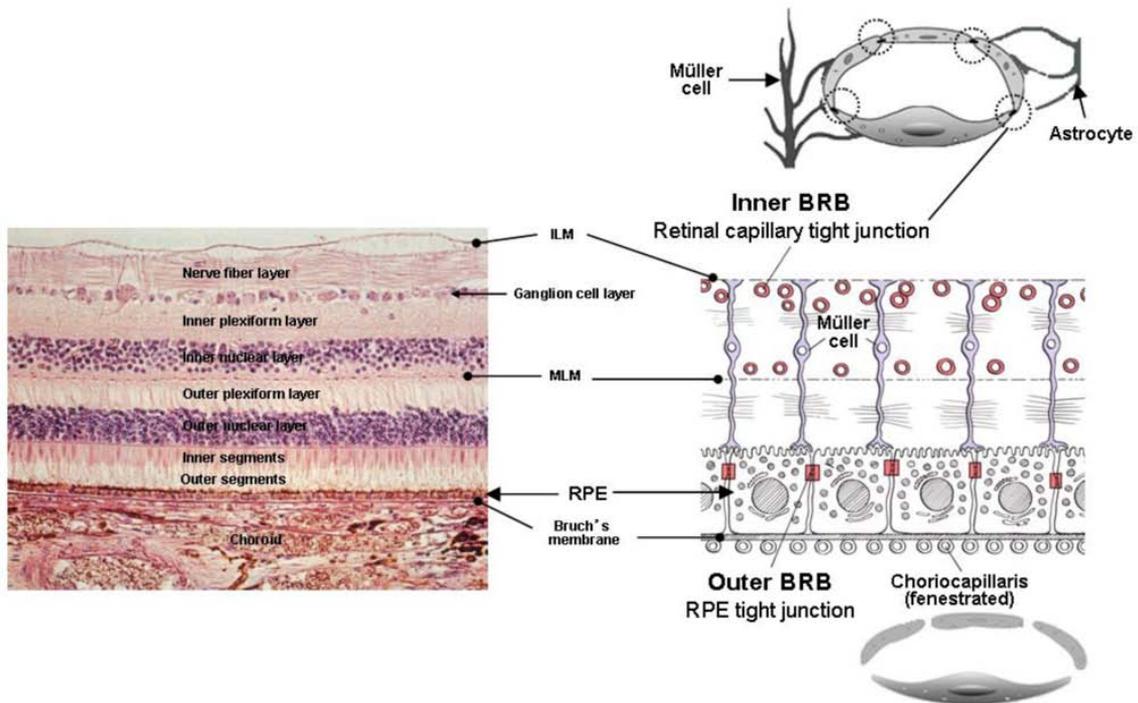


Figura 4: Estructura de la retina y barreras hemato-retinianas. Tomado de: Kuno N, Fujii S. RecentAdvances in Ocular DrugDeliverySystems. *Polymers*. 2011; 3(1):193-221.

El aumento del estrés oxidativo, la formación de productos de glicación avanzada (advancedglycationendproducts, AGEs), el exceso de VEGF (vascular endotelial grow factor), HGF (hepatocytgrow factor), TGF- β y PKC- β (proteinkinase C- β) y la alteración del sistema cinina-caliceína son diferentes mecanismos por los que la hiperglicemia mantenida altera la vía de transporte paracelular y sobretodo, la transcelular, con la consecuente edematización retiniana⁵.

1.3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT):

La comprensión de la patología retiniana ha estado tradicionalmente limitada por la escasez de estudios histológicos con una adecuada valoración clínica pre-mortem y al problema que supone la realización de biopsias in vivo¹².

Es por eso, que la introducción de la tomografía de coherencia óptica por Huang en 1991, ha supuesto una revolución en el campo de la oftalmología, permitiendo obtener imágenes (secciones transversales) de la estructura retiniana con resolución submicrométrica.

La OCT permite valorar de forma exacta la localización de las alteraciones retinianas, así como determinar medidas de forma objetiva, lo que la ha convertido en una herramienta casi imprescindible, tanto para el diagnóstico, como para el seguimiento de los tratamientos en retina, especialmente en patología macular. Así mismo, nos ha ayudado a describir y entender mejor los procesos fisiopatológicos que aquí ocurren.

Las primeras OCT disponibles comercialmente estaban basadas en la tecnología de dominio temporal (time-domain, TD-OCT con 400 A scans/s), pero han sido ampliamente superadas por las de dominio espectral (spectral-domain, SD-OCT con al menos 20 000 A scans/s) en cuestión de resolución, calidad de imagen y rapidez de adquisición de imágenes. Actualmente, la OCT se encuentra en continuo desarrollo y nuevas tecnologías están emergiendo en los últimos años. Así pues, en breve se podrá disponer comercialmente de gran variedad de tipos de OCT, como son: SweptSource (SS) OCT, adaptative optics (AO) OCT, polarization sensitive (PS) OCT, Doppler-OCT, OCT intraoperatoria u OCT de campo amplio.

La mayor resolución de las nuevas OCT, nos ha permitido distinguir nuevas estructuras y capas, sobretodo en la retina externa, por lo que la nomenclatura de éstas ha variado considerablemente en los últimos años. En este trabajo se ha utilizado la nomenclatura normalizada del Consenso Internacional para la nomenclatura de OCT recientemente publicada¹³.

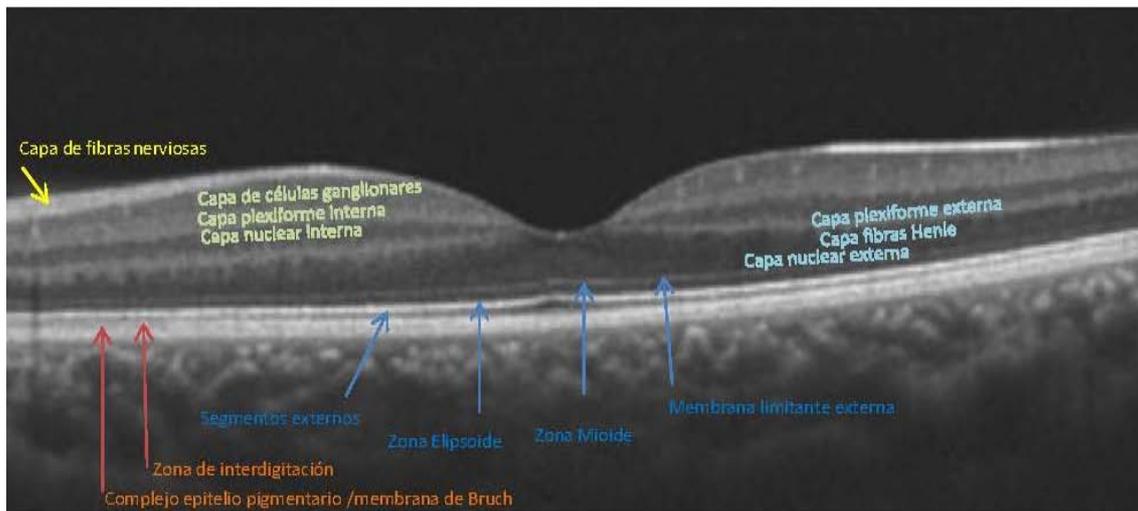


Figura 5: Nomenclatura normalizada del Consenso Internacional para la nomenclatura de OCT¹³.

1.4. TRATAMIENTO ACTUAL:

El abordaje del EMD es complicado al tratarse de un proceso de etiopatogenia multifactorial y compleja.

El láser ha resultado ser útil en el tratamiento del edema macular diabético, en forma de láser focal o en rejilla y ha estado considerado como el tratamiento estándar desde 1985 cuando el ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) demostró que tras su aplicación a los pacientes con edema macular clínicamente significativo, se reducía en un 50% el riesgo de pérdida visual. Pero aunque en este ensayo se demostró que el láser era eficaz para

detener la progresión de la RD y para minimizar el riesgo de pérdida visual, pocos pacientes mejoraron su agudeza visual (AV), apenas un 4%.

La introducción de la terapia antiangiogénica en 2005, con la aprobación de Macugen® (pergaptanib) para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), ha revolucionado el tratamiento de las enfermedades retinianas. Estos fármacos tienen la capacidad de inhibir el VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), involucrado en el aumento de permeabilidad vascular (edema) y formación de neovasos. Actualmente existen otros dos antiangiogénicos aprobados para el tratamiento de enfermedades retinianas: Lucentis® (ranibizumab) de Novartis y Eylea® (aflibercept) de Bayer. Existe un tercer antiangiogénico, que aunque no tiene indicación oftalmológica aprobada, se usa fuera de ficha técnica en algunas situaciones, es el Avastin® (bevacizumab) de Roche.

Actualmente, el ranibizumab es el único anti-VEGF aprobado por la EMA (European Medicines Agency) para su uso en el edema macular diabético (el aflibercept ha sido aprobado recientemente por la Federal Drug Administration de EEUU). Diversos estudios (READ-2, RESOLVE, RESTORE, RISE/RIDE, DRONAMON) han demostrado que la administración de ranibizumab intravítreo puede estabilizar o mejorar la visión y disminuir el grosor macular central en pacientes con Edema Macular Diabético. Similares beneficios se han obtenido con la administración de otros antiangiogénicos (bevacizumab en el estudio BOLT y aflibercept en los estudios VISTA y VIVID). En casos refractarios a tratamiento se pueden emplear corticoides intravítreos como el implante ILUVIEN, (aprobado para los edemas maculares diabéticos refractarios y de larga evolución), o fuera de ficha técnica triamcinolona IVT o el implante OZURDEX (aprobado ya por la FDA para los edemas en pseudofaquicos o pacientes que vayan a ser intervenidos).

Actualmente, la terapia antiangiogénica es la terapia de elección en el EMD con afectación central según las principales guías de práctica clínica¹⁶. La pauta de aplicación recomendada por la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) consiste en: inyecciones mensuales hasta alcanzar la máxima agudeza visual posible para cada paciente. Se recomienda suspender el tratamiento una vez alcanzada la estabilidad visual, entendiendo ésta como la no existencia de cambios en la AV durante las tres últimas visitas. Se recomiendan revisiones del paciente cada 2-3 meses una vez estabilizado y mantenida la AV durante al menos 6 meses. En caso de disminución de la AV se retratará, ya según necesidad, hasta alcanzar de nuevo la estabilidad visual.

1. 5. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Existe un porcentaje importante de pacientes que no alcanzan el resultado esperado en términos de AV, en incluso pueden empeorar tras el tratamiento con anti-VEGF. Identificar los factores predictores de esa mala respuesta puede suponer no sólo un ahorro en términos de gasto sanitario, sino también una forma de prevención de los efectos secundarios de un tratamiento no inocuo, como son los anti-VEGF.

Debido a que la OCT es la principal herramienta diagnóstica y de monitorización del tratamiento en el EMD, el análisis en profundidad de las imágenes, podría proporcionar valiosa información de cara a la obtención de marcadores predictores de respuesta.

Hasta la fecha, se han estudiado sobretodo las variables tomográficas cuantitativas, para la obtención de marcadores pronósticos. Está bien documentado que el grosor retiniano central se correlaciona bastante bien con la AV⁷, pero se han observado casos paradójicos en los que ha disminuido la AV a pesar de la resolución del edema o que haya mejorado la AV con un aumento del espesor. Estos datos sugieren que existen otros parámetros que se deben evaluar y no sólo el espesor retiniano. Cualitativamente se puede valorar el patrón del edema

(quístico o difuso), la presencia de desprendimiento del neuroepitelio (DNE), alteraciones en la interfasevítreamacular o la conservación de las capas de fotorreceptores, entre otros. Todos estos factores se han relacionado de una manera u otra con el pronóstico de la enfermedad y la eficacia del tratamiento.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La identificación de factores cualitativos y cuantitativos capaces de predecir la respuesta a la terapia antiangiogénica en la tomografía de coherencia óptica permitiría racionalizar la terapéutica y mejorar el pronóstico funcional de los pacientes con EMD.

2.2. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del proyecto es identificar las principales variables tomográficas, cuantitativas y/o cualitativas, que influyen en la respuesta al tratamiento anti-VEGF en el edema macular diabético.

2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Como objetivos secundarios, se plantea:

1. Evaluar la respuesta anatómica y funcional al tratamiento antiangiogénico en la muestra estudiada.
2. Evaluar la influencia de las variables clínicas en la respuesta a la terapia.
3. Estudiar la correlación de las variables tomográficas obtenidas con los factores de riesgo y otras variables clínicas.
4. Evaluar la influencia de los tratamientos previos en el resultado de la terapia antiangiogénica.
5. Valorar si la variación de HbA1C en los años previos al tratamiento se correlaciona mejor con la respuesta a tratamiento anti-VEGF que la HbA1C basal.
6. Crear una fórmula predictora, en función de las variables estudiadas, que nos permita identificar aquellos individuos con mayor probabilidad de no responder al tratamiento antiangiogénico.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha planteado un estudio multicéntrico, retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico en pacientes con edema macular diabético con afectación central tratados con terapia antiangiogénica y seguidos durante al menos 3 meses.

El estudio se ha llevado a cabo en 3 centros: el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), el Hospital Universitario y Politécnico de La Fé (HUPF, Valencia) y en el Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), en los que se han revisado las historias clínicas de pacientes diabéticos con EMD tratados con terapia antiangiogénica desde Enero del 2010 hasta Julio del 2014.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid-Estey toda la labor investigadora en él se adhiere a los principios bioéticos de la Declaración de Helsinki.

3.1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Pacientes con edema macular clínicamente significativo diagnosticado por biomicroscopía y confirmado por OCT y/o AGF.

Criterios de inclusión:

- Mayor de 18 años.
- Diagnosticado de EMD con afectación central y seguidos con OCT de dominio espectral (mismo modelo de OCT durante todo el período de seguimiento).
- Sometido a tratamiento anti-VEGF entre 2010 y 2014 (al menos 3 dosis de ranibizumab).
- Que se disponga de una historia clínica que incluya al menos una exploración oftalmológica completa antes del inicio del tratamiento.
- Agudeza visual mínima de 0.05.

Criterios de exclusión:

- Pérdida de seguimiento durante más de 3 meses o ausencia durante 2 visitas consecutivas.
- Que haya transcurrido un tiempo superior a 3 meses desde la indicación del antiangiogénico hasta su administración o entre antiangiogénicos consecutivos.
- Ausencia de datos en OCT.
- Opacidad de medios que no permita la correcta interpretación de la OCT.
- La presencia de otra patología oftalmológica que pueda comprometer la AV a juicio del investigador.
- Cirugía intraocular previa, salvo facoemulsificación si se ha producido al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio.
- Realización de algún tipo de procedimiento que pueda afectar la AV (capsulotomía, facoemulsificación) durante el tiempo del estudio.

- En caso de que la retinopatía diabética haya sido tratada previamente, deben haber transcurrido al menos:
 - 4 meses tras tratamiento con láser (PRFC, láser focal o rejilla)
 - 4 meses tras tratamiento con anti-VEGF.
 - 6 meses tras tratamiento con triamcinolonaintravítrea/ implante dedexametasona(Ozurdex®).
- Enfermedad renal importante que requiera diálisis.

3.2. METODOLOGÍA

Las variables del estudio fueron recogidas en el momento de la indicación de terapia antiangiogénica (Visita 0) y un mes tras la última inyección intravítrea (Visita 1).

Las variables no tomográficas se obtuvieron de los registros en la historia clínica de cada paciente y las tomográficas de las bases de datos de cada equipo, en función de las observaciones realizadas por un único observador. En la siguiente tabla (tabla 3) se detallan todas las variables valoradas en el estudio:

Tabla 3: Variables medidas en el estudio

DEMOGRÁFICAS	<ul style="list-style-type: none"> - Centro en el que se trató al paciente - Edad al inicio del tratamiento - Sexo
SISTÉMICAS	<ul style="list-style-type: none"> - Años de evolución de la DM. - Tipo de DM. - Insulinización - Histórico de HbA1C. En el histórico de HbA1C se recogieron todas las cifras de HbA1C del paciente disponibles en los registros informáticos. - HbA1C basal La HbA1C basal se definió como aquella más próxima a la visita 0 con un rango de +/- 6 meses
TRATAMIENTOS PREVIOS DEL EMD	<ul style="list-style-type: none"> - Panretinofotocoagulación (PRFC) - Láser focal o en rejilla - Anti-VEGF previo al tratamiento actual. - Corticoides intravítreos - Vitrectomía pars plana (VPP) previa.
VARIABLES CLÍNICAS	<ul style="list-style-type: none"> - Agudeza visual en la visita 0 o inicial (AVi) - Agudeza visual en la visita 1 o final (AVf), - Grado de retinopatía diabética según la clasificación internacional (tabla 1) - Ojo afectado - Meses de evolución desde el diagnóstico de EMCS - Número de anti-VEGF empleados en el tratamiento - Tiempo de tratamiento (meses)

VARIABLES TOMOGRÁFICAS CUANTITATIVAS

- Espesor central macular inicial (CMTi)
- Espesor central macular final (CMTf)
- Volumen total del cubo inicial
- Volumen total del cubo final
- Altura de los quistes foveales iniciales
- Altura de los quistes foveales finales

VARIABLES TOMOGRÁFICAS CUALITATIVAS

- Intergridad de la línea de elipsoides (inicial y final)
- Integridad de la MLE (inicial y final)
- Patrón tomográfico del EMD (inicial y final)
- Presencia de DNE (inicial y final)
- Localización de los quistes intrarretinianos (inicial y final).
- Presencia y localización de puntos hiperreflectivos (inicial y final).
- Alteraciones de la interfase vítreo-retiniana (inicial y final).

Agudeza visual

Las agudezas visuales registradas en las historias se obtuvieron en formato ETDRS o decimal y fueron traducidas a escala LogMAR (logaritmo del mínimo ángulo de resolución) para unificar el formato de la variable en la muestra y su posterior análisis estadístico. Para dicha transformación se utilizaron las fórmulas publicadas en la literatura¹⁴:

Tabla 4: Conversión de escala decimal a LogMAR y viceversa. Tomado de: Khoshnood B, Mesbah M, Jeanbat V, Lafuma A, Berdeaux G. Transformingscales of measurement of visual acuity at thegrouplevel. *OphthalmicPhysiolOpt J Br CollOphthalmicOptOptom.* 2010;30(6):816-823.

		A:	
		LogMAR	Decimal
De:	LogMAR	-	10^{-x}
	Decimal	$-\log_{10}(x)$	-

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

Para la realización de OCTs se usaron tres modelos diferentes de OCT de dominio espectral dependiendo del centro (tabla 5):

Tabla 5: Características de los OCT empleados en el estudio

Centro	OCT	Protocolo de adquisición	A scans/s
IOBA	3D OCT-1000 (Topcon)	Box Scan 6x6mm (512x128)	18 000 /s
HUCV	3D OCT-2000 (Topcon)	Macular 6x6 mm (512x128)	27 000/s
HUPF	Spectralis (Heidelberg Engineering)	Volumescan (1024x49)	40 000/s

Aunque los tres modelos abarcan para la medición un área de 6x6mm centrada en fovea, la adquisición de imágenes de esta área varía entre los modelos Topcon y el Spectralis. Mientras que los primeros usan protocolos de 512x128, es decir, 512 cortes axiales por cada una de las 128 líneas horizontales, en el Spectralis se adquieren 1024 cortes axiales por cada una de las 49 líneas horizontales.

Otra diferencia es que usan diferentes protocolos de segmentación para determinar el límite externo de la retina, y por tanto, calculan de forma distinta el espesor retiniano. Las OCT 1000 y 2000 determinan el límite de la retina externa en la porción interna del EPR, sin embargo, el Spectralis marca el límite en el complejo EPR-Membrana de Bruch. Por tanto, los CMT medidos con los Topcon son menores que con el Spectralis (233.68 ± 19.71 , según los valores normativos proporcionados por Topcon y 270.2 ± 22.5 para Spectralis, según bibliografía¹⁵). Como los valores absolutos entre equipos no son equiparables, se ha empleado a lo largo del estudio la reducción relativa del espesor para poder equiparar los datos de las diferentes OCT.

Protocolo de recogida de las variables tomográficas en el estudio

1. Centrado de la cuadrícula del ETDRS en fovea.

Las mediciones cuantitativas en la OCT se realizaron en base a la cuadrícula del ETDRS en los tres equipos. La cuadrícula del ETDRS centrada en fovea muestra el grosor promedio total en nueve sectores. Consta de tres círculos concéntricos con diámetros de 1 mm, 3 mm y 6 mm. Excepto por el círculo central, se divide en los cuadrantes superior, nasal, inferior y temporal. Por lo tanto, el círculo central tiene un radio de 500 micras (diámetro de 1 mm) y es lo que se identifica como espesor macular central (CMT).

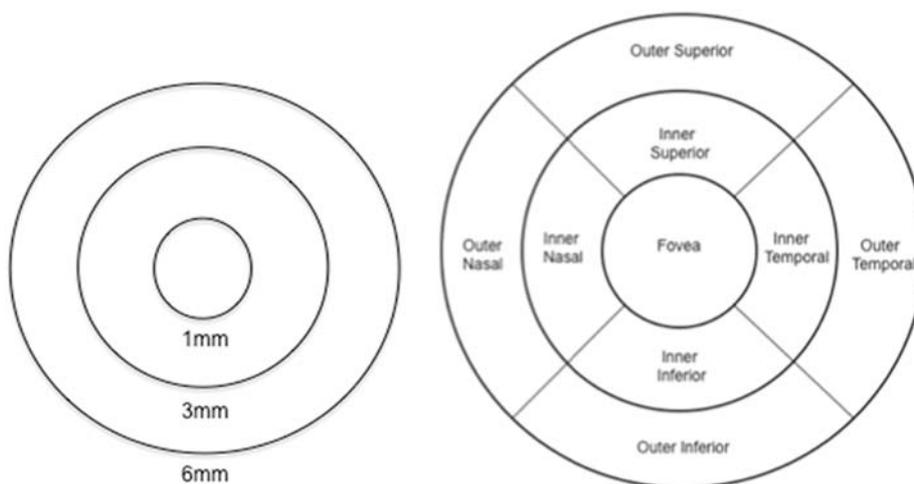


Figura 6: Cuadrícula del ETDRS¹⁶. Tomado de: Adhi M, Aziz S, Muhammad K, Adhi MI. Macular Thickness by Age and Gender in Healthy Eyes Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e37638.

El Spectralis presenta un sistema muy fiable de rastreo de la fovea (TruTrack™) mientras se obtienen las imágenes, por lo que, a pesar de los movimientos oculares, los escáneres axiales se corresponden con la retinografía y la cuadrilla de ETDRS suele estar correctamente centrada en la fovea. Los OCT Topcon no presentan un sistema tan fiable y por tanto, muchas veces es necesario centrar manualmente la cuadrilla del ETDRS para obtener medidas fiables de espesor.

En este trabajo se ha procedido a centrar la rejilla del ETDRS sistemáticamente en todos los casos para disminuir al máximo el error de la medida.

Para la determinación manual de la fovea se usaron los siguientes criterios:

- Ausencia de capas retinianas internas (INL, IPL, GCL)
- Engrosamiento de la capa hiporreflectiva correspondiente a los segmentos externos de los fotorreceptores.

2. Determinación de variables cuantitativas

El CMT se obtuvo de la cuadrícula ETDRS una vez recolocada y el volumen total, tanto inicial como final, se obtuvo del informe generado de cada OCT.

La altura o longitud vertical de los quistes foveales se midió con la herramienta de medición (Caliper). Con el corte centrado en fovea y ampliando la imagen al máximo (para conseguir mayor exactitud), se escogió el quiste mayor, dentro de las 1000 micras centrales (círculo 1 de la cuadrícula ETDRS). Se trazó con la herramienta de medición una línea perpendicular al plano del EPR en el punto de máxima longitud vertical del quiste.

3. Determinación de variables cualitativas

Se definió la **integridad de la línea de elipsoides** como la no interrupción de la línea correspondiente a los elipsoides (ver Apéndice 1) dentro del círculo 1 de la cuadrícula del ETDRS, no valorando como interrupciones las pérdidas de continuidad en la línea debidas a las sombras producidas por entes hiperreflectivos, como por ejemplo, los exudados duros retinianos. Los mismos criterios se siguieron para determinar la integridad de la MLE.

El **patrón tomográfico** del EMD se describió en función de la estructura predominante del engrosamiento retiniano a lo largo de todo el cubo macular, pudiendo ser:

- Quístico: Si el engrosamiento retiniano se produce a expensas de espacios intrarretinianos ópticamente vacíos, bien delimitados entre sí por septos.
- Difuso: Si se da un engrosamiento uniforme de las capas internas retinianas, con pérdida generalizada de la reflectividad, pero sin la presencia de espacios ópticamente vacíos (quistes).
- Mixto: Cuando ambos componentes tienen un papel similar en el edema macular diabético.

El **desprendimiento del neuroepitelio (DNE)** se definió como el acúmulo localizado de flúidosubfoveal, por encima de la capa hiperreflectante correspondiente al EPR/Membrana de Bruch.

Los **quistes intrarretinianos** se clasificaron según su localización a lo largo de todo el cubo macular en:

- Sólo externos: Únicamente se observan estructuras quísticas desde la capa correspondiente al EPR/Membrana de Bruch hasta la nuclear interna (incluida).
- Sólo internos: Si los quistes están situados únicamente entre la plexiforme interna y la CFNR, ambas incluidas.
- Externos e internos: Existen quistes en ambas localizaciones.

La presencia de **puntos hiperreflectivos** fue estimada ante la visualización de lesiones pequeñas, puntiformes e hiperreflectivas intrarretinianas a lo largo de todo el cubo macular, no

coincidentes con exudados duros en la retinografía (en equipos Topcon) o en la imagen del láser confocal de barrido del Spectralis. Para valorar su localización se siguieron los mismos criterios que con los quistes intrarretinianos.

Finalmente, se determinó que existía una **alteración de la interfase vítreo-retiniana**, al darse alguna de las siguientes condiciones en el área correspondiente al círculo 1 de la cuadrícula del ETDRS:

- Presencia de una adhesión vítrea a la superficie retiniana que modifica la depresión foveal (tracción vítreomacular, TVM).
- Existencia de una banda hiperreflectiva que causa pliegues en la superficie de la retina interna o modificación del perfil foveal (membrana epirretiniana, MER).

Hemoglobina glicosilada (HbA1C): Basal e histórica

La HbA1C es un parámetro de laboratorio que nos refleja de forma aproximada la glucemia media durante los últimos 3 meses (un eritrocito tiene una vida media de 120 días)¹⁷, por lo que para tener una idea lo más exacta posible del control metabólico del paciente, tendríamos que disponer de al menos 4 glicosiladas al año. Sin embargo, en este estudio se ha tomado la cifra de **HbA1c basal** dentro de un período de 6 meses antes y después de la visita 0, esto se debe a que, por razones de gasto sanitario, las principales guías de práctica clínica recomiendan actualmente sólo dos determinaciones al año en pacientes con buen control metabólico, y cuatro en aquellos con mal control metabólico. Debido a esto, la mayoría de pacientes diabéticos no van a disponer de 4 mediciones al año.

Para valorar la influencia de los valores **previos de HbA1C** se recogieron todas las mediciones de cada paciente disponibles en la historia clínica. Se estableció un tiempo de seguimiento por conveniencia y se creó una nueva base de datos en la que se incluyeron las HbA1C de aquellos pacientes que durante ese período de tiempo tuvieran un mínimo de 4 registros de HbA1C.

Con estos datos, se calcularon varias medidas de centralidad y de dispersión:

- Centralidad: Media, cuartiles, media recortada al 10, 20, 30 y 40%.
- Dispersión: desviación típica, rango, mínimo, máximo, rango intercuartílico, desviación típica recortada al 10, 20, 30 y 40%.

Estas medidas de centralidad y dispersión fueron comparadas con las variables de respuesta al tratamiento para valorar su relación.

Respuesta al tratamiento anti-VEGF

Para determinar la respuesta o no al tratamiento antiangiogénico, se han definido las siguientes variables de éxito:

- **Respuesta anatómica:** Reducción de al menos un 10% del CMT inicial.
- **Respuesta funcional:** Mejoría de al menos una línea de agudeza visual en escala decimal o 5 letras en escala ETDRS.
- **Respuesta total:** Cuando coinciden respuesta anatómica y funcional.

Con fines estadísticos, se definieron también, las siguientes variables cuantitativas:

- **Porcentaje de reducción del CMT:**

$$\text{Reducción CMT} = \frac{\text{CMT inicial} - \text{CMT final}}{\text{CMT inicial}} \times 100$$

- **Ganancia de AV:**

$$\text{Ganancia AV} = \log \text{AV ini} - \log \text{AV fin}$$

3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos han sido introducidos, codificados y analizados utilizando los programas estadísticos SPSS versión 21.0 y SAS versión 9.2

Para resumir los valores observados en la muestra en variables numéricas calculamos la media, la desviación típica (SD), la mediana y los valores máximo y mínimo. En el caso de variables cualitativas calculamos frecuencias absolutas y porcentajes para cada categoría.

La hipótesis de normalidad en las variables cuantitativas fue contrastada mediante el test de Komogorov-Smirnov.

Para estudiar la relación entre variables cualitativas obtuvimos tablas de contingencia y el test chi-cuadrado, usando, en los casos en los que la conveniencia de este test no estuvo garantizada, la prueba exacta de Fisher. Para medir la relación entre variables cuantitativas se utilizaron el coeficiente de correlación de Pearson (en caso de variables normales) y el de Spearman (en caso de variables no normales). En algunos casos se utilizaron los coeficientes de correlación parcial para anular la posible influencia de terceras variables. En el estudio de la relación entre variables cuantitativas y cualitativas se emplearon el test t de Student o el Análisis de la varianza, para variables normales, y el test de Mann-Whitney-Wilcoxon o de Kruskall-Wallis, para variables que evidenciaron falta de normalidad, en función del número de categorías en la variable no numérica.

Para resumir el comportamiento de la hemoglobina glicosilada en el tiempo utilizamos la media, la desviación típica, los percentiles 25, 50 y 75, el mínimo, el máximo y el rango y los rangos correspondientes al 50% y 80% de observaciones centrales. Para evitar la posible influencia en estimación de la localización y variabilidad de un pequeño porcentaje de mediciones discordantes en los individuos de la muestra calculamos medias y desviaciones típicas recortadas al 10%, 20% y 30%. Estas medidas se calculan utilizando el 90%, 80% y 70%, respectivamente, de observaciones más concentradas.

Finalmente modelizamos, utilizando regresión logística, la relación entre las 3 versiones de éxito/fracaso definidas con las variables medidas inicialmente. En estos modelos se incluyeron las variables seleccionadas por un procedimiento de paso a paso en el que se introdujeron aquellas variables que aparecieron con un p-valor <0.15 al estudiar su relación con estas definiciones de éxito/fracaso. Como subproducto de estos modelos obtuvimos estimaciones de los parámetros que definen reglas predictoras para el fracaso junto con estimaciones de la sensibilidad y especificidad que tendrían (corregidas por la validación cruzada correspondiente a dejar un individuo fuera). Otro subproducto de este análisis son estimaciones de las odds ratio de obtener un resultado de fracaso asociadas a cada uno de los factores incluidos en el modelo (corregidas por los demás factores incluidos en el modelo).

4. RESULTADOS

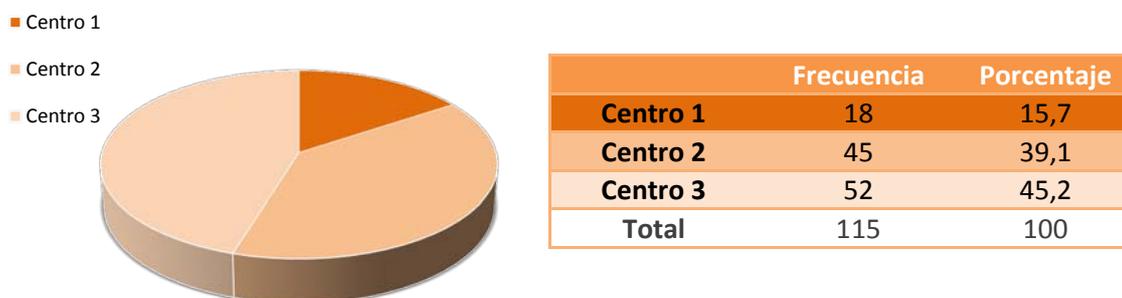
4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se incluyeron en el estudio un total de 115 ojos de 92 pacientes con EMD tratados con antiangiogénicos durante el período de tiempo 2010-2014. La edad media de los pacientes fue $64,30 \pm 11,84$, siendo el 56,5% hombres y el 43,5% mujeres. Se incluyeron casi por igual ojos derechos (52,2%) e izquierdos (47,8%).

Los pacientes fueron mayoritariamente diabéticos tipo II (92,2%) e insulino dependientes (73,9%), con un tiempo de evolución de diabetes mellitus de $19,83 \pm 11,89$ años y una HbA1C media de $7,94 \pm 1,46$ (rango: 5,40 – 11,80).

Los centros presentaron muestras homogéneas de pacientes para el estudio. La distribución por centros de los pacientes se recoge en la tabla 6.

Tabla 6: Distribución por centros de los pacientes



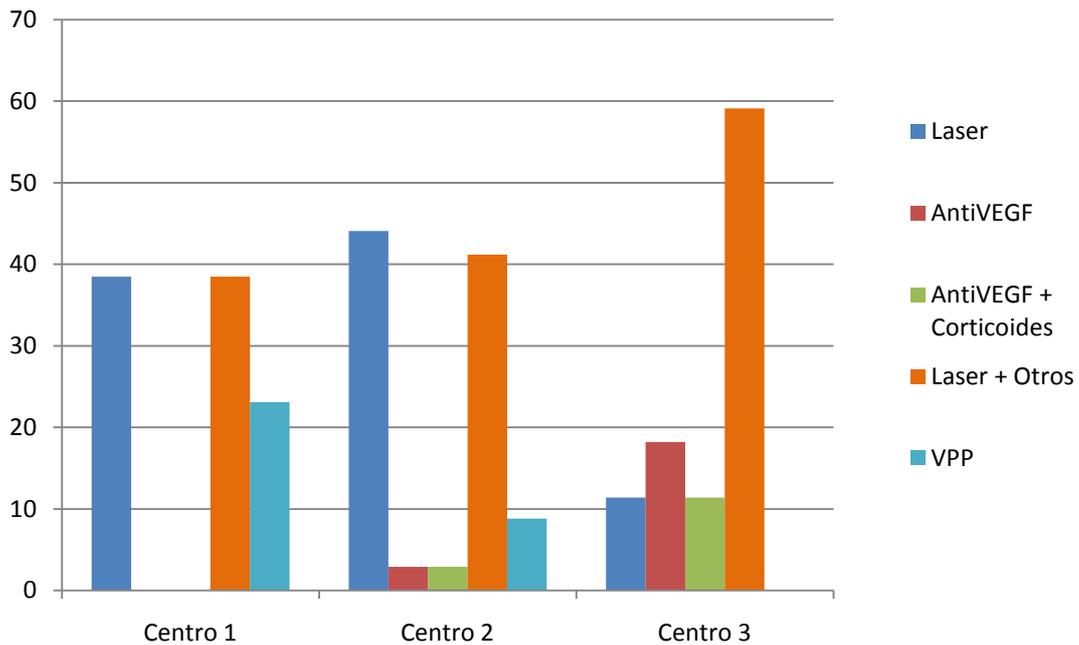
En relación con los antecedentes oftalmológicos, 91 pacientes (79,1%) habían recibido algún tratamiento previo para el EMD y 24 (20,9%) eran naive. Los tratamientos se agruparon de la siguiente forma:

Tabla 7: Distribución de tratamientos previos para el EMD

	Frecuencia	Porcentaje
Láser	25	27,5%
Anti-VEGF	9	9,9%
Anti-VEGF + Corticoides	6	6,6%
Láser \pm Anti-VEGF \pm Corticoides	45	49,5%
VPP	6	6,6%
Total	91	100%

La distribución de los tratamientos varía de forma considerable en función del centro. Así pues, mientras que en los centros 1 (IOBA) y 2 (HUCV) las opciones mayoritarias de tratamiento previo son el láser en monoterapia (38,5% y 44,1%) y la terapia combinada con láser (38,5% y 41,2%), en el centro 3 (HUPF) el láser en monoterapia se usó únicamente en el 11,4% de los pacientes. En este centro la terapia más frecuentemente utilizada fue el láser combinado (59,1%), seguido por los antiangiogénicos en monoterapia (18,2%).

Tabla 8: Distribución de los tratamientos en porcentaje por centro



	Láser	Anti-VEGF	Anti-VEGF + Corticoides	Láser + Otros	VPP	Total
Centro 1	5 (38,5%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (38,5%)	3 (23,1%)	13
Centro 2	15 (44,1%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	14 (41,2%)	3 (8,8%)	34
Centro 3	5 (11,4%)	8 (18,2%)	5 (11,4%)	26 (59,1%)	0 (0%)	44
Total	25	9	6	45	6	91

En cuanto a las características clínicas del EMD, el tiempo medio de evolución fue de $30,07 \pm 29,53$ meses. Presentaron una AV inicial de $0,47 \pm 0,29$ y una AV final de $0,36 \pm 0,29$, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre centros.

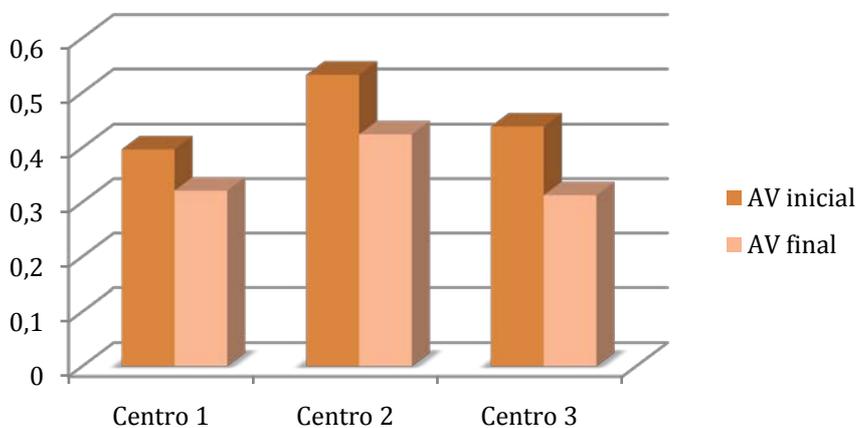


Figura 7 Representación gráfica de las AV inicial y final en función de los centros.

La mayoría de los pacientes se encuadraban dentro de un grado de retinopatía moderada (48,7%), según la clasificación internacional de la diabetes.

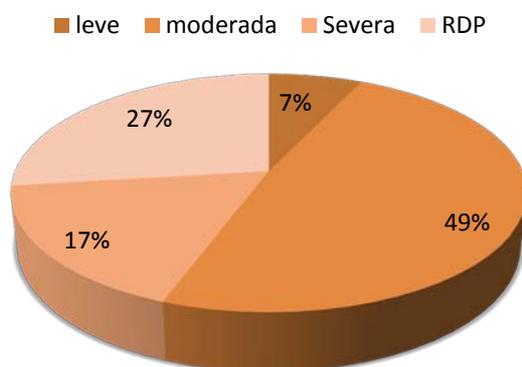


Figura 8: Distribución por grado de retinopatía de la muestra

No se detectaron diferencias significativas entre centros en términos de tiempo de evolución del EMD, AV inicial o final.

La evolución (media y SD) de las variables clínicas durante el estudio se describen en la siguiente tabla (tabla 9).

Tabla 9: Características clínicas del EMD en la muestra

	Media	SD	Mín	Max
AV inicial (LogMAR)	0,47	0,29	0	1,30
AV inicial (decimal)	0,41	0,22	0,05	1,00
AV final (LogMAR)	0,36	0,29	-0,06	1,30
AV final (decimal)	0,53	0,27	0,05	1,15
Ganancia AV	0,114	0,214	-0,51	0,90
Tiempo evolución EMD	30,07	29,53	0	144
Número Anti-VEGF	4,90	2,42	3	14
Duración del tratamiento	11,03	6,93	3	43

Las variables obtenidas de la OCT están descritas en las siguientes tablas (tablas 10 y 11). De media, el espesor central inicial fue de $408,91 \pm 120,16$, reduciéndose en un $19,20 \pm 23,30\%$ al final del tratamiento.

Tabla 10 Distribución de las variables tomográficas cuantitativas

	Media	SD	Min	Max
CMT inicial	408,91	120,16	178	749
CMT final	318,79	111,88	169	796
Volumen inicial	9,77	1,62	4,35	15,02
Volumen final	8,84	1,39	5,32	13,32
Altura quistes inicial	188,81	156,47	0	589
Altura quistes final	105,99	140,31	0	664
Porcentaje reducción CMT	19,20	23,30	-53,47	63,64

En cuanto a las variables tomográficas cualitativas (tabla 11), el patrón de EMD predominante, tanto inicial como final, fue el quístico (50,4% inicial y 53,0% final).

Además de los datos descritos en la tabla 11, se constató que en 18 pacientes (15,7%) el EMD desapareció en la OCT final. También se comprobó que en un 22,6% de los pacientes con interrupción de la línea de elipsoides había cierto grado de recuperación de la línea en la visita tras el tratamiento (incluso aunque la línea no volviera a su integridad inicial). Este mismo hecho se observó en el 20% con la línea MLE interrumpida.

El 84% de los desprendimientos del neuroepitelio (DNE) desaparecieron completamente tras el tratamiento antiangiogénico. Así mismo, se observó que en el 60,6% de los pacientes no disminuían los puntos hiperreflectivos a pesar del tratamiento antiangiogénico.

Tabla 11: Distribución de las variables tomográficas cualitativas

		Inicial	Final
Integridad elipsoides	Sí	35 (31%)	40 (35,1%)
	No	78 (69%)	74 (64,9%)
Integridad MLE	Sí	40 (36%)	45 (40,5%)
	No	71 (64%)	66 (59,5%)
Patrón EMD	Difuso	21 (18,3%)	12 (10,4%)
	Quístico	58 (50,4%)	61 (53,0%)
	Mixto	36 (31,3%)	24 (20,9%)
Presencia DNE	Sí	25 (21,7%)	7 (6,1%)
	No	90 (78,3%)	108 (93,9%)
Localización de quistes	Externos	60 (64,5%)	56 (65,1%)
	Externos + Internos	33 (35,5%)	29 (33,7%)
Alteración de la interfase	No	91 (79,8%)	97 (84,3%)
	Sí	23 (20,2%)	18 (15,7%)
Presencia HRS	No	8 (7,0%)	3 (2,6%)
	Sí	105 (91,3%)	109 (94,8%)
Localización HRS	Externos	58 (50,4%)	67 (58,3%)
	Externos + Internos	46 (40,0%)	41 (35,7%)

4.2. RESPUESTA A LA TERAPIA ANTI-VEGF

De los 115 pacientes de la muestra, en 74 de ellos (64,3%) tuvieron una respuesta anatómica positiva al tratamiento antiangiogénico, es decir, presentaron una reducción de al

menos un 10% del CMT inicial al final del tratamiento. En cuanto a la respuesta funcional se dio en el 58,3%, y en un 41,7% de los pacientes se dio tanto éxito anatómico como funcional.

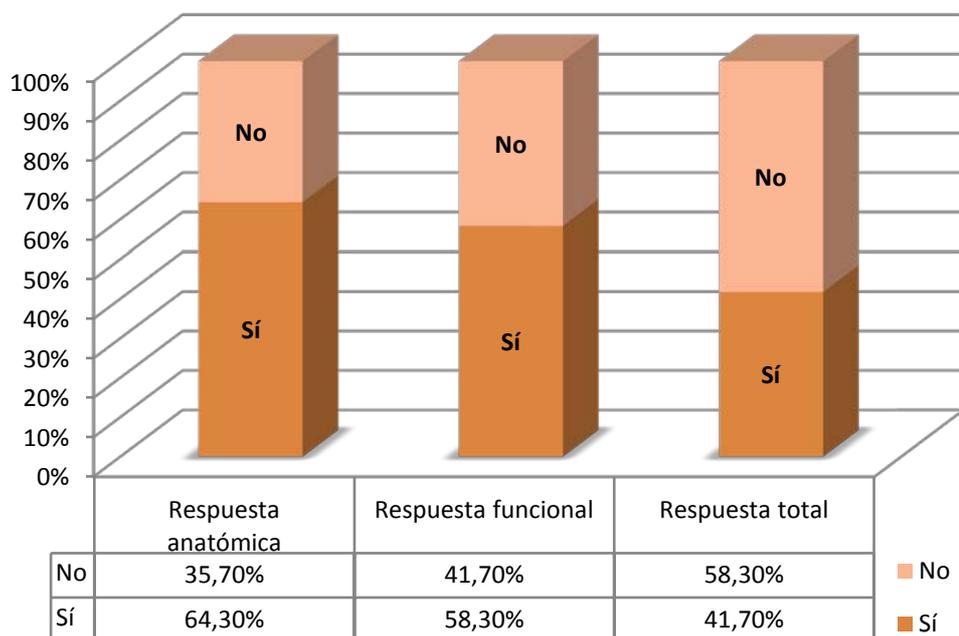


Figura 9 Porcentajes de respuesta a terapia anti-VEGF en la muestra

En cuanto a las variables cuantitativas de respuesta, el porcentaje de reducción del CMT medio fue $19,20\% \pm 23,30\%$ y la ganancia de AV de $0,129 \pm 0,289$.

4.3. ANÁLISIS DE FACTORES DE RESPUESTA

Dentro de las variables demográficas incluídas en el estudio, se observaron diferencias en la respuesta funcional en función del centro ($p=0,0351$), concretamente el centro 1 presentó peor respuesta funcional ($p=0,0195$) que los otros dos centros. Ni la edad, ni el sexo demostraron relación con la respuesta al tratamiento en nuestra muestra.

Las variables sistémicas en relación con la diabetes (tiempo de evolución de la DM, tipo de DM, insulinización o nivel basal de HbA1C) no se correlacionaron con la respuesta (tabla 12).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre respondedores y no respondedores de acuerdo a las variables clínicas (AV inicial, grado de RD, ojo afectado, número de anti-VEGF administrados y duración del tratamiento).

Las variables tomográficas, tanto cuantitativas como cualitativas, demostraron estar muy relacionadas con la mala respuesta al tratamiento. Los valores inferiores de CMT inicial ($p<0,001$), volumen total inicial ($p=0,029$) y altura de quistes iniciales ($p=0,031$) se asociaron a una mala respuesta anatómica. Estas variables, sin embargo, no presentaron relación con la respuesta funcional. En cuanto a la respuesta global, los pacientes que presentaron menor CMT inicial ($p=0,005$) respondieron peor a la terapia. Estos resultados se mantuvieron estadísticamente significativos al realizar las correlaciones parciales controlando la variable "centro" debido a los diferentes modelos de OCT (tabla 12).

Los pacientes que no presentaban quistes al inicio tuvieron peor respuesta anatómica ($p=0,001$) y global ($p=0,003$) que los que sí los presentaban. La no alteración de la

interfase vítreo-macular ($p=0,026$) y la no presentación de DNE ($p=0,036$) conllevó peor respuesta global. No hubo relación con la respuesta funcional (tabla 12).

Cabe destacar que la ganancia de AV fue mayor en los pacientes en los que se consiguió la completa desaparición del DNE ($p=0,031$). Así mismo, el porcentaje de reducción del CMT fue mayor en los pacientes con mayor CMT ($p<0,001$), volumen ($p<0,001$) y altura de quistes iniciales ($p=0,010$) y estuvo inversamente relacionada con el CMT ($p<0,001$) y la altura de quistes finales ($p<0,001$).

Se consiguió una mayor reducción en aquellos pacientes con mayor número de tratamientos ($p=0,038$). En los casos en los que se observó recuperación de la zona de elipsoides o de la MLE la reducción del espesor fue mayor ($p=0,022$, $p=0,011$). La presencia de DNE (final) y de alteración de la interfase final se relacionó negativamente con la reducción del CMT ($p=0,004$, $p=0,001$), así como la presencia de puntos hiperreflectivos en la OCT de inicio ($p=0,038$).

Tabla 12: Relación de p valores entre las variables del estudio y las respuestas anatómica, funcional y global.

	Centro	Centro 1	Sexo	Edad	Tipo DM	Tiempo DM	Insulina	HbA1C
Respuesta anatómica	0,147	0,067	0,473	0,341	0,503	0,344	0,761	0,076
Respuesta funcional	0,035	0,019	0,273	0,760	0,824	0,744	0,721	0,527
Respuesta global	0,427	0,431	0,115	0,325	0,784	0,348	0,883	0,061

	AV inicial	Tiempo EMD	Nº Anti-VEGF	Grado RD	Ojo	Duración tto
Respuesta anatómica	0,309	0,057	0,216	0,244	0,812	0,965
Respuesta funcional	0,538	0,251	0,401	0,859	0,125	0,117
Respuesta global	0,886	0,105	0,371	0,569	0,263	0,720

	CMT inicial	Volumen inicial	Altura inicial
Respuesta anatómica	<0,001	0,029	0,031
Respuesta funcional	0,535	0,626	0,588
Respuesta global	0,005	0,475	0,055

Correlación parcial controlando la variable "centro"		
	CMT inicial	Volumen inicial
Respuesta anatómica	0,0018	0,046
Respuesta funcional	0,755	0,897
Respuesta global	0,0209	0,486

	Elipsoides inicial	MLE inicial	Patrón EMD inicio	DNE inicial	Quistes iniciales	Localización quistes inicial	Alteración interfase VM	HRS iniciales	Localización HRS inicial
Respuesta anatómica	0,253	0,256	0,743	0,366	0,012	0,358	0,069	0,147	0,759
Respuesta funcional	0,059	0,115	0,479	0,264	0,454	0,713	0,095	0,235	0,816
Respuesta global	0,067	0,262	0,923	0,036	0,031	0,724	0,027	0,848	0,994

4.4. ANÁLISIS DE LA IMPLICACIÓN FUNCIONAL DE LAS VARIABLES TOMOGRÁFICAS.

En la tabla 13 se muestran los p valores obtenidos de la relación entre AV y variables tomográficas.

Se observaron correlaciones positivas entre la AV inicial (en escala LogMAR) de toda la muestra y el CMT inicial ($p=0,006$), el volumen inicial ($p=0,011$) y la altura de quistes inicial ($p=0,028$). Así mismo, se observó que los pacientes con interrupción de la zona de elipsoides y la MLE presentaban peor AV inicial ($p=0,012$ y $p<0,001$, respectivamente).

También se observó correlación entre la interrupción de la zona de elipsoides y la MLE (finales) se siguió manteniendo con la AV final ($p<0,001$ en ambas).

Los pacientes que presentaron cierto grado de recuperación en la zona de elipsoides o en la MLE presentaron mejor AV final ($p=0,001$ y $p<0,001$, respectivamente). Este fenómeno también sucedió en los pacientes en los que se observó cierta disminución de los puntos hiperreflectivos en la OCT final, respecto a la inicial ($p=0,046$)

Tabla 13: p valores correspondientes a la relación entre variables iniciales y AV inicial y variables finales y AV final

	CMT inicial	Volumen inicial	Altura quistes inicial
AV INICIAL	0,006	0,011	0,028
Correlación parcial controlandola variable "centro"	0,006	0,012	

	Elipsoides inicial	MLE inicial	Patrón EMD inicio	DNE inicial	Quistes iniciales	Localizacion quistes inicial	Alteración interfase VM	HRS iniciales	Localización HRS inicial
AV inicial	0,012	<0,001	0,839	0,210	0,299	0,322	0,426	0,185	0,795

	CMT final	Volumen final	Altura quistes final
AV FINAL	0,188	0,123	0,140
Correlación parcial controlandola variable "centro"	0,074	0,115	

	Elipsoides final	MLE final	Patrón EMD final	DNE final	Quistes finales	Localizacion quistes final	Alteración interfase VM	HRS finales	Localización HRS final
AV final	<0,001	<0,001	0,534	0,124	0,850	0,815	0,907	0,957	0,879

AV FINAL	Porcentaje reducción CMT		Ganancia AV	
	Pearson	Spearman	Pearson	Spearman
	0,527	0,432	<0,001	<0,001

	Recuperación elipsoides	Recuperación MLE	Desaparición DNE	Disminución HRS
AV final	0,001	<0,001	0,068	0,046

4.5. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN DE LAS VARIABLES TOMOGRÁFICAS CON FACTORES DE RIESGO Y OTRAS VARIABLES CLÍNICAS.

La tabla 14 muestra la relación de p valores resultado de la comparación entre variables tomográficas cuantitativas y cualitativas, y el resto de variables del estudio.

Los pacientes de mayor edad presentaron mayor altura de quistes tras el tratamiento ($p=0,030$). Hubo diferencias significativas en el patrón final de EMD entre diabéticos tipo 1 y tipo 2 ($p=0,007$). Los tipo 2 tuvieron tras el tratamiento mayor CMT ($p=0,042$) y mayor altura de quistes final ($p=0,037$). Los pacientes con menor tiempo de evolución de DM presentaron mayor recuperación en la zona de elipsoides ($p=0,011$) y menor volumen final ($p=0,039$). El nivel de HbA1C basal apareció correlacionado negativamente con el volumen macular inicial ($p=0,0096$) y final ($p=0,009$).

En relación con las variables clínicas, se observó que los pacientes con grado de retinopatía severa-RDP tenían más tendencia a presentar interrupciones en la zona de elipsoides en la OCT inicial ($p=0,024$), en comparación con los que presentaban un grado leve-moderado. El tiempo de evolución del EMD apareció muy relacionado con las variables tomográficas. Se observó que en nuestra muestra los pacientes con mayor tiempo de evolución tenían la zona de elipsoides y la MLE interrumpida más frecuentemente, tanto antes ($p=0,002$, $p=0,005$) como después del tratamiento ($p<0,001$, $p<0,001$). Así mismo, la recuperación de estas variables tomográficas fue más probable en los pacientes con menor tiempo de evolución ($p<0,001$, $p=0,011$). La cronicidad del EMD también se correlacionó positivamente con la altura de los quistes en la OCT final ($p=0,039$) y se vio que, estos pacientes, tenían más tendencia a presentar puntos hiperreflectivos en las capas internas ($p=0,018$).

Dentro de las variables relativas al tratamiento antiangiogénico, se observaron diferencias significativas en el número de antiangiogénicos administrado y el tiempo de tratamiento. Se necesitaron un mayor número de inyecciones en pacientes con mayor CMT inicial ($p=0,0035$) y mayor altura de quistes inicial ($p=0,025$). Los pacientes que tuvieron mayor número de tratamientos fueron los que más redujeron porcentualmente su CMT ($p=0,045$), tenían menos frecuentemente puntos hiperreflectivos iniciales ($p=0,008$) y acabaron con más interrupción de la zona de elipsoides ($p=0,039$).

Los sujetos de la muestra que presentaron DNE inicial necesitaron mayor tiempo de tratamiento ($p=0,041$). Este hecho también se observa en la desaparición del DNE. Los pacientes en los que se consiguió una completa desaparición del DNE necesitaron casi el doble de tiempo de tratamiento (13,67 meses), con respecto a los que no (6,50 meses, $p=0,016$). El tiempo de tratamiento se correlacionó inversamente al volumen final ($p=0,046$). Por último, los pacientes que tuvieron un tratamiento más prolongado tuvieron mayor alteración en la MLE ($p=0,009$) y mayor presencia de quistes tanto internos como externos ($p=0,008$) en la OCT final.

Tabla 14: p valores correspondientes a la relación entre variables tomográficas y el resto de variables del estudio

			Sexo	Edad	Tipo DM	Tiempo DM	Insulina	HbA1C	Grado RD	Ojo	Tiempo EMD	NºAnti-VEGF	Tiempo tto
CUANTITATIVAS	CMT	inicial	0,162	0,073	0,451	0,979	0,054	0,433	0,986	0,666	0,357	0,0035	0,467
		final	0,339	0,097	0,042	0,077	0,808	0,633	0,848	0,068	0,665	0,697	0,135
	Volumen	Inicial	0,586	0,655	0,377	0,519	0,530	0,0096	0,167	0,541	0,842	0,216	0,061
		final	0,445	0,371	0,773	0,039	0,424	0,009	0,309	0,601	0,149	0,928	0,046
	Altura quistes	Inicial	0,131	0,275	0,398	0,840	0,458	0,667	0,606	0,162	0,314	0,025	0,528
		final	0,746	0,030	0,037	0,133	0,632	0,342	0,808	0,009	0,039	0,079	0,379
Reducción CMT (%)			0,144	0,564	0,321	0,194	0,433	0,902	0,746	0,243	0,099	0,045	0,563
CUALITATIVAS	Elipsoides	Inicial	0,721	0,896	0,181	0,497	0,913	0,400	0,024	0,105	0,002	0,968	0,226
		final	0,131	0,845	0,194	0,682	0,178	0,079	0,314	0,783	<0,001	0,039	0,198
	MLE	Inicial	0,438	0,805	0,216	0,279	0,499	0,503	0,145	0,171	0,005	0,374	0,052
		final	0,446	0,750	0,313	0,503	0,412	0,552	0,468	0,730	<0,001	0,679	0,009
	Patrón EMD	Inicial	0,125	0,434	0,753	0,855	0,777	0,222	0,888	0,259	0,085	0,422	0,106
		final	0,259	0,862	0,007	0,113	0,583	0,986	0,431	0,233	0,547	0,312	0,186
	DNE	Inicial	0,692	0,349	0,538	0,599	0,711	0,260	0,678	0,665	0,901	0,756	0,041
		final	0,108	0,865	0,437	0,521	0,155	0,279	0,222	0,549	0,412	0,519	0,401
	Localización quistes	Inicial	0,378	0,607	0,232	0,635	0,868	0,330	0,632	0,285	0,370	0,383	0,059
		final	0,553	0,276	0,234	0,715	0,966	0,747	0,119	0,896	0,869	0,456	0,008
	Alteración interfase VM	Inicial	0,967	0,064	0,193	0,579	0,139	0,672	0,739	0,004	0,781	0,244	0,069
		final	0,543	0,054	0,241	0,822	0,062	0,244	0,119	0,081	0,330	0,143	0,370
	Presencia HRS	Inicial	0,185	0,504	0,416	0,864	0,319	0,523	0,274	0,281	0,324	0,008	0,866
		final	0,674	0,907	0,169	0,659	0,463	0,613	0,425	0,398	0,453	0,112	0,202
	Localización HRS	Inicial	0,024	0,704	0,267	0,898	0,445	0,521	0,511	0,456	0,018	0,339	0,384
		final	0,702	0,783	0,269	0,853	0,604	0,654	0,388	0,370	0,238	0,151	0,311
Recuperación elipsoides			0,646	0,684	0,056	0,011	0,146	0,251	0,877	0,623	<0,001	0,056	0,413
Recuperación MLE			0,941	0,486	0,298	0,105	0,244	0,496	0,298	0,936	0,011	0,205	0,638
Desaparición DNE			0,075	0,353	0,833	0,830	0,383	0,289	0,407	0,183	0,202	0,965	0,016
Disminución HRS			0,388	0,144	0,072	0,354	0,808	0,846	0,360	0,352	0,484	0,496	0,598

4.6. ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE TRATAMIENTOS PREVIOS EN EL RESULTADO DE LA TERAPIA ANTI-VEGF.

En la tabla 15 se muestran los coeficientes de correlación parcial entre los pacientes que habían recibido y los que no cada tipo de tratamiento y las variables de éxito, controlando la influencia del resto de los tratamiento.

Se encontró que había una correlación negativa, estadísticamente significativa ($p=0,0196$), entre el tratamiento con anti-VEGF y el porcentaje de reducción del CMT, es decir, los pacientes que no habían recibido tratamiento antiangiogénico previo tuvieron una mayor reducción del CMT. Así mismo, se observó que los pacientes con anti-VEGF previo presentaban menor respuesta anatómica ($p=0,015$) y menor respuesta global ($p=0,028$). También se observó una correlación negativa estadísticamente significativa ($p=0,012$) entre la VPP y la ganancia de AV, o lo que es lo mismo, los pacientes que no estaban vitrectomizados presentaron una mayor ganancia de AV.

Los pacientes que no habían recibido tratamiento previo (24) tuvieron más respuesta anatómica ($p=0,008$), sin embargo este hecho no implicó diferencias estadísticamente significativas en la respuesta funcional ($p=0,348$) o en la global ($p=0,064$). Tampoco hubo diferencias significativas en los pacientes naive en cuanto a ganancia de AV o porcentaje de reducción del CMT. Aun así estos pacientes presentaron mejores AV finales que los previamente tratados ($p=0,013$).

Tabla 15 Coeficientes de correlación parciales y p valores para la relación entre los distintos tratamientos y la respuesta

		Láser	Anti-VEGF	Corticoides	VPP
Respuesta anatómica	r	0,03653	-0,23160	-0,09488	-0,07358
	p	0,7048	0,0149	0,3242	0,4449
Respuesta funcional	r	-0,03998	-0,09523	-0,00808	-0,18759
	p	0,6784	0,3224	0,9333	0,0497
Respuesta global	r	0,03569	-0,20974	-0,01188	-0,15397
	p	0,7113	0,0279	0,9020	0,1083
Reduccion CMT	r	0,12753	-0,22539	-0,14775	0,03018
	p	0,1905	0,0196	0,1288	0,7576
Ganancia AV	r	0,13533	-0,13945	-0,14159	-0,24208
	p	0,1646	0,152	0,1457	0,012

4.7. HBA1C Y VARIACIÓN DE HBA1C EN RELACIÓN CON EL ÉXITO A LA TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA

Como se ha descrito en el apartado 4.3 no hubo relación estadísticamente significativa entre el nivel basal de HbA1C y las variables de respuesta al tratamiento antiangiogénico.

Para valorar la influencia de los valores previos de HbA1C (histórico de HbA1C) en el resultado del tratamiento, se crearon 2 nuevas muestras: una con seguimiento de HbA1C en los tres años previos al tratamiento (N=63) y otra con seguimiento a 5 años (N=53). En la tabla 16 se muestran los p valores correspondientes a las variables analizadas en ambas muestras.

En el seguimiento a 5 años, se observaron correlaciones positivas entre la media recortada al 20% y al 30% y la respuesta anatómica ($p=0,0194$) y la reducción de CMT ($p=0,0368$), así como entre la desviación típica recortada al 10% y al 30% y la respuesta global ($p=0,0298$ y $p=0,0442$).

En el seguimiento a 3 años, la respuesta global se relacionó con la media recortada al 30% ($p=0,0281$) y la desviación típica recortada al 20% ($p=0,0453$) y al 30% ($p=0,0416$). También se relacionó la reducción del CMT con la media recortada al 10 y al 20% ($p= 0,0147$ y $p= 0,0101$).

Tabla 16: p valores correspondientes a la relación entre algunas medidas de centralidad y dispersión del histórico de HbA1C y la respuesta al tratamiento

5 años (N=53)	Media	P75	SD	Media recortada 10%	Media recortada 20%	Media recortada 30%	SD recortada 10%	SD recortada 20%	SD recortada 30%
Respuesta anatómica	0,8693	0,1092	0,5456	0,1113	0,0194	0,235	0,2314	0,2618	0,1497
Respuesta funcional	0,8	0,6508	0,2152	0,4738	0,3687	0,5318	0,2222	0,7653	0,6313
Respuesta global	0,7635	0,2621	0,0784	0,9929	0,1353	0,365	0,0298	0,0991	0,0442
Reducción CMT	0,9529	0,0461	0,9632	0,0533	0,0368	0,3427	0,6444	0,3026	0,2019
Ganancia AV	0,9827	0,9391	0,5016	0,69	0,186	0,186	0,4853	0,913	0,5975
HbA1C	0,0002	0,0003	0,4352	0,0011	0,013	0,002	0,002	0,1327	0,1794

3 años (N=63)	Media	p75	SD	Media recortada 10%	Media recortada 20%	Media recortada 30%	SD recortada 10%	SD recortada 20%	SD recortada 30%
Respuesta anatómica	0,6585	0,2488	0,6027	0,0932	0,1168	0,0711	0,1037	0,0759	0,0918
Respuesta funcional	0,7529	0,5563	0,8502	0,5058	0,1544	0,1346	0,2986	0,3398	0,2078
Respuesta global	0,9403	0,183	0,4084	0,2251	0,0785	0,0281	0,0502	0,0453	0,0416
Reducción CMT	0,4599	0,1712	0,6259	0,0147	0,0554	0,0101	0,5046	0,2255	0,2539
Ganancia AV	0,6568	0,796	0,4177	0,5918	0,6714	0,2901	0,7355	0,7323	0,7137
HbA1C	<,0001	<,0001	0,2591	<,0001	0,0097	0,0002	0,9384	0,4742	0,4666

4.8. FÓRMULAS PREDICTORAS.

Las variables que mejor modelo predictor proporcionaron para la no respuesta anatómica fueron, en orden de mayor a menor riesgo comparativo: la alteración de la interfase vítreomacular inicial, el tratamiento previo con anti-VEGF y el CMT inicial. Estas mismas variables fueron las que mejor predecían la mala respuesta global.

En cuanto a la mala respuesta funcional, las variables con mayor capacidad predictora fueron: la interrupción de la zona de elipsoides inicial, el tiempo de tratamiento y la AV inicial.

Tabla 17 Regresión logística para cada una de las variables de respuesta

No respuesta anatómica

Variable	Estimador	Pr>ChiSq	Odds Ratio	IC 95%		S, E= (63.3%, 61%)
<i>Constante</i>	1,0905	0,3378				
CMT inicial (100um)	-0,675	0,0241	0,495	0,270	0,905	(63.3%, 61%)
Anti-VEGF previo	1,1709	0,0194	3,225	1,208	8,609	(60%, 64.4%)
Alteración inicial interfase VM	1,1885	0,0429	3,282	1,038	10,373	

No respuesta funcional

Variable	Estimador	Pr>ChiSq	Odds Ratio	IC 95%		S, E= (61.7%, 49.2%)
<i>Constante</i>	0,2734	0,6235				
AV inicial	-1,4424	0,0701	0,237	0,050	1,130	(61.7%, 49.2%)
Interrupción zona elipsoides inicial	1,1743	0,0140	3,229	1,265	8,239	(57.4%, 68.3%)
Tiempo tratamiento (años)	-0,8445	0,0343	0,430	0,197	0,939	

No respuesta global

Variable	Estimador	Pr>ChiSq	Odds Ratio	IC 95%		S, E= (74.2%, 57.8%)
<i>Constante</i>	1,4078	0,0619				
Anti-VEGF previo	1,0421	0,0154	2,835	1,220	6,588	(74.2%, 57.8%)
CMT inicial (100 um)	-0,436	0,0164	0,670	0,448	0,905	(56.1%, 73.3%)
Alteración inicial interfase VM	1,1664	0,0395	3,210	1,057	9,746	

5. DISCUSIÓN

La tomografía de coherencia óptica representa en la actualidad la exploración complementaria más utilizada en el seguimiento y monitorización del tratamiento de los pacientes con edema macular diabético. De hecho, está considerada la prueba clave tanto en investigación clínica como en práctica médica habitual.

La implicación funcional de los datos aportados por la OCT en los pacientes con EMD ha sido objeto de un amplio debate en los últimos años. La relación entre agudeza visual y ciertos parámetros cuantitativos, como el CMT y el volumen macular que este estudio refleja ha sido ya documentada en la literatura¹⁸¹⁹²⁰ así como la posible correlación entre el tamaño quistes y su localización en el área macular²¹.

Aunque tradicionalmente se ha dado más importancia a este tipo de variables, se está viendo cada vez más como las variables cualitativas observadas en la OCT pueden tener una importancia similar e incluso mayor que las primeras como ya publicó Otani²². Así pues, factores como el patrón del EMD, afectación de las capas externas retinianas o las alteraciones de la interfase vítreoretiniana están cobrando cada vez más relevancia²³²⁴. Como otros autores han descrito previamente, en este estudio se ha evidenciado una peor AV en aquellos pacientes que presentaron interrupciones en la zona de elipsoides y/ o en la MLE. Pocos autores²⁵, sin embargo han puesto de relevancia el comportamiento dinámico que manifiestan estas capas, y es que en un porcentaje no despreciable (22,6% y 20%) de los pacientes que no presentaban integridad de estas capas inicialmente se pudo observar cierto grado de recuperación tras el tratamiento, acompañado de una mejoría en la función visual (Figuras 10 y 11).

Se desconoce si realmente existe una interrupción anatómica en estas capas que es regenerada o si la interrupción inicial es más bien un “efecto óptico” en la OCT, pudiendo ser que la elongación de estas áreas, secundaria al engrosamiento retiniano haga que se vean menos hiperreflectivas y den una falsa imagen de interrupción. Aunque esta última opción parece mucho más probable, debido a la propia naturaleza de estas líneas, la gran relación que presentan con la cronicidad del EMD puede ser un punto a favor de su origen anatómico. En nuestra muestra se observó que aquellos pacientes con mayor tiempo de evolución del EMD tenían más tendencia a presentar interrupciones tanto en la zona de elipsoides como en la MLE. Así mismo, en los pacientes con menor tiempo de evolución era mucho más probable observar una recuperación de éstas.

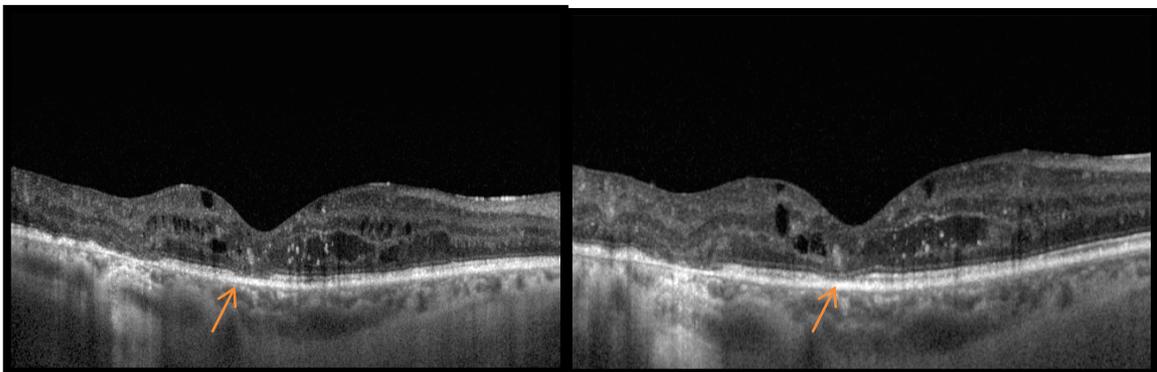


Figura 10: Imagen de OCT donde se aprecia la recuperación de la MLE tras el tratamiento antiangiogénico

Tal y como se indicó al principio de este estudio el tratamiento antiangiogénico es el tratamiento de elección hoy en día para el EMD con afectación central. En la muestra estudiada el 64,3% de los pacientes presentaron respuesta anatómica favorable, el 58,3%

respuesta funcional y sólo un 41,7% presentaron ambas respuestas. El porcentaje de reducción medio del CMR fue del $19,20 \% \pm 23,30 \%$. Comparar estos resultados, provenientes de la práctica clínica habitual, con los de los ensayos clínicos es muchas veces inexacto. Los ensayos suelen realizarse en condiciones “ideales”: con población seleccionada y estrictos criterios y protocolos de tratamiento, estas circunstancias definitivamente no se dan en la práctica clínica habitual. Tomando como referencia el estudio RED-ES²⁶, con similares criterios de inclusión y tratamiento, se puede comprobar como los resultados que aquí se presentan no están tan alejados de los ensayos. En el estudio RED-ES el 74,29% de los pacientes que recibieron ranibizumab presentaron mejoría en la AV y una reducción porcentual del espesor con respecto a la visita de inicio de -18.23 ± 16.66 a 12 meses. El criterio de respuesta funcional en este estudio fue más estricto que la simple mejoría del RED-ES, lo que explica un menor porcentaje de éxito, pero en cuanto al resultado anatómico, la reducción porcentual del espesor de CMT fue mayor que en los pacientes del ensayo clínico. En ambos estudios y en otras publicaciones sobre práctica clínica habitual se evidencia una discordancia entre respuesta anatómica y funcional, lo que contrasta con los datos publicados por los principales ensayos clínicos en EMD (RESTORE, DRCR.net), donde una mayor reducción anatómica conlleva mayor ganancia visual²⁷. Las posibles razones para esta discrepancia son: la mayor cronicidad de EMD que se observa en los estudios de práctica clínica en comparación con los ensayos, la gran prevalencia de tratamientos previos en estos pacientes y, como se ha comentado previamente, la presencia de otros factores anatómicos no cuantitativos que influyen en la función visual. Esto hace que las variables tomográficas cuantitativas por sí solas no sean buenas predictoras de la respuesta funcional en el EMD, tal y como se demuestra en este estudio.

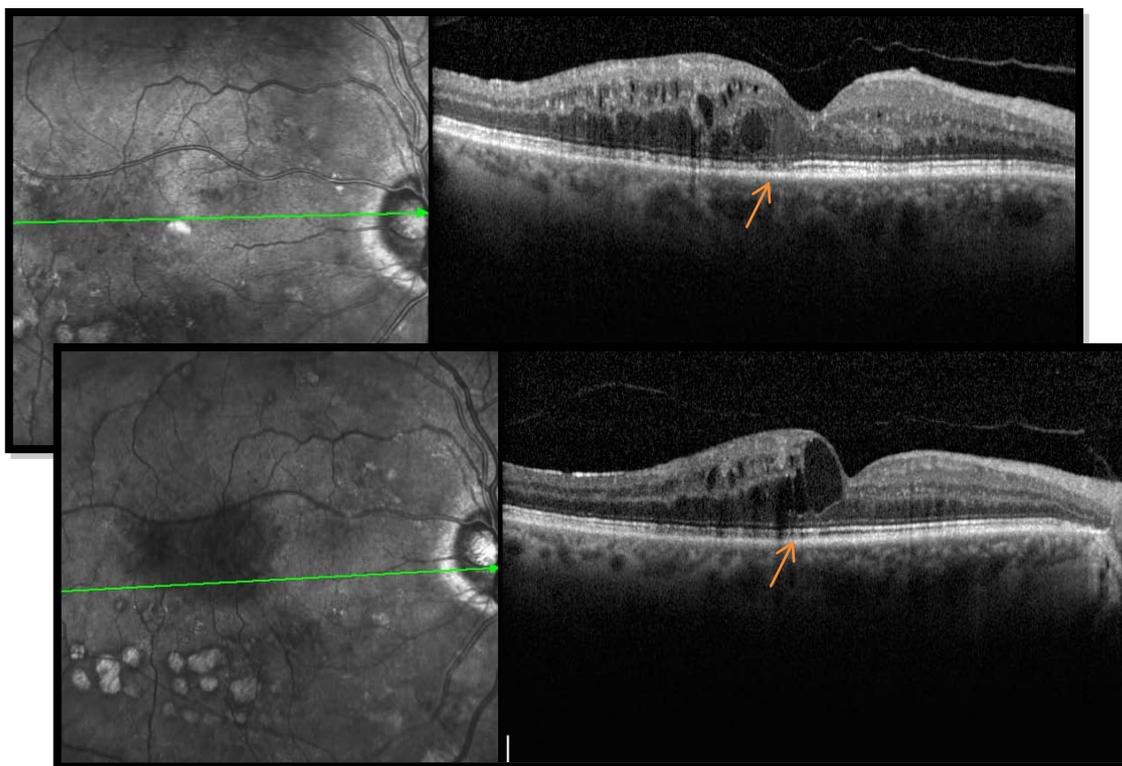


Figura 11: Imagen de OCT donde se aprecia recuperación en la zona de elipsoides tras el tratamiento anti-VEGF

Analizando los factores que influyeron en la respuesta al tratamiento de la muestra estudiada, cabe destacar que ninguna variable clínica ni sistémica (incluyendo HbA1C) se

mostró estadísticamente relevante, en contra de lo publicado, que asigna cierta importancia a los niveles de HbA1C²⁸. Sin embargo, se evidenció una gran influencia de las variables tomográficas. Las variables cuantitativas (CMT, volumen macular y altura de quistes) se correlacionaron positivamente con la respuesta anatómica, sin presentar significación alguna en términos de respuesta funcional. Esta última se correlacionó de forma moderada con la integridad de la zona de elipsoides y de la MLE. Pudiera parecer contradictorio el hecho de que las variables cuantitativas tengan una correlación positiva con la respuesta anatómica, es decir, a mayor espesor/volumen, mayor respuesta anatómica, pero esto se explica fácilmente debido a que son estos pacientes precisamente los que tienen mayor margen de mejora.

Valorando la influencia de las variables demográficas se observó una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta funcional entre los diferentes centros incluidos, concretamente el centro 1 presentaba peores resultados funcionales. Esto puede ser debido a que dicho centro presente cierto sesgo de selección por la complejidad de los pacientes atendidos o al menor número de pacientes incluidos en la muestra. En todo caso, este hecho pudiera suponer una falta de homogeneidad en la muestra y es, por tanto, una limitación del estudio.

Tradicionalmente se le ha asignado a la HbA1C un importante papel en el desarrollo y la severidad del EMD²⁹, llegando incluso a límites de desaconsejar el tratamiento en pacientes con mal control metabólico. Gracias a las aportaciones de los estudios UKPDS y DCCT, y al nuevo concepto de “memoria metabólica” se está cuestionando la importancia de los niveles aislados de HbA1C³⁰. El fenómeno de memoria metabólica implica que el control intensivo de la glucosa en etapas iniciales de la diabetes tiene cierto efecto protector frente a las complicaciones microvasculares aunque pasados unos años se relaje dicho control. Lo contrario no ocurre, es decir, un control intensivo tras años de evolución de diabetes con mal control metabólico no presenta menor incidencia de complicaciones relacionadas con la diabetes. A la vista de estos hechos se intentó evaluar en la muestra el efecto de la HbA1C de los años previos en la respuesta al tratamiento del EMD, dándole especial relevancia a la variabilidad que ésta presentara. La desviación típica recortada se correlacionó positivamente con la respuesta global en el seguimiento de 3 y 5 años. En éste último, la media recortada al 20 y 30% también se correlacionó positivamente con la respuesta anatómica. Encontrar una explicación al hecho de que valores promedios más altos y mayor variabilidad en las cifras se asocien a mayor respuesta al tratamiento es difícil. Aun así parecen otro punto a favor de cuestionarnos el valor de las cifras aisladas de hemoglobina glicosilada.

Una ventaja de los estudios de práctica clínica es que suponen una buena oportunidad para el valorar la influencia de los tratamientos previos en el resultado del tratamiento actual, puesto que la mayor parte de los pacientes habrán recibido alguno. En este estudio sólo 24 pacientes (20,3%) no habían recibido ningún tipo de tratamiento previo, y presentaron mayor respuesta anatómica y mejor AV final de forma estadísticamente significativa.

La relación de tratamientos previos varió considerablemente entre los centros: mientras que en los centros 1 y 2 el láser en monoterapia fue el tratamiento más frecuente, seguido por el la terapia combinada con láser, en el centro 3 la opción mayoritaria había sido láser combinado seguido por anti-VEGF en monoterapia. Además, pocos de ellos habían seguido pautas fijas de tratamiento.

Sorprendentemente se encontró que había una correlación negativa, estadísticamente significativa, entre la administración previa de anti-VEGF y la respuesta anatómica y global. Sin embargo, este hecho podría tener su explicación ya que el tiempo de evolución del EMD de estos pacientes fue significativamente mayor ($37,26 \pm 27,448$ meses, $p=0,015$) y que únicamente 9 de los 34 pacientes que recibieron anti-VEGF lo hicieron en monoterapia, con lo que probablemente en este grupo se dé una concentración de edemas maculares crónicos y refractarios al tratamiento. Por último, no se debe olvidar que existen multitud de

publicaciones bien documentadas sobre el efecto de taquifilaxia en antiangiogénicos, fundamentalmente en DMAE, y no podemos descartar que pueda tener cierto rol en la diabetes también.

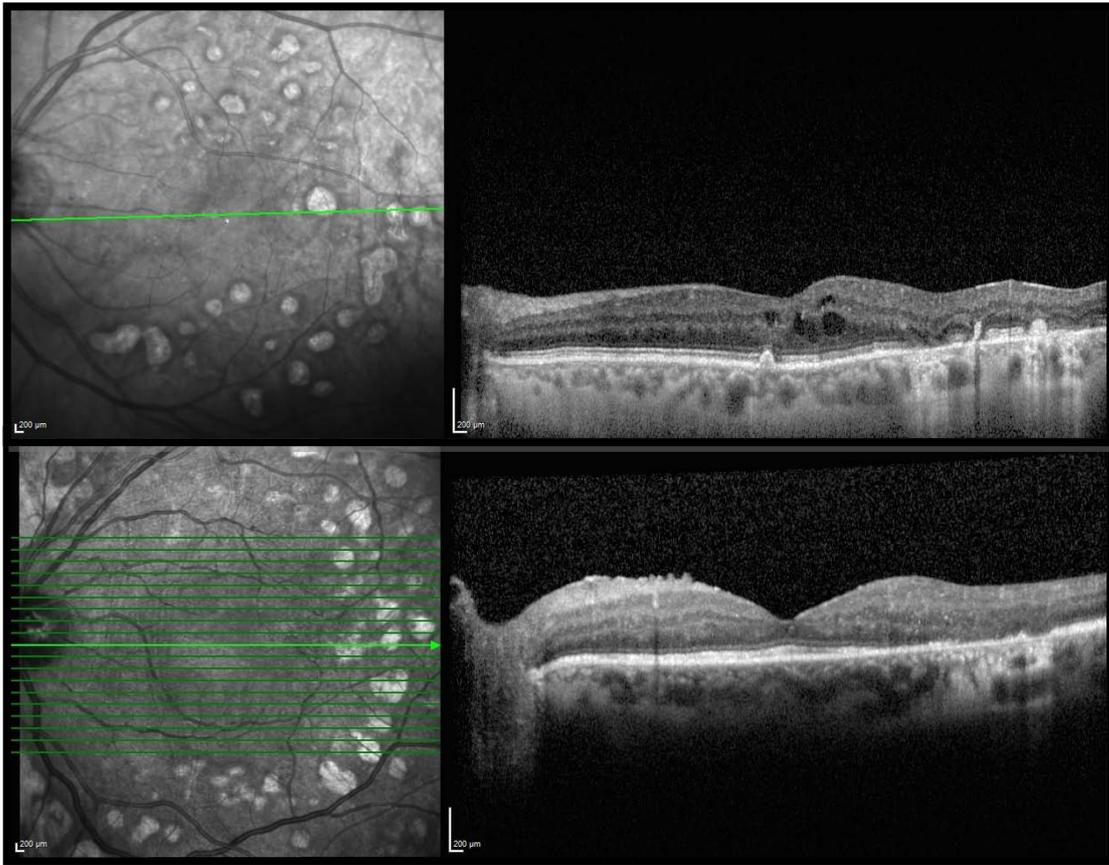


Figura 12: Diferentes aplicaciones de tratamiento láser para el EMD

Finalmente, en este estudio, se han creado 3 reglas predictoras en función de las variables estudiadas para el éxito anatómico, funcional y global. Aunque presentan poca sensibilidad y especificidad como para aplicarlas a la clínica diaria, sí que pueden servir para valorar la importancia de las diferentes variables en función de su odds ratio. Así pues, se ha constatado que las variables con mayor peso proporcional a la hora de establecer fórmulas predictoras para la respuesta anatómica, funcional y global, fueron variables tomográficas.

La variable más relevante para la respuesta funcional fue la interrupción de la zona de elipsoides, mientras que para la respuesta anatómica fue la alteración de la interfase vítreo-retiniana. Estas variables y su influencia en la respuesta a tratamiento antiangiogénico se han descrito en otras patologías como la DMAE o las obstrucciones venosas, pero no en el edema macular diabético. Uno de los sesgos de este estudio es la variabilidad en la resolución de las distintas OCTs utilizadas a la hora de analizar parámetros como la interfase vítreo-reiniana. Sin embargo, la estricta definición de alteración de la interfase utilizada minimiza este riesgo.

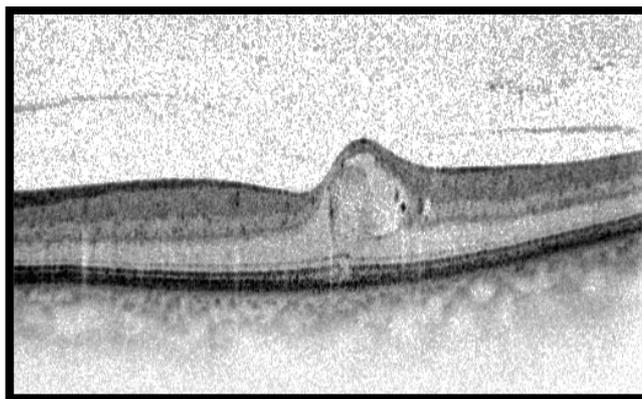


Figura 13: EMD con alteración de la interfase vítreomacular

Otro hallazgo interesante del estudio ha sido la constatación de la bilateralidad de los quistes retinianos internos. Estos microquistes, localizados entre las capas de células ganglionares y la plexiforme interna, han aparecido en el 100% de los ojos contralaterales al de estudio, aunque no necesariamente de forma simultánea. No existe referencia en la literatura a este hecho.

Tradicionalmente se ha pensado que la formación de cavidades quísticas se inicia en las capas externas en los edemas de reciente diagnóstico mientras que estos se sitúan en las capas más internas y tienden a confluir en los de más larga evolución³¹.

Sin embargo, el hecho de que en algunos pacientes aparezcan incluso aun en ausencia de edema hace pensar que probablemente sean consecuencia de la alteración del plexo capilar retiniano superficial secundarios a algún evento sistémico, como por ejemplo la HTA mantenida, aunque se necesitan más estudios para valorar su comportamiento y su posible significación.

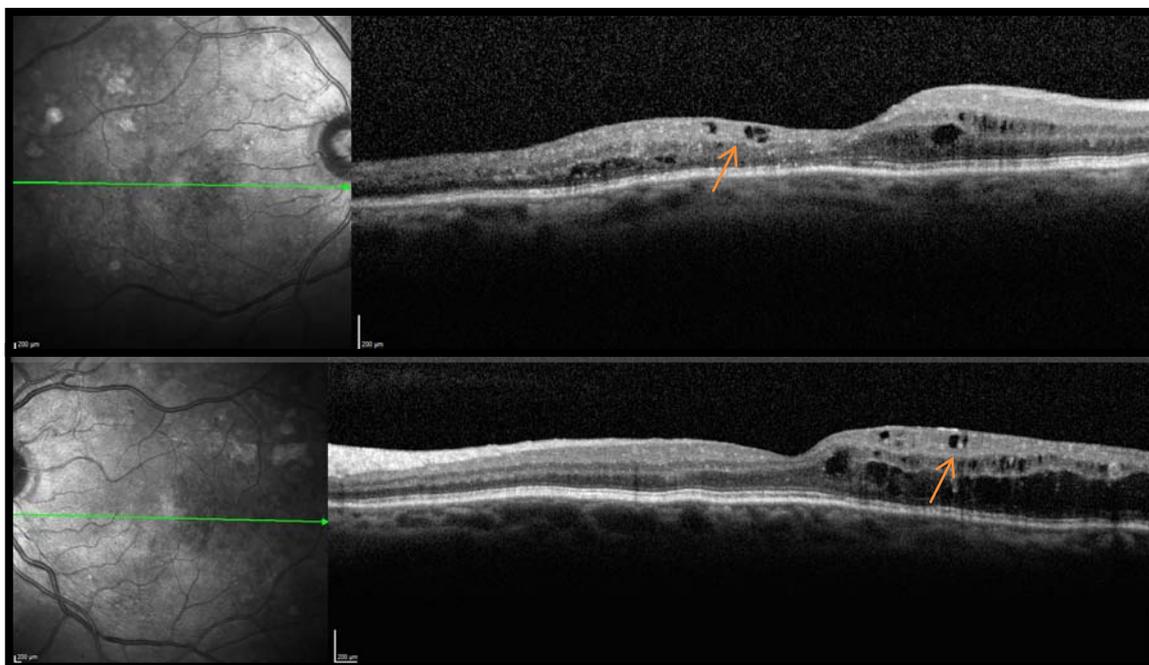


Figura 14 Bilateralidad de los quistes retinianos internos

No cabe duda de que este trabajo, al estar basado en la práctica clínica diaria, presenta multitud de limitaciones. La principal se deriva de su carácter retrospectivo, lo que motiva la pérdida de datos no recogidos en la historia. En cuanto a los instrumentos de medida, se ha

trabajado con OCT de diferente resolución para valorar los mismos parámetros y como se ha comentado, dichas OCT calculan de forma diferente el espesor retiniano.

Otra limitación importante es que no en todos los casos se ha cumplido el protocolo de tratamiento recomendado por la SERV. En ninguno de los centros se ha aplicado estrictamente el criterio de inyectar hasta estabilizar (3 visitas consecutivas sin cambios en la agudeza visual) sino que se ha seguido más un protocolo en función necesidad (PRN), guiado en ocasiones no sólo por la respuesta funcional sino también anatómica lo que motiva una ausencia de uniformidad de criterios.

Por otro lado es importante señalar que muchos pacientes habían sido ya tratados. Aunque la monoterapia con antiangiogénicos es el tratamiento de elección para el edema con afectación central, generalmente se acepta que si la fuga es focal puede aplicarse láser (aunque no existe ningún ensayo clínico que demuestre que la terapia combinada supere al antiangiogénico en resultados visuales) y que si existe un gran componente quístico puede ser susceptible de tratamiento con corticoides. En un intento de eliminar la influencia de estos tratamientos previos y sus combinaciones se han hecho correlaciones parciales de las distintas variables. No obstante es importante señalar que un tratamiento estadístico no es equiparable a evaluar la eficacia de la terapia anti VEGF en pacientes naive.

Por todo ello, y aunque los hallazgos obtenidos ponen de manifiesto la importancia de las variables tomográficas en los pacientes con EMD y su utilidad como factores predictores de la respuesta al tratamiento antiangiogénico es preciso tener en cuenta que se necesitan futuros estudios prospectivos que lo confirmen.

6. CONCLUSIONES

1. El aspecto tomográfico condiciona la respuesta al tratamiento antiangiogénico (ranibizumab) en el edema macular diabético. Las variables cuantitativas (CMT, Volumen y altura inicial de los quistes) son las que más influyen en la respuesta anatómica y las cualitativas (zona de elipsoides, limitante externa e interfasevitreomacular) las que tienen mayor relación con la respuesta funcional.
2. La respuesta anatómica a la terapia anti VEGF en el EMD es discretamente superior a la respuesta funcional.
3. Ni las variables clínicas ni sistémicas se relacionan con la respuesta al tratamiento antiangiogénico.
4. La recuperación de la retina externa está condicionada por el tiempo de evolución del edema macular diabético.
5. La mejor respuesta anatómica y de agudeza visual final se obtiene en los pacientes con EMD no tratado previamente.
6. Las variables con mayor potencia predictora de mala respuesta a la terapia antiangiogénica fueron las tomográficas. La alteración de la interfasevitreomacular para la anatómica y la interrupción de la zona de elipsoides para la funcional.

7. ABREVIATURAS

- AGEs: Advanced glycation end products o productos de glicación avanzada.
- AGF: Angiografía con fluoresceína.
- AV: Agudeza visual.
- RD: Retinopatía diabética.
- BHR: Barrera hemato-retiniana.
- CFNR: Capa de fibras nerviosas retinianas.
- CMT: Central Macular Thickness o espesor central macular.
- DM: Diabetes Mellitus
- DNE: Desprendimiento del neuroepitelio.
- EMCS: Edema macular clínicamente significativo.
- EMD: Edema macular diabético.
- EPR: Epitelio pigmentario de la retina.
- FID: Federación Internacional de Diabetes.
- GCL: Ganglion Cell Layer.
- HbA1C: Hemoglobina glicosilada.
- HRS: Hyperreflective spots o puntos hiperreflectivos.
- ILM: Internal Limiting Membrane o membrana limitante interna.
- INL: Inner Nuclear Layer.
- IPL: Inner Plexiform Layer.
- IRMA: Intraretinal microvascular abnormalities.
- MLE: Membrana limitante externa.
- MLI: Membrana limitante interna.
- NFL: Nerve Fiber Layer.
- OLM: Outer Limiting Membrane.
- ONL: Outer Nuclear Layer.
- OPL: Outer Plexiform Layer.
- RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa.
- RDP: Retinopatía diabética proliferativa.
- SERV: Sociedad Española de Retina y Vítreo.
- VEGF (vascular endothelial growth factor)
- VPP: Vitrectomía pars plana.

APÉNDICE 1: ESTRUCTURA DE LA RETINA Y LAS BARRERAS HEMATO-RETINIANAS.

Estructura de la retina:

Histológicamente la retina está dividida en 10 capas, siendo desde dentro a fuera⁴:

- Membrana limitante interna (Internal Limitant Membrane, ILM): Formada por los pies terminales de las células de Müller y astrocitos.
- Capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR o Nerve Fiber Layer, NFL): Consiste en los axones de las células ganglionares, los vasos retinianos y células gliales.
- Capa de células ganglionares (Ganglion Cell Layer, GCL): Contiene los núcleos de las células ganglionares, vasos, células gliales y algunas amacrinas desplazadas.
- Capa plexiforme interna (Inner Plexiform Layer, IPL): Capa donde interaccionan las células ganglionares con las bipolares y amacrinas.
- Capa nuclear interna (Inner Nuclear Layer, INL): En ella se encuentran los núcleos de las células bipolares, amacrinas, horizontales y de Müller.
- Capa plexiforme externa (Outer Plexiform Layer, OPL): Donde se realizan las conexiones entre fotorreceptores y células bipolares.
- Capa nuclear externa (Outer Nuclear Layer, ONL): Aquí se encuentran los núcleos de los fotorreceptores.
- Membrana limitante externa (Outer Limitant Membrane, OLM): Creada por las uniones de las células de Müller entre sí, y entre éstas y los fotorreceptores.
- Capa de fotorreceptores (PL): formada por el apilamiento de los segmentos internos y externos de los conos y bastones.
- Capa del epitelio pigmentario retiniano (EPR): Formada por las uniones entre la monocapa de células que componen el epitelio pigmentario de la retina.

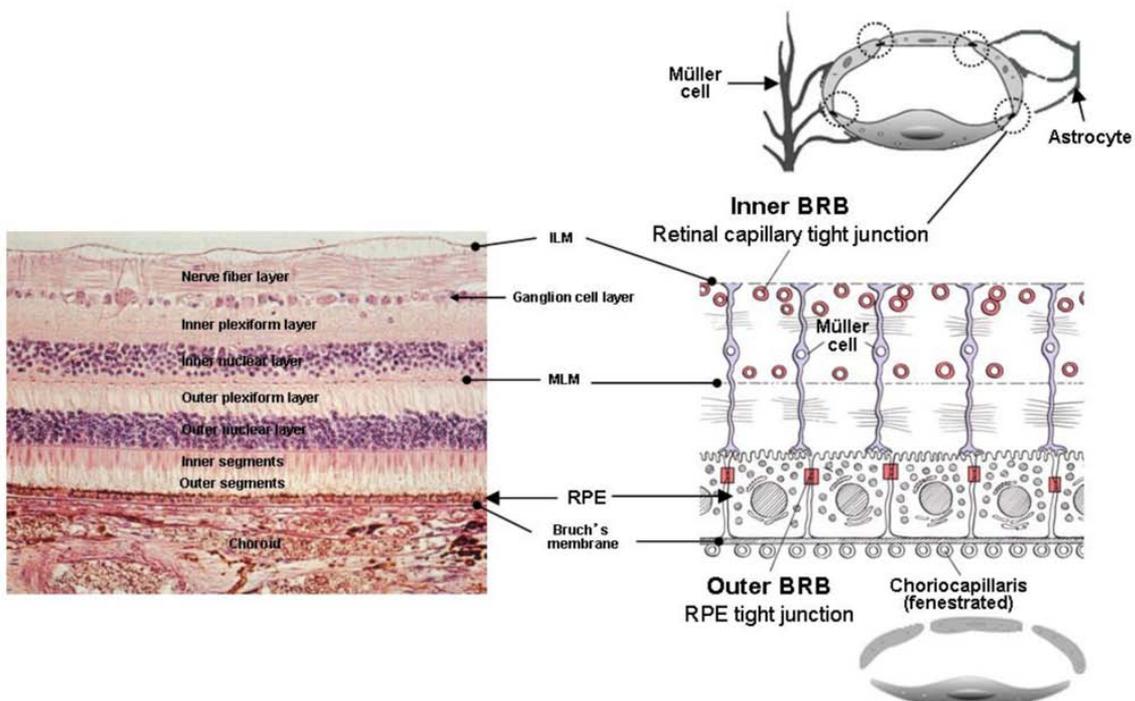


Figura 15 Estructura de la retina y barreras hemato-retinianas. Tomado de: Kuno N, Fujii S. Recent Advances in Ocular Drug Delivery Systems. *Polymers*. 2011; 3(1):193-221³².

Barreras hemato-retinianas⁴:

- La BHR interna está formada por las “tightjunctions” entre las células endoteliales de los capilares retinianos no fenestrados (continuos), los cuales están rodeados por pericitos, astrocitos y los pies terminales de las células de Müller, dando lugar a lo que se conoce como unidad neurovascular¹¹.

- Existen 3 plexos capilares retinianos, irrigados por las arterias retinianas, rama de la arteria central de la retina³³:

- Los capilares peripapilares radiales: Son la capa más superficial, encontrándose en la parte interna de la NFL. Discurren a lo largo de los principales vasos superotemporales e ínferotemporales hasta 4-5mm desde el nervio óptico.

- La red capilar superficial: Se encuentra en la GCL y discurre paralela a la red capilar peripapilar.

- La red capilar profunda: Se encuentra en la INL, entre la plexiforme interna y externa. Las uniones sinápticas que se dan en la capa plexiforme externa y en la capa plexiforme interna que actúan como una barrera fluidica altamente resistente, por lo que el plexo capilar profundo retiniano se encuentra entre dos barreras hidroconductivas⁹

- La BHR externa está formada por las “zonulaeoccludentes” entre las células del EPR.

- En condiciones fisiológicas, los transportadores transmembrana y las bombas iónicas del EPR mantienen un gradiente osmótico transepitelial. Las adhesiones intercelulares limitan el flujo paracelular de agua y el flujo transcelular sigue el gradiente osmótico, fluyendo desde la retina a la coroides a través de las aquoporinas de las membranas del EPR.

Por tanto, los dos tercios internos de la retina están nutridos por el plexo capilar superficial y el profundo, mientras que las capas externas son completamente avasculares (dependen de la difusión de nutrientes desde el lecho coroideo)¹⁰.

Los últimos avances en OCT (OCT doppler) han planteado la existencia de un cuarto plexo capilar retiniano localizado en la superficie externa de la capa nuclear interna, pero más estudios son necesarios para su confirmación¹⁰.

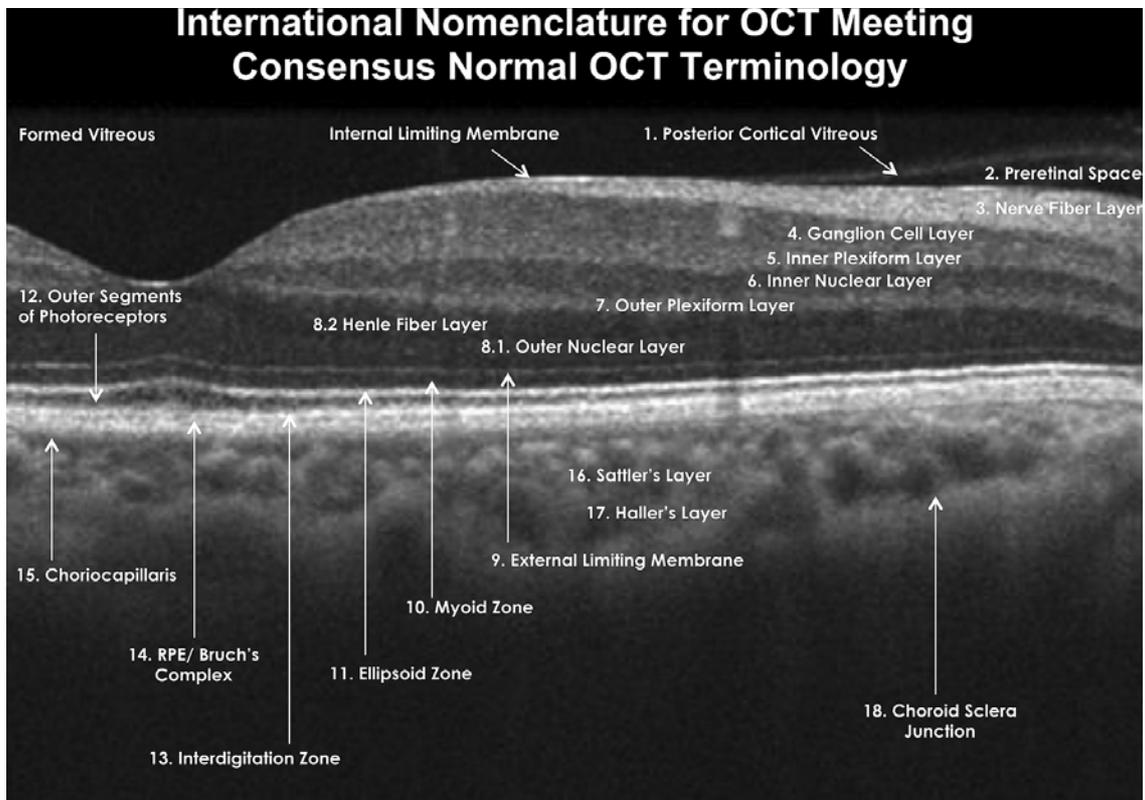
APÉNDICE 2: NOMENCLATURA DE LAS CAPAS EN LA OCT.

Según el consenso para la nomenclatura normalizada de la OCT¹³, se distinguen 18 capas en los SD-OCT en los cortes centrados en fóvea.

Tabla 18: Nomenclatura propuesta por el Consenso Internacional para la nomenclatura de OCT. Tomada de: Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF, International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: The IN•OCT Consensus. *Ophthalmology*. 2014;121(8):1572-1578.

Capa	Descripción tomográfica	Nomenclatura consensuada
1	Hiperreflectiva	<i>Cortex vítreo posterior</i>
2	Hiporreflectiva	<i>Espacio pre-retiniano</i>
3	Hiperreflectiva	<i>Capa de fibras nerviosas</i>
4	Hiporreflectiva	<i>Capa de células ganglionares</i>
5	Hiperreflectiva	<i>Capa plexiforme interna</i>
6	Hiporreflectiva	<i>Capa nuclear interna</i>
7	Hiperreflectiva	<i>Capa plexiforme externa</i>
8	Banda hiporreflectiva	Mitad interna: <i>Capa de fibras de Henle</i> . Mitad externa: <i>Capa nuclear externa</i>
9	Hiperreflectiva	<i>Membrana limitante externa</i>
10	Hiporreflectiva	<i>Zona mioide de los fotorreceptores</i>
11	Hiperreflectiva	<i>Zona elipsoide de los fotorreceptores</i>
12	Hiporreflectiva	<i>Segmentos externos de los fotorreceptores</i>
13	Hiperreflectiva	<i>Zona de interdigitación de conos con el EPR.</i>
14	Banda hiperreflectiva	<i>Complejo EPR/membrana de Bruch</i>
15	Fina capa de reflectividad media en coroides interna	<i>Coriocalilar</i>
16	Gruesa capa de estructuras hiperreflectivas redondeadas y centro hiporreflectivo en coroides media.	<i>Capa de Sattler</i>
17	Gruesa capa de estructuras hiperreflectivas ovales y centro hiporreflectivo en coroides externa.	<i>Capa de Haller</i>
18	Zona, en la coroides externa, de transición entre estructuras ovales y una región homogénea de reflectividad variable	<i>Unión coroido-escleral</i>

Tabla 19 Nomenclatura para OCT macular no patológica propuesta por el Consenso Internacional para la Nomenclatura de OCT. Tomada de: Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF, International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: The IN•OCT Consensus. *Ophthalmology*. 2014;121(8):1572-1578.



LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1: Número de personas con diabetes por región de la Federación Internacional de Diabetes en 2013. Tomado de: IFD: International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.	9
Figura 2: Edema macular clínicamente significativo (EMCS). Supuesto 2.	11
Figura 3: Diferentes patrones angiográficos y tomográficos de EMD. Paciente con EMD focal angiográficamente (A), en la OCT se observa (B) cómo un microaneurisma (flecha) interrumpe la plexiforme externa y ocasiona un engrosamiento esponjiforme por acúmulo de fluido en la nuclear externa. Otro caso de EMD, en esta ocasión con fuga difusa en la AGF (C), que se corresponde con un engrosamiento quístico en la OCT (D), a expensas de nuclear interna y externa, y con desprendimiento del neuroepitelio. Tomado de: Byeon SH, Chu YK, Hong YT, Kim M, Kang HM, Kwon OW. New insights into the pathoanatomy of diabetic macular edema: angiographic patterns and optical coherence tomography. <i>Retina Phila Pa.</i> 2012;32(6):1087-1099.....	12
Figura 4: Estructura de la retina y barreras hemato-retinianas. Tomado de: Kuno N, Fujii S. Recent Advances in Ocular Drug Delivery Systems. <i>Polymers.</i> 2011; 3(1):193-221.	13
Figura 5: Nomenclatura normalizada del Consenso Internacional para la nomenclatura de OCT ¹³	14
Figura 6: Cuadrícula del ETDRS ¹⁶ . Tomado de: Adhi M, Aziz S, Muhammad K, Adhi MI. Macular Thickness by Age and Gender in Healthy Eyes Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. <i>PLoS ONE.</i> 2012;7(5):e37638.	21
Figura 7 Representación gráfica de las AV inicial y final en función de los centros.	26
Figura 9 Porcentajes de respuesta a terapia anti-VEGF en la muestra.....	29
Figura 10: Imagen de OCT donde se aprecia la recuperación de la MLE tras el tratamiento antiangiogénico.....	40
Figura 11: Imagen de OCT donde se aprecia recuperación en la zona de elipsoides tras el tratamiento anti-VEGF.....	41
Figura 12: Diferentes aplicaciones de tratamiento láser para el EMD.....	43
Figura 13: EMD con alteración de la interfase vítreomacular.....	44
Figura 14 Bilateralidad de los quistes retinianos internos.....	44
Figura 15 Estructura de la retina y barreras hemato-retinianas. Tomado de: Kuno N, Fujii S. Recent Advances in Ocular Drug Delivery Systems. <i>Polymers.</i> 2011; 3(1):193-221 ³²	48
Tabla 1: Clasificación Internacional de la Retinopatía Diabética ¹	10
Tabla 2: Factores de riesgo para el desarrollo de EMD ⁵	10
Tabla 3: Variables medidas en el estudio.....	19
Tabla 4: Conversión de escala decimal a LogMAR y viceversa. Tomado de: Khoshnood B, Mesbah M, Jeanbat V, Lafuma A, Berdeaux G. Transforming scales of measurement of visual acuity at the group level. <i>Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom.</i> 2010;30(6):816-823.....	20
Tabla 5: Características de los OCT empleados en el estudio.....	20
Tabla 6: Distribución por centros de los pacientes.....	25
Tabla 7: Distribución de tratamientos previos para el EMD.....	25
Tabla 8: Distribución de los tratamientos en porcentaje por centro.....	26
Tabla 9: Características clínicas del EMD en la muestra.....	27
Tabla 10 Distribución de las variables tomográficas cuantitativas.....	28
Tabla 11: Distribución de las variables tomográficas cualitativas.....	28
Tabla 12: Relación de p valores entre las variables del estudio y las respuestas anatómica, funcional y global.	31

Tabla 13: p valores correspondientes a la relación entre variables iniciales y AV inicial y variables finales y AV final.....	33
Tabla 14: p valores correspondientes a la relación entre variables tomográficas y el resto de variables del estudio	35
Tabla 15 Coeficientes de correlación parciales y p valores para la relación entre los distintos tratamientos y la respuesta	36
Tabla 16: p valores correspondientes a la relación entre algunas medidas de centralidad y dispersión del histórico de HbA1C y la respuesta al tratamiento.....	38
Tabla 17 Regresión logística para cada una de las variables de respuesta.....	39
Tabla 18: Nomenclatura propuesta por el Consenso Internacional para la nomenclatura de OCT. Tomada de: Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF, International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: The IN•OCT Consensus. <i>Ophthalmology</i> . 2014;121(8):1572-1578.	50
Tabla 19 Nomenclatura para OCT macular no patológica propuesta por el Consenso Internacional para la Nomenclatura de OCT. Tomada de: Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF, International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: The IN•OCT Consensus. <i>Ophthalmology</i> . 2014;121(8):1572-1578.....	51

8. BIBLIOGRAFIA

1. Ghanchi F. The Royal College of Ophthalmologists: Diabetes Retinopathy Guidelines. [monografía en internet]. The Royal College of Ophthalmologists; 2013. [acceso 20 de junio de 2014]. Disponible en: www.rcophth.ac.uk.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
3. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2013;30(4):387-398.
4. Willermain F, Libert S, Motulsky E, et al. Origins and consequences of hyperosmolar stress in retinal pigmented epithelial cells. *Front Physiol*. 2014;5.
5. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci*. 2014;4:27.
6. Pareja Ríos A, López Gálvez M. Guías de Práctica Clínica de la SERV: Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. Sociedad Española de Retina y Vítreo, 2012.
7. Cunha-Vaz J, Ribeiro L, Lobo C. Phenotypes and biomarkers of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2014;41:90-111.
8. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol*. 2004;19(1-2):13-20.
9. Byeon SH, Chu YK, Hong YT, Kim M, Kang HM, Kwon OW. New insights into the pathoanatomy of diabetic macular edema: angiographic patterns and optical coherence tomography. *Retina Phila Pa*. 2012;32(6):1087-1099.
10. Querques G, Bandello F, Souied EH. Abnormal Deep Retinal Capillary Networking and Microaneurysms in the Outer Nuclear Layer of Diabetic Eyes. *Ophthalmology*. 2014;121(3):803-804.e1.
11. Klaassen I, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res*. 2013;34:19-48.
12. Hunter A, Chin EK, Telander DG. Macular edema in the era of spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2013;7:2085-2089.
13. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF, International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: The IN•OCT Consensus. *Ophthalmology*. 2014;121(8):1572-1578.
14. Khoshnood B, Mesbah M, Jeanbat V, Lafuma A, Berdeaux G. Transforming scales of measurement of visual acuity at the group level. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom*. 2010;30(6):816-823.
15. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis). *Am J Ophthalmol*. 2009;148(2):266-271.
16. 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.
17. Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med*. 2013;33(6):393-400.

18. Alasil T, Keane PA, Updike JF, et al. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(12):2379-2386.
19. Mimouni M, Nahum Y, Levant A, Levant B, Weinberger D. Cystoid macular edema: a correlation between macular volumetric parameters and visual acuity. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. 2014;49(2):183-187.
20. Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, McHugh D, Stanford MR, Marshall J. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(5):2741-2748.
21. Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP. Types of diabetic macular edema assessed by optical coherence tomography. *Folia Med (Plovdiv)*. 2008;50(3):30-38.
22. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina Phila Pa*. 2010;30(5):774-780.
23. Al Faran A, Mousa A, Al Shamsi H, Al Gaeed A, Ghazi NG. Spectral domain optical coherence tomography predictors of visual outcome in diabetic cystoid macular edema after bevacizumab injection. *Retina Phila Pa*. 2014;34(6):1208-1215.
24. Gupta A, Raman R, Mohana K, Kulothungan V, Sharma T. Communications between intraretinal and subretinal space on optical coherence tomography of neurosensory retinal detachment in diabetic macular edema. *Oman J Ophthalmol*. 2013;6(3):183-188.
25. Mylonas G, Bolz M, Kriechbaum K, et al. Retinal architecture recovery after grid photocoagulation in diabetic macular edema observed in vivo by spectral domain optical coherence tomography. *Retina Phila Pa*. 2013;33(4):717-725.
26. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) Versus Laser Treatment in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema (RED-ES). [ClinicalTrials.gov identifier NCT00901186]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [consultado 10-7-2014]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov>.
27. Mushtaq B, Crosby NJ, Dimopoulos AT, et al. Effect of initial retinal thickness on outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2014;8:807-812.
28. Matsuda S, Tam T, Singh RP, et al. The impact of metabolic parameters on clinical response to VEGF inhibitors for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications*. 2014;28(2):166-170.
29. Chou T-H, Wu P-C, Kuo JZ-C, Lai C-H, Kuo C-N. Relationship of diabetic macular oedema with glycosylated haemoglobin. *Eye*. 2008;23(6):1360-1363.
30. Ceriello A. La memoria metabólica'' inducida por la hiperglucemia: el nuevo reto en la prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2008;8(Supl.C):12-18.
31. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(6):688-693.
32. Kuno N, Fujii S. Recent Advances in Ocular Drug Delivery Systems. *Polymers*. 2011;3(1):193-221.
33. Simple Anatomy of the Retina by Helga Kolb – Webvision. Available at: <http://webvision.med.utah.edu/book/part-i-foundations/simple-anatomy-of-the-retina/>. Accessed August 19, 2014.