



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ, I.A.P.

DISTRIBUCIÓN DE LOS BIOMARCADORES ENCONTRADOS MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL, AL MOMENTO DE DIAGNOSTICAR EDEMA MACULAR DIABÉTICO

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CIRUJANO OFTALMÓLOGO

PRESENTA:

DR. FERNANDO DEL VALLE NAVA

ASESORES DE TESIS

DRA. ÁNGELES YAHEL HERNÁNDEZ VÁZQUEZ
DR. ABEL RAMÍREZ ESTUDILLO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ALEJANDRO BABAYÁN SOSA
PROFESOR TITULAR ANTE LA UNAM

DR. OSCAR BACA LOZADA
PROFESOR ADJUNTO

DRA. ADRIANA SAUCEDO CASTILLO
PROFESOR ADJUNTO / JEFE DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN

DR. JAIME LOZANO ALCÁZAR
DIRECTOR MÉDICO

DRA. STEPHANIE VOORDUIN RAMOS
SUBJEFE DE ENSEÑANZA

DRA. ÁNGELES HERNÁNDEZ VÁZQUEZ
ASESOR DE TESIS

DR. ABEL RAMÍREZ ESTUDILLO
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Guadalupe y Fernando, que han sido un ejemplo durante toda mi vida.

Lupita, a través de tu ejemplo he comprendido lo importante que es la familia, ser una buena persona, soñar más allá de lo posible, nunca rendirme y siempre defender mis ideales y dignidad. Gracias por creer en mis sueños y confiar en mi capacidad.

Fer, viejo, que si en la vida aprendí el valor de la honestidad, la verdad, la justicia, el trabajo, la fortaleza y el carácter, fue gracias a ti. Gracias por siempre alentarme a dar más de mí en los momentos más difíciles.

A mis hermanos Sebas y Adis, que siempre he tenido su apoyo durante este viaje, me han enseñado tanto, ha sido un gusto compartir esta vida con ustedes.

A mis amigos de la residencia Clau, Dafne y Jaime. ¡Que viaje!, sin duda, además de haber aprendido oftalmología a su lado, me han enseñado tanto de la vida y de las personas. Se que tendrán éxito donde quiera que se encuentren por ser tan increíbles personas.

Por último a todos mis profesores y compañeros de la residencia, por permitirme formar parte de esta gran familia que siempre llevaré conmigo, gracias por ayudarme a encontrar mi valor y potencial, definitivamente sin ustedes este viaje no tendría el mismo significado.

Índice

Tabla de contenido

AGRADECIMIENTOS	3
PRESENTACIÓN	6
INTRODUCCIÓN	7
La retina	7
La mácula	8
Barrera hemato retiniana	8
Pericitos	9
Células de Müller	11
Retinopatía diabética	11
Fisiopatología de la retinopatía diabética	13
Edema macular diabético	15
Diagnóstico y clasificación del edema macular	15
Fisiopatología	17
Vías metabólicas involucradas en el edema macular diabético	18
Tomografía de coherencia óptica	19
Biomarcadores en edema macular diabético	20
Grosor retiniano	21
Desorganización de las capas internas de la retina y disrupción de la membrana limitante externa	22
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	24
JUSTIFICACIÓN	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	25
HIPÓTESIS	25
OBJETIVOS	25
Objetivo principal	25
Objetivos secundarios	25
METODOLOGÍA	26
Descripción del estudio	26
Criterios de Inclusión	26

Criterios de no inclusión	26
Criterios de eliminación	27
PROCEDIMIENTOS	27
Análisis estadístico	29
TAMAÑO DE MUESTRA	29
RESULTADOS	30
1. Descripción de la población.....	30
2. Características oftalmológicas.....	30
3. Hallazgos en tomografía de coherencia óptica	32
4. Comparación de biomarcadores por sexo y estadio de retinopatía diabética	35
5. Análisis de sensibilidad de biomarcadores con respecto a la edad del sujeto.....	38
6. Identificación de las variables que se asocian con un grosor retiniano mayor.	39
7. Asociación de biomarcadores con agudeza visual menor a 20/60.....	40
8. Correlación en el GMC y AV entre los distintos patrones de edema macular identificados por tomografía de coherencia óptica.....	40
DISCUSIÓN	44
CONCLUSIÓN	50
APÉNDICE	51
ASPECTOS ÉTICOS.....	51
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD	51
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	52
CONSENTIMIENTO INFORMADO	53
REFERENCIAS	55

PRESENTACIÓN

Título. Distribución de los biomarcadores encontrados mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, al momento de diagnosticar edema macular diabético

Investigadores.

Investigador Responsable: Dr. Fernando Del Valle Nava

Asesor de Tesis:

Dra. Ángeles Yahel, Hernández Velázquez

Médico Cirujano Oftalmólogo, Médico adscrito del Departamento de Alta Especialidad de Retina. Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz. I.A.P.

Asesores:

Dr. Abel Ramírez Estudillo

Cirujano Oftalmólogo. Jefe de servicio del Departamento de Alta Especialidad de Retina. Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz. I.A.P.

Fecha de inicio y finalización de Investigación.

Inicio: Marzo 2018

Finalización: Enero 2019

Correspondencia.

Departamento de Retina.

Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

Ezequiel Montes 135 Colonia Tabacalera, Cuauhtémoc, Ciudad de México.

INTRODUCCIÓN

La retina.

La retina es la capa más interna del ojo, un cúmulo de células especializadas la integran, con el objetivo de convertir los estímulos lumínicos en estímulos eléctricos que sean interpretados en el cerebro. Está compuesta de diez capas, que de la más interna (adyacente al cuerpo vítreo) a la más externa (adyacente a la coroides) son:

1. Membrana limitante interna.
2. Capa de fibras nerviosas.
3. Capa de células ganglionares.
4. Capa plexiforme interna.
5. Capa nuclear interna.
6. Capa plexiforme externa.
7. Capa nuclear externa.
8. Membrana limitante externa.
9. Capa de fotorreceptores.
10. Epitelio pigmentario de la retina.

La circulación retiniana se divide en dos, los dos tercios internos de la retina reciben aporte sanguíneo a partir de la arteria central de la retina, que al entrar al ojo se divide en 4 arcadas vasculares principales y posteriormente en capilares terminales que se encuentran entre las capas retinianas y forman plexos capilares. A partir de la capa plexiforme externa el aporte de oxígeno y nutrientes se da por la coroides principalmente.

La vascularización de la retina en el polo posterior del ojo se interrumpe en una zona central de 430 micras de diámetro, concéntrica a la fovea, conocida como zona avascular foveal.

En la capa nuclear interna se localizan además células de Müller (de tipo glial), y neuronas de interconexión (células amácrinas y horizontales).¹

La mácula

La mácula anatómicamente se define como la región de la retina posterior que contiene pigmento xantófilo y dos o más capas de células ganglionares; mide aproximadamente 5.5 mm de diámetro, su centro: la fovea, se localiza aproximadamente a 4 mm hacia el sector temporal y a 0.8 mm hacia el sector inferior del centro de la papila óptica. De acuerdo a su anatomía microscópica se subdivide en:

- Fóvea; es una depresión de la retina interna en el centro de la mácula, mide aproximadamente 1.5 mm de diámetro. Su parte central se denomina foveola; mide 0.35 mm de diámetro y se localiza dentro de la zona avascular foveal.
- Parafóvea; es un anillo de 0.5 mm de ancho alrededor de la fóvea, donde las capas de células ganglionares, nuclear interna y plexiforme externa son más gruesas.
- Perifóvea: es un anillo de 1.5 mm de ancho externo a la parafóvea.

El grosor de la mácula en cortes histológicos es de 550 μm en el borde de la fóvea (grosor retiniano máximo) y de 130 μm en el centro de la foveola.²

Barrera hemato retiniana

La retina tiene dos barreras que la separan de la sangre y que tienen un rol fundamental en el transporte de sustancias dentro y fuera de la retina; una se encuentra al interior de la retina (barrera hemato retiniana interna, BHR-i) y otra que se encuentra por fuera (barrera hemato retiniana externa, BHR-e).

La BHR-e esta compuesta por el complejo de la membrana de Bruch y el epitelio pigmentario de la retina. Esta barrera principalmente se encarga del paso de nutrientes de la coroides hacia el tercio externo de la retina y de la salida del líquido y desechos metabólicos procedentes de los fotorreceptores.

La BHR-i, se encuentra en los capilares finales de la arteria central de la retina. En estos capilares, se forman uniones estrechas entre células endoteliales vasculares y los pericitos, que en condiciones normales evitan la salida de líquido al espacio extracelular. Estas uniones estrechas conforman la barrera BHR-i.

Las uniones estrechas o zónula occludens del endotelio vascular retiniano se forman por la fusión de la región externa de la membrana celular de las células endoteliales adyacentes. Las uniones estrechas obliteran el espacio entre las células endoteliales y confieren a los capilares propiedades de una barrera altamente selectiva, que restringe de manera significativa la difusión de moléculas del lumen al parénquima tisular. La disrupción de la BHR-i en condiciones patológicas se asocia con un aumento de la cantidad de vesículas endocíticas.³

Pericitos

Los pericitos son células de sostén asociadas con la zona abluminal de los capilares retinianos; cada pericito tiene un cuerpo celular con un núcleo prominente y una cantidad pequeña de citoplasma circundante. Del cuerpo celular protruyen procesos largos que se ubican paralelamente al eje longitudinal del capilar, y se adelgazan para formar procesos más pequeños que rodean la pared capilar.

Los pericitos se encuentran incluidos en una membrana basal que rodea al capilar; sus procesos penetran la membrana basal para entrar en contacto directo con el endotelio

subyacente y, de manera recíproca, los procesos endoteliales se introducen a los pericitos. La distancia entre sus cuerpos celulares es alrededor de 70 μm en la retina, lo que sugiere una interdigitación de los procesos entre pericitos vecinos; la evidencia in vitro sugiere que tanto las células endoteliales como los pericitos contribuyen a la formación de la membrana basal capilar.³

En modelos animales la proporción de la circunferencia capilar que cubren los pericitos es mayor en la retina que en la corteza cerebral. La proporción de pericitos a células endoteliales en la retina es también más alta que en cualquier otro lecho vascular: 1 a 1 en el humano.³

Todos los vasos de la retina están bajo el control de las células del endotelio vascular, que liberan moléculas vasoactivas; las más importantes son el óxido nítrico, que induce vasodilatación, y la endotelina-1, que induce vasoconstricción.⁴

La actividad de las células neurales y gliales influye sobre los vasos de la retina (el llamado acoplamiento neurovascular). Debido a la barrera hemato retiniana, las hormonas circulantes como la endotelina-1 o la angiotensina II no tienen acceso directo a las células musculares lisas ni a los pericitos, y por lo tanto tienen un efecto relativamente pequeño sobre la circulación retiniana.⁴

El papel que se ha propuesto para los pericitos en el flujo capilar se basa predominantemente en observaciones morfológicas y ultra estructurales. Los pericitos exhiben características consistentes con actividad de células musculares, y su localización en los capilares los facultaría para regular la contracción del endotelio subyacente.

La evidencia del papel de los pericitos en la regulación del flujo capilar proviene de la identificación de reguladores conocidos del tono vascular. Las células endoteliales producen al vasoconstrictor endotelina-1, y los pericitos expresan los receptores de endotelina.⁴

Los pericitos se contraen cuando se exponen a endotelina-1, angiotensina II, hiperoxia y trifosfato de adenosina; mantienen la integridad de la barrera hematorretiniana interna al inducir ARN mensajero y la expresión de ocludina y ZO-1 en condiciones de normoxia.

Células de Müller

La principal célula glial de la retina es la célula de Müller, una célula radial especializada que se extiende de la membrana limitante interna a la membrana limitante externa. A través de las arborizaciones extensas de sus procesos, las células de Müller constituyen un enlace anatómico y funcional entre las neuronas y los vasos sanguíneos.

Las células de Müller juegan un papel central en el metabolismo retiniano de la glucosa, la regulación del flujo sanguíneo retiniano, y la formación y el mantenimiento de la BHR-i.⁵

Estas células están involucradas en el control y la homeostasis del potasio, de moléculas de señalización, y en el control de pH extracelular. En condiciones normales las células de Müller secretan factor de crecimiento derivado del epitelio pigmentario (pigment epithelium derived growth factor, PEDF), cuya acción antagoniza la del factor de crecimiento vascular endotelial (vascular endothelial growth factor, VEGF).

La expresión del PEDF en células de Müller disminuye en condiciones hipóxicas, lo que altera la regulación del VEGF y aumenta la permeabilidad vascular. Las células de Müller son la fuente más importante de VEGF en la retina, por su alta tasa de glucólisis.⁶

Retinopatía diabética

México se encuentra dentro de los 10 primeros países con mayor prevalencia e incidencia de diabetes mellitus; se ha detectado a través de las encuestas nacionales de salud (ENSANUT) que la prevalencia de esta enfermedad ha ido en aumento, en el año 2000 era de 5.8%, para

el año 2006 de 7% y en 2012 de 9.2%. Se ha estimado que para el año 2030, la prevalencia alcanzaría de 12 a 18% y para el 2050 de 14 a 22%.^{7, 8, 9, 10.}

El aumento en la prevalencia de diabetes puede deberse al envejecimiento de la población, al incremento en la prevalencia de la obesidad relacionada con cambios en los estilos de vida (aumento en la densidad calórica de la dieta, reducción en la actividad física), así como a cambios en otros factores relacionados con la diabetes.¹¹

La retinopatía diabética es una complicación común en cualquier tipo de diabetes, es la manifestación ocular del daño a órgano terminal. Clásicamente se ha considerado como un problema a nivel de la microvasculatura retiniana; sin embargo, la creciente evidencia sugiere que la neurodegeneración de la retina es un evento temprano en la patogénesis de la retinopatía diabética, que podría contribuir al desarrollo de anomalías microvasculares.

Un meta análisis que incluyó 35 estudios realizados en distintas poblaciones encontró una prevalencia global para cualquier tipo de retinopatía diabética de 35.4% y en específico para el tipo proliferativo de 7.5%; esta prevalencia cambia en función del tipo de diabetes, el tipo proliferativo es mayor en sujetos con diabetes mellitus tipo 1 en comparación con los diabéticos tipo 2.^{12, 13.}

El tiempo de duración de la diabetes es el principal factor de riesgo para desarrollar retinopatía diabética, en algunos estudios realizados en población latina, se ha estimado que la incidencia de retinopatía diabética es cercana al 35%; el 18% de los sujetos que tenían al menos 15 años de evolución de diabetes mellitus presentaban retinopatía diabética proliferativa y aquellos que se encuentran en un nivel socioeconómico bajo se asocian con un mayor riesgo de presentar retinopatía diabética proliferativa (odds ratio [OR] = 3.93, IC 95% (1.31–11.80)).^{14, 15.}

La retinopata diabética se ha clasificado históricamente en un tipo no proliferativo y otro proliferativo, con distintos grados de severidad. En la actualidad, la clasificación internacional de la retinopatía diabética es la más usada con fines de diagnóstico y tratamiento.

La escala internacional de gravedad de la retinopatía diabética divide esta enfermedad de acuerdo a los hallazgos clínicos, ésta se divide en retinopatía diabética no aparente, tres formas no proliferativas (leve, moderado, severo) y una forma proliferativa.¹⁶

Tabla 1. Escala clínica internacional de gravedad de la retinopatía diabética³⁹

<i>Retinopatía Diabética</i>	Hallazgos Observables con Oftalmoscopia.
<i>RD no aparente</i>	No hay anomalías
<i>RD no proliferativa leve</i>	Solamente microaneurismas
<i>RD no proliferativa moderada</i>	Microaneurismas y otros signos (por ejemplo, hemorragias en manchas, exudados duros, manchas algodonosas), pero menos que en RD no proliferativa severa
<i>RD no proliferativa severa</i>	RD no proliferativa moderada con cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragias intrarretinianas (≥ 20 en cada cuadrante); Arosamientos venosos definidos (en 2 cuadrantes); • Anomalías microvasculares intrarretinianas (en 1 cuadrante); • Sin signos de retinopatía proliferativa
<i>RD proliferativa</i>	RD no proliferativa severa y 1 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Neovascularización. • Hemorragia vítrea/preretiniana.

*RD = Retinopatía diabética.

Fisiopatología de la retinopatía diabética

Se ha considerado a la retinopatía diabética como una complicación microvascular de la diabetes, en la que diversas vías metabólicas juegan un papel importante en el daño vascular endotelial inducido por la hiperglicemia sostenida que sufre la BHR-i. Estas vías comprenden

la ruta de los polioles, la acumulación de productos de glicación avanzada (AGE, por sus siglas en inglés), la ruta de la proteína quinasa C (PKC) y la ruta de la hexosamina.¹⁷

La pérdida de pericitos, la dilatación vascular y los cambios en el flujo sanguíneo retiniano, son los primeros cambios inducidos por la diabetes; todos se consideran una autorregulación metabólica para aumentar el metabolismo en los sujetos diabéticos.

La evidencia de apoptosis de los pericitos desencadenada por hiperglucemia se ha demostrado en estudios *in vitro* e *in vivo*.^{18, 19} Dado que los pericitos son responsables de proporcionar soporte estructural para los capilares, su pérdida conduce a la extracción localizada de las paredes capilares. Este proceso está asociado a la formación de microaneurismas, que es el primer signo clínico de la retinopatía diabética.¹⁹

Además de la pérdida de pericitos, la apoptosis de las células endoteliales y el engrosamiento de la membrana basal también se detectan durante la patogénesis.²⁰ Finalmente, la pérdida pronunciada de pericitos y células endoteliales produce oclusión capilar e isquemia retiniana que conduce al aumento del VEGF a través de la activación del factor inducible por hipoxia-1 (HIF-1).²¹

El VEGF, juega un papel importante en la progresión de la enfermedad a la forma proliferativa, así como en el desarrollo de edema macular, debido a que aumenta la permeabilidad vascular mediante la fosforilación de proteínas de unión como las ocludinas y la zonula occludens-1 (ZO-1). Además, como factor angiogénico, el VEGF promueve la proliferación de células endoteliales a través de la activación de la proteína activada por mitógeno (MAP).^{22, 23}

Por último, se sabe que las células gliales presentan disfunción desde el inicio, y están involucradas en la amplificación de la respuesta inflamatoria durante la retinopatía diabética; las células gliales en la retina, incluidos los astrocitos, las células de Müller y la microglia,

son responsables de proporcionar soporte estructural y mantener la homeostasis en la retina. Bajo estrés hiperglucémico, se activa la microglía, seguida de una mayor secreción de TNF- α , IL-6, MCP-1 y VEGF. La posterior participación de las células de Müller y los astrocitos se asocia con la amplificación de las respuestas a la inflamación mediante la producción de citocinas proinflamatorias.^{24,25.}

Edema macular diabético

El edema macular diabético (EMD) es la principal causa de pérdida visual en sujetos diabéticos. Se estima que en el mundo en el año 2010, alrededor de 21 millones de personas presentaban esta condición. La prevalencia global estimada actualmente es de 14.3% en sujetos diabéticos tipo 1 y de 5.6% en sujetos diabéticos tipo 2. Hasta el 7.1% de la población diabética latina de ascendencia predominantemente mexicana en los Estados Unidos lo presenta, y en nuestro país el estudio más extenso reportó una prevalencia de 5.8% entre los pacientes diabéticos.^{14, 25, 26.}

La duración de la diabetes es un factor de riesgo importante para el desarrollo de EMD; 3.2% de los sujetos con diabetes de menos de 10 años de evolución lo presentan en comparación con el 20.0% de aquellos que tienen más de 20 años de evolución. La prevalencia de EMD también es mayor entre aquellos con HbA1c incrementado, hipertensión y colesterol sérico > 4.0 mmol / l.^{25.}

Diagnóstico y clasificación del edema macular

El diagnóstico del edema macular diabético es clínico, mediante la revisión oftalmológica del fondo de ojo a través el uso de fotografías estereoscópicas que permitan identificar aumento de volumen en la retina de sujetos diabéticos. En el Estudio del Tratamiento

Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS, por sus siglas en inglés) se identificó que cuando el edema macular cumple con algunas características, puede ser clínicamente significativo y producir pérdida visual moderada, la cual se define como una disminución en la agudeza visual de ≥ 15 letras (3 líneas en la cartilla del ETDRS), equivalente al doble del ángulo visual (p. Ej., De 20/20–20/40), entre dos visitas de seguimiento.^{27, 28, 29.}

De acuerdo con el ETDRS, el edema macular clínicamente significativo se presenta cuando se cumple con alguna de las siguientes características:

1. Engrosamiento de la retina a 500 micras o menos del centro de la mácula.
2. Exudados duros a 500 micras o menos del centro de la mácula, si están asociados con el engrosamiento de la retina adyacente.
3. Una zona o zonas de engrosamiento de la retina en un área del disco o más grande, cualquier parte de la cual está dentro del diámetro de un disco del centro de la mácula.

En la actualidad esta clasificación ha disminuido su uso, debido a que sirve para identificar aquellos sujetos que se beneficiarían de tratamiento con láser en rejilla, este tratamiento ha sustituido en favor de medicamentos intravítreos; en cambio, la clasificación internacional que es más simple que la del ETDRS, se usa con mayor frecuencia para identificar en la clínica a sujetos con edema macular que ameritan tratamiento. (tabla 2)

La fluorangiografía retiniana es otro método para diagnosticar y clasificar el edema macular dentro de 3 tipos:³⁰

1. Fuga focal: áreas localizadas de fuga de microaneurismas o capilares dilatados.
2. Fuga difusa: fuga difusa que involucra toda la circunferencia de la fovea.
3. Fuga cistoide difusa: principalmente fuga difusa, pero acumulación del tinte dentro de las áreas quísticas de la mácula durante la fase tardía del angiograma.

También se ha clasificado al edema macular diabético de acuerdo al patrón anatómico que presentan en la tomografía de coherencia óptica. Otani et al³¹, caracterizaron al edema macular en 3 tipos (espongiforme, quístico y desprendimiento de retina seroso) de acuerdo con las características anatómicas que presentaban; sin embargo no existe un consenso al respecto sobre las características anatómicas y clasificación definitiva por este método diagnóstico.

Fisiopatología

La fisiopatología del EMD es multifactorial y compleja, implica vías mecánicas y bioquímicas que son producto del estado hiperglicémico y proinflamatorio crónico que produce la diabetes.

El acúmulo de líquido en la retina se puede presentar de manera intracelular o extracelular; la acumulación de líquido inducida por edema dentro del espacio intracelular se define como citotóxica, mientras que la acumulación de líquido en el espacio extracelular se define como edema vasogénico. En diversas enfermedades se presenta uno o el otro tipo de manera predominante. En pacientes con EMD, aparecen las dos formas de edema.³²

La forma citotóxica puede resultar del aumento de sorbitol, lactato y fosfatos en el espacio intracelular, secundario a la hiperglucemia y se presenta al inicio de la enfermedad en las células de Müller y posteriormente en el resto de las células de la retina. La forma vasogénica puede ser producida por muchas de las moléculas descritas anteriormente, incluidos VEGF, óxido nítrico y radicales libres, que producen una ruptura de la BHR interna. La cantidad de líquido extracelular acumulado está determinada por la diferencia entre la presión osmótica e hidrostática en las venas y arteriolas retinianas contra el ambiente extracelular. El resultado del edema vasogénico es una acumulación de líquido, principalmente en la capa plexiforme

externa, nuclear interna y externa. En algunos pacientes, se produce incluso un desprendimiento de la retina neurosensorial por el acúmulo de líquido.^{32, 33.}

Vías metabólicas involucradas en el edema macular diabético

La aldosa reductasa usa NADPH para reducir el exceso de glucosa a sorbitol en la vía del poliol. Mientras que la enzima sorbitol deshidrogenasa oxida algo de sorbitol a fructosa mediante el uso de NAD⁺, la mayoría permanece sin cambios. El consumo de NADPH en esta vía impide la regeneración de glutatión y otros captadores de radicales libres, aumentando el estrés oxidativo en los pericitos y células de Müller.^{34.}

El diacilglicerol aumenta durante la hiperglucemia, activa a la proteína-quinasa C (PKC), cuya isoforma β se encuentra en altas concentraciones en la retina.³⁵ La PKC- β activada, media la permeabilidad vascular de la retina, lo que lleva a la hipoxia, y aumenta las vías de señalización del VEGF, lo que lleva a un mayor deterioro de la BHR.^{35, 36.}

La hiperglucemia también causa la glicación no enzimática de las proteínas plasmáticas y la lámina basal, lo que conduce a la producción de productos de glicación avanzada (AGEs por sus siglas en inglés). La acumulación de AGEs en el vítreo provoca la reticulación del colágeno, lo que conduce a una interfaz vitreoretiniana anormalmente adherente.³⁷ Estas fuerzas mecánicas contribuyen al desarrollo del edema macular. Los AGEs en las células de Müller generan un aumento en la producción del factor nuclear κ B, lo que aumenta la transcripción de citocinas inflamatorias y VEGF.³⁸

Tabla 1. Escala clínica internacional de gravedad del edema macular diabético³⁹

Edema macular diabético	Hallazgos Observables con Oftalmoscopia Dilatada
<i>Sin EMD</i>	Sin engrosamiento de retina o exudados duros en la mácula.
<i>EMD sin compromiso central</i>	Engrosamiento de la retina en la mácula sin compromiso de la zona subcampo central que es de 1 mm de diámetro.
<i>EMD con compromiso central</i>	Engrosamiento de la retina en la mácula con compromiso de la zona subcampo central que es de 1 mm de diámetro.

Tomografía de coherencia óptica

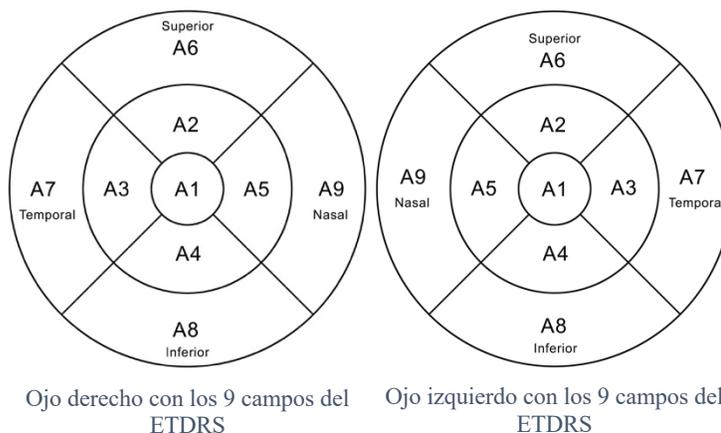
La tomografía de coherencia óptica (TCO), fue diseñada a inicios de la década de los 90; desde entonces, ha presentado una evolución acelerada durante la última década hasta convertirse una de las pruebas auxiliares más importantes en la práctica oftalmológica. Es una técnica de imagen no invasiva y proporciona imágenes transversales de alta resolución de la córnea, la retina, la capa de fibras nerviosas retinianas, la cabeza del nervio óptico y la coroides mediante técnicas especializadas. Con una resolución axial en el rango de 5-7 μm , proporciona una "biopsia óptica" in vivo de la retina.

La TCO emplea luz de una fuente de luz de baja coherencia, que se divide en un haz de referencia y uno de muestra, para obtener un perfil de reflectividad con respecto a la profundidad de la retina. Las ondas de luz que se retrodispersan desde la retina, interfieren con el haz de referencia, y este patrón de interferencia se utiliza para medir los ecos de luz frente al perfil de profundidad del tejido in vivo.^{40, 41}

La TCO permite una exploración minuciosa del área macular que no es invasiva, no requiere midriasis farmacológica en la mayoría de los casos y es altamente reproducible.⁴² Además permite una valoración cuantitativa de la retina mediante el cálculo del grosor macular central

y del volumen macular total, así como un sub-análisis de cada uno de los 9 campos establecidos en el ETDRS que lo componen. Los nueve campos se encuentran definidos por un área circular central de 1 mm de diámetro y por cuatro cuadrantes en dos anillos concéntricos con un diámetro de 3 (interno) y 6 mm (externo), y se numeran de la siguiente manera:⁴³.

1. Campo central.
2. Campo superior, anillo interno.
3. Campo temporal, anillo interno.
4. Campo inferior, anillo interno.
5. Campo nasal, anillo interno.
6. Campo superior, anillo externo.
7. Campo temporal, anillo externo.
8. Campo inferior, anillo externo.
9. Campo nasal, anillo externo.



Los tomógrafos de coherencia óptica más recientes, permiten calcular el grosor de cada campo con el volumen macular de cada campo.

Biomarcadores en edema macular diabético

La valoración cualitativa de la retina se lleva a cabo mediante la identificación de biomarcadores de utilidad para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

La palabra biomarcador se refiere a una amplia sub categoría de signos médicos que indican objetivamente el estado de salud y el bienestar de un individuo. Estos pueden ser parámetros anatómicos, bioquímicos, moleculares o imágenes que en la práctica clínica, son útiles para

refinar el diagnóstico, medir la progresión de la enfermedad o predecir y monitorear los efectos de las intervenciones terapéuticas.⁴⁴

El biomarcador ideal es aquel a través del cual se produce la enfermedad o mediante el cual una intervención altera la enfermedad y éste está condicionado a la causalidad. Para ser considerado como un punto final sustituto, debe haber evidencia científica sólida (epidemiológica, terapéutica y / o fisiopatológica) de que un biomarcador predice de manera consistente y precisa un resultado clínico.^{45, 46}

Grosor retiniano

Varios estudios han correlacionado el grosor retiniano basado en TCO de dominio espectral con la agudeza visual en el edema macular diabético. En todos ellos se observó un aumento en el grosor del subcampo central macular (CST, por sus siglas en inglés) y en el grosor promedio de cubo macular (CAT, por sus siglas en inglés), conforme aumenta la severidad de la retinopatía. CST y CAT sirven como marcadores sustitutos para pronosticar la gravedad de la enfermedad. La detección selectiva del edema macular diabético, en una población, mediante estos biomarcadores de imagen sirve como un indicador significativo de progresión.^{47, 48, 49 , 50}

Patrones de engrosamiento en edema macular diabético

Una forma común de engrosamiento retiniano en EMD, es la expansión homogénea del tejido retiniano, que mediante tomografía de coherencia óptica (TCO) se conoce como patrón esponjiforme. Este tipo de edema no presenta alteraciones estructurales sugestivas de una alteración en el eje neutral de la retina; sin embargo, otro estudio encontró que la presencia

de líquido subretiniano se asocia con una menor ganancia visual debido a un probable daño de la zona elipsoidea.^{51, 52.}

Las anomalías de la interfase vítreo macular como la membrana epirretiniana, juegan un papel importante en el comportamiento del EMD. Se ha reportado que pueden inducir desprendimiento de retina seroso en pacientes con edema macular y que la tracción vítreo macular modula el engrosamiento que se presenta en el edema macular diabético, así como la respuesta a tratamiento.^{53, 54, 55.}

Los quistes intra retinianos son acúmulos de líquido que proviene de la extravasación de los microaneurismas, estos espacios pueden relacionarse con capas de la retina específicas en la TCO de dominio espectral. Estudios previos informaron que los quistes en la capa nuclear externa, grandes (>200µm) tienen un impacto negativo en la función macular (medida por micro perimetría) y predicen un peor resultado de AV después del tratamiento anti-VEGF.^{56.} El desprendimiento de retina neurosensorial comprende el despegamiento de la capa de fotorreceptores del epitelio pigmentado de la retina mediante líquido, se ha observado ganancias similares de BCVA independientemente de la presencia del desprendimiento de retina seroso, también se ha identificado como un factor asociado con un mejor pronóstico en caso de DME tratado con ranibizumab mensual.^{57, 58.}

Desorganización de las capas internas de la retina y disrupción de la membrana

limitante externa

La desorganización de las capas internas de la retina foveal y la disrupción del complejo fotorreceptores membrana limitante interna (MLI) se han documentado como biomarcadores de imagen sólidos basados en TCO de dominio espectral para predecir el resultado visual en los ojos con EMD que involucra el centro tratados con antiangiogénicos. La investigación

muestra que la desorganización de las capas internas de la retina parece estar correlacionada con la agudeza visual actual en individuos con EMD con involucro central. La desorganización de las capas internas de la retina que afecta al 50% o más del milímetro foveal se asocia con una peor agudeza visual. Esto es válido incluso en ojos con visión reducida a pesar de la resolución del edema o, por el contrario, en ojos con buena visión a pesar del edema concurrente.⁵⁹

Otani et al. investigaron los cambios microestructurales foveales de la membrana limitante externa y la unión entre los segmentos interno y externo (SI/SE) de los fotorreceptores. Mostraron que la integridad de estas estructuras estaba más fuertemente correlacionada con la AV en comparación con el grosor del subcampo central.⁶⁰

En conclusión, la desorganización de las capas externas de la retina comprendida como la pérdida de la integridad de la zona elipsoide, membrana limitante externa y segmentos externos de los fotorreceptores tienen adecuada correlación con la agudeza visual.^{61, 62, 63}

En nuestro medio se desconoce la distribución de las alteraciones estructurales detectadas mediante TCO de dominio espectral en sujetos con edema macular al momento del diagnóstico. Incluso podría existir una variación entre género o con el aumento de la edad.

Debido a que en la actualidad se han descrito diversos biomarcadores en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral que podrían indicar el pronóstico visual, resulta indispensable conocer la distribución de estas alteraciones porque permitiría planear los recursos de atención en nuestra población al identificar la proporción de ojos cuyas características anatómicas le son menos favorable al tratamiento con antiangiogénicos.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

JUSTIFICACIÓN

El edema macular diabético es la principal causa de pérdida visual en sujetos diabéticos. Se sabe que los niveles vítreos elevados del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) más una permeabilidad vascular creciente desempeñan un papel en el desarrollo del EMD. El tratamiento intravítreo anti-VEGF ha mostrado resultados prometedores para el tratamiento de EMD en varios ensayos clínicos aleatorizados grandes y en la actualidad, la inyección intravítrea de agentes anti-VEGF se ha convertido en el tratamiento de primera línea para pacientes con EMD. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que algunos pacientes responden mal al tratamiento anti-VEGF incluso después de 3 o más inyecciones intravítreas.

La mala respuesta que presentan estos pacientes a los antiangiogénicos se ha asociado con diversas características que tienen los sujetos al momento del diagnóstico de edema macular. La presencia de ciertos biomarcadores anatómicos presentes en la TCO, ha permitido inferir el pronóstico visual y respuesta a tratamiento por lo que su uso ha comenzado a extenderse en la práctica clínica.

Actualmente se desconoce cual es la frecuencia que presentan distintos biomarcadores en la TCO en sujetos recién diagnosticados con EMD y las posibles implicaciones que podrían guardar con el desenlace visual, por lo que sería importante conocer la frecuencia con la que se presentan en nuestro medio y así poder estimar una respuesta a tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce la frecuencia de los distintos biomarcadores que se encuentran presentes al momento del diagnóstico mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral en

sujetos con EMD y si la frecuencia de estas alteraciones anatómicas podrían cambiar en sujetos de diferente sexo y edad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la distribución de los biomarcadores anatómicos medidos por tomografía de coherencia óptica de dominio espectral?

HIPÓTESIS

La proporción de alteraciones anatómicas que se encuentran en nuestro medio será mayor a la que previamente se ha reportado.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Describir la distribución de los biomarcadores estructurales retinianos detectados mediante tomografía de coherencia óptica en sujetos con edema macular diabético al momento del diagnóstico.

Objetivos secundarios

1. Comparar la frecuencia y asociación de cada biomarcador por sexo y estadio de retinopatía diabética.
2. Determinar el punto de corte en la edad a partir del cual se presentan con mayor frecuencia las alteraciones anatómicas.
3. Identificar las variables que se asocian con un grosor retiniano mayor.
4. Identificar las variables que se asocian con agudeza visual menor a 20/60 al momento del diagnóstico.

5. Determinar la correlación entre el grosor macular y la agudeza visual entre los distintos patrones de engrosamiento macular.

METODOLOGÍA

Descripción del estudio

Se trata de un estudio transversal, analítico, ambispectivo, donde se seleccionaron sujetos diabéticos con retinopatía diabética que acuden a consulta de retina de primera vez con diagnóstico de edema macular diabético.

Criterios de Inclusión

- Sujetos de cualquier genero y edad con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y diagnóstico de edema macular diabético por primera vez en uno o ambos ojos.
- Medios transparentes que permitan obtener una tomografía de coherencia óptica espectral de adecuada calidad.

Criterios de no inclusión

- Sujetos con cualquier otra maculopatía que coexista con edema macular
- Sujetos con cualquier otro padecimiento o antecedente oftalmológico distinto a retinopatía diabética.
- Sujetos que recibieron tratamiento previo para edema macular diabético, como: antiangiogénicos, fotocoagulación focal, láser micropulsado o vitrectomía.
- Sujetos con enfermedades sistémicas distintas a diabetes mellitus o hipertensión arterial.
- Sujetos con antecedente de cirugía de catarata en los 6 meses previos al estudio.

- Sujetos con antecedente de vitrectomía por cualquier motivo.
- Sujetos que reciban cualquier tratamiento sistémico que incluya esteroides.

Criterios de eliminación

- Artefactos que no permitan identificar las alteraciones en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.
- Tomografía de coherencia óptica que no cubra alguno de los campos y esté incompleta.
- Tomografía de coherencia óptica de baja calidad.

PROCEDIMIENTOS

A todos los sujetos que cumplieron con los criterios de selección se les invitó a participar en el protocolo de investigación mediante una explicación extensa de los objetivos de la investigación y la firma de un consentimiento informado.

Durante la primera visita, se realizó un interrogatorio dirigido para explorar sobre los antecedentes patológicos, las características de la diabetes mellitus y antecedentes oftalmológicos de importancia, se hizo una exploración oftalmológica completa que incluyó valoración del fondo de ojo y se realizó la adquisición de una tomografía de coherencia óptica de dominio espectral con el equipo Heidelberg Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) del ojo con diagnóstico de edema macular.

Del interrogatorio se recolectaron los datos de el tiempo de evolución de la diabetes, medicamentos utilizados para el control, última hemoglobina glucosilada, última glicemia capilar, otras comorbilidades y uso de medicamentos distintos; lo antecedentes oftalmológicos recolectados fueron: tiempo de evolución de baja visual, la presencia de otras

enfermedades oftalmológicas, antecedentes quirúrgicos, uso de esteroides, colirios, antecedente de vitrectomía o cirugía de catarata y antecedente de trauma ocular.

De la exploración oftalmológica se registró la agudeza visual en notación de Snellen, la presión intraocular, opacidad del cristalino en los sujetos fáquicos, estadio de retinopatía diabética, características del edema macular que se clasificó (con involucro central/ sin involucro central).

De la TCO se registró el grosor del punto central, grosor del subcampo central, volumen macular, el grosor y volumen retinianos de cada campo del ETDRS, las características del edema macular presente de acuerdo con Otani et al⁵¹. En cada ojo evaluado se identificaron las siguientes biomarcadores: Quistes retinianos, desorganización de las capas internas de la retina, disrupción de la línea elipsoide, puntos hiperreflécticos, presencia de pilares, desprendimiento de retina neurosensorial, membrana epirretiniana, tracción vítreo macular, exudados subfoveales, todas estas variables se consideraron dicotómicas y fueron calificadas como presente / ausente.

La variable primaria de resultado fue la frecuencia de las alteraciones anatómicas retinianas detectadas mediante TCO espectral, que se calificaran como presente o ausente; la frecuencia se calificó en total y por cada alteración, y se calcularon intervalos de confianza del 95% para proporciones. Se realizó un subanálisis para comparar la frecuencia y asociación de cada alteración por sexo (agrupados como masculino/femenino), grado de retinopatía diabética (no proliferativa y proliferativa) y edad. Adicionalmente se comparó el grosor macular entre sujetos con las alteraciones descritas, y la localización del engrosamiento en cada una de ellas.

Los datos obtenidos se vaciaron en una base de datos en el programa Microsoft Excel 2017.

El análisis estadístico se realizó una vez completado el tamaño de la muestra en el software IBM SPSS versión 23.

Análisis estadístico

Se compararon las características demográficas entre los distintos tipos de engrosamiento macular. Se calculó la frecuencia e intervalos de confianza del 95% de cada alteración en la muestra. Se realizó un análisis de sensibilidad para identificar el punto de corte a partir del cual se asocia más la presencia de los biomarcadores en la población. Se comparó entre grupos mediante la prueba de ANOVA de un factor y prueba post hoc de Tukey; en caso de las distribuciones sin normalidad, el grosor retiniano se comparó mediante la prueba de Kruskal Wallis.

A las proporciones de las alteraciones anatómicas entre sexo, grupos de edad, grado de retinopatía diabética, tiempo de evolución de diabetes mellitus y agudeza visual se compararon mediante Chi cuadrada y razón de momios. Se consideró significativo a un valor de p menor a 0.05 y un OR mayor a 3 o menor a 1.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se realizó un muestreo secuencial, no aleatorizado, determinado por tiempo en el que se evaluarán todos los sujetos que cumplieron con los criterios de selección durante el periodo del estudio.

Se utilizó para el cálculo de muestra, la fórmula para poblaciones infinitas, para obtener un estudio con un nivel de confianza del 95% y con un error máximo tolerable de 5%, se requirieron de 150 ojos para obtener dicha potencia estadística.

RESULTADOS

1. Descripción de la población

Se valoraron 182 ojos de 112 sujetos, 48.4% (n=88) ojos derechos y 51.6% ojos izquierdos; 53.6% (n=60) correspondientes al sexo femenino y 46.4% (n=52) correspondientes al sexo masculino, con una edad promedio de 61.58 ± 8.47 años.

El índice de masa corporal de los pacientes fue de 27.05 ± 4.85 , el tiempo de evolución de diabetes mellitus fue de 15.47 ± 6.7 años, la glucemia capilar promedio fue de 161mg/dl, con un rango de (83 a 367 mg/dl), el tratamiento fue oral en el 56.3% de los sujetos, 16.1% usa insulina, el 25% una combinación de insulina con hipoglucemiantes orales y el 2.7% no tenía tratamiento.

El 57.2% (n=96) de los pacientes presentaron hipertensión arterial sistémica, con un promedio en el tiempo de evolución de 11.22 años (rango 0 a 35 años), el promedio de presión arterial sistólica fue de 143.19 ± 22.88 mmHg, el promedio de presión arterial diastólica fue de 83 ± 12.12 mmHg, el promedio de presión arterial media fue de 103.10 ± 13.94 mmHg. El 58.6 % (n=55) de los sujetos controla la presión arterial con el uso de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en monodosis.

2. Características oftalmológicas

De todos los ojos que entraron en el estudio, 5% (n=9) habían sido operados de catarata hace más de 6 meses, ninguno tenía glaucoma, ni había sido sometido a vitrectomía o aplicado inyecciones intravítreas previas.

La agudeza visual, la opacidad del cristalino, la presión intraocular y el equivalente esférico se presenta en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de las características basales de la población.

	CV en logMAR	NC	NO	PIO	Equivalente esférico
n					
Válido	182	173	173	182	182
Perdidos	0	9	9	0	0
Media	0.52	1.97	1.98	15.63	-0.60
Desviación estándar	± 0.44	± 0.64	± 0.66	± 2.37	± 1.77

CV – Capacidad visual, logMAR – Logaritmo del mínimo ángulo de resolución.
 NC – Coloración Nuclear, NO – Opalescencia Nuclear, PIO – Presión intraocular.

Los grados de retinopatía diabética por ojo presentaron la siguiente distribución: 0.5% (n=1) retinopatía diabética no proliferativa leve, 17.6% (n=32) retinopatía diabética no proliferativa moderada, 41.2% (n=75) retinopatía diabética no proliferativa severa y el 40.7% (n= 74) retinopatía diabética proliferativa, de estos el 18.1% (n=33) había recibido tratamiento con láser más de 6 meses previos a ser incluidos al estudio. El 69.2% (n=126) de los ojos presentaron edema macular con involucro central, 30.8% (n=56), presentaron edema macular sin involucro central, el tiempo promedio de baja visual fue de 6 meses, con un rango de 0 a 36 meses (tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de retinopatía diabética y edema macular.

Estadio retinopatía diabética		
Estadio	n	Porcentaje (%)
Leve	1	0.5
Moderada	32	17.6
Severa	75	41.2
Proliferativa	74	40.7
Total	182	100.0

Estadio edema macular		
Estadio	n	Porcentaje (%)
Con involucro central*	126	69.2
Sin involucro central*	56	30.8
Total	182	100.0

*Involucro del milímetro central.

3. Hallazgos en tomografía de coherencia óptica

El valor promedio del grosor macular central, el volumen macular, y del grosor y volumen macular de cada campo de la TCO se resumen la tabla 3.

Tabla 3. Valores de Grosor y Volumen Macular

	n	Valor mínimo	Valor máximo	Media	Desviación estándar
GMC	182	196.00	798.00	382.16	134.02
VM	182	7.86	18.08	10.97	1.79
Campo 1	182	196.00	798.00	381.72	133.18
Campo 2	182	286.00	798.00	421.16	90.19
Campo 3	182	272.00	723.00	406.32	86.22
Campo 4	182	300.00	843.00	410.32	95.30
Campo 5	182	27.00	764.00	415.72	97.55
Campo 6	182	265.00	796.00	399.02	78.96
Campo 7	182	279.00	652.00	378.00	71.32
Campo 8	182	249.00	760.00	372.34	75.11
Campo 9	182	266.00	658.00	376.23	73.47
Volumen 1	182	0.15	0.70	0.30	0.10
Volumen 2	182	0.45	1.25	0.66	0.14
Volumen 3	182	0.43	1.14	0.63	0.13
Volumen 4	182	0.47	1.32	0.64	0.14
Volumen 5	182	0.43	1.20	0.65	0.14
Volumen 6	182	0.19	4.22	2.10	0.44
Volumen 7	182	0.17	3.45	1.98	0.42
Volumen 8	182	1.32	4.03	1.97	0.39
Volumen 9	182	1.41	3.49	1.99	0.38

GMC – Grosor macular central

VM – Volumen macular

El grosor de cada campo esta expresado en micras.

El volumen de cada campo esta expresado en mm³

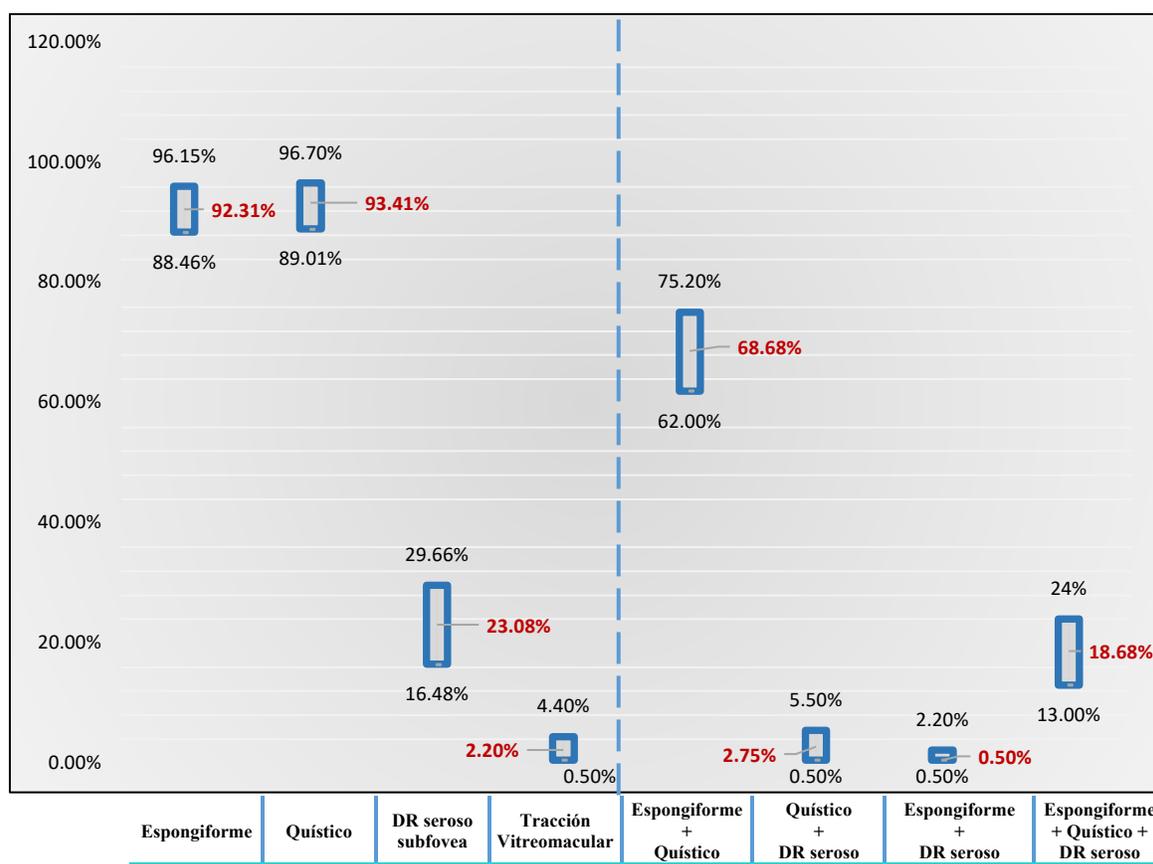
De acuerdo con la clasificación de Otani et al, se agruparon lo patrones de edema macular. La presencia de un solo patrón de manera aislada fue de menos del 10% de los ojos; por el contrario, más del 90% de los ojos presentaron una combinación de los diversos patrones de edema macular. La tabla número 4 presenta la frecuencia de los patrones de edema macular

de manera individual y en conjunto y la figura 1 muestra la proporción e intervalo de confianza para cada caso.

Tabla 4. Frecuencia de los patrones de edema macular de manera individual y en conjunto.

Clasificación de Otani	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Espongiforme	8	4.4
Quístico	7	3.8
DR seroso	1	0.5
Total	16	8.7
Combinación de los patrones		
Espongiforme / Quístico	125	68.7
Espongiforme / DR seroso	1	0.5
Quístico / DR seroso	5	2.7
Espongiforme / Quístico / DR seroso	35	19.2
Total	166	91.1

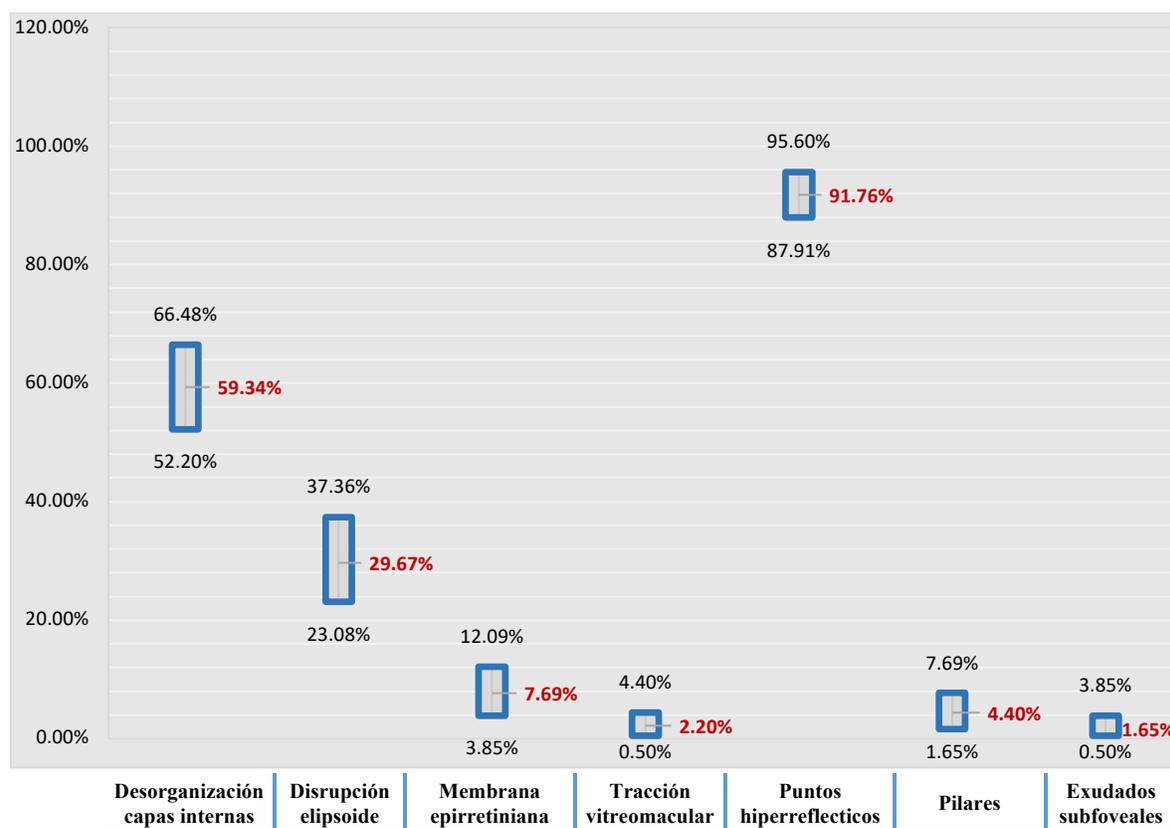
Figura 1. Proporción e intervalos de confianza de los patrones de edema macular de manera individual y en conjunto.



Analizando de manera aislada los patrones de edema macular se identificó que el patrón quístico es el más frecuente, 93.4% (n=170) de los ojos presentaron este patrón, 92.3% (n=168) de los ojos presentaron el patrón esponjiforme y 23.1% (n=42) presentaron desprendimiento de retina seroso.

Con respecto a la proporción de los biomarcadores, se encontró la siguiente distribución: El DRIL en el 59.3% (n=108) de los ojos analizados, la disrupción de la línea elipsoide se encuentra en 29.7% (n=54), la membrana epirretiniana en 7.7% (n=14), tracción vítreo macular en 2.2% (n=4), puntos hiperreflecticos en 91.8% (n=167), pilares retinianos en 4.4% (n=8) y la presencia de exudados subfoveales en el 1.6% (n=3). En la figura 2, se muestra la proporción de cada biomarcador y sus respectivos intervalos de confianza.

Imagen 2. Proporción e intervalos de confianza de los biomarcadores identificados en la TCO.



4. Comparación de biomarcadores por sexo y estadio de retinopatía diabética

Se encontró que existe un aumento en la proporción de mujeres que presentan membrana epirretiniana en comparación con los hombres, esta diferencia fue estadística y clínicamente significativa [$\chi^2= 4.58, p= 0.29$. OR 3.84, (IC 95%: 1.036 – 14.28)]; en la tabla 5 se resume el resto de la comparación.

Tabla 5. Comparación de la frecuencia de biomarcadores por sexo.

Biomarcador	Sexo		χ^2	p	OR	IC 95%
	Femenino	Masculino				
Espongiforme	3	5	0.18	0.67 [†]	0.56	0.12 – 2.41
Quístico	6	1	2.19	0.11 [†]	6.06	0.71 – 51.46
DR seroso	1	0	0	1 [†]	-	-
Espongiforme / Quístico	64	61	0	1 [†]	1	0.51 – 1.51
Espongiforme / DR seroso	0	1	0	0.48 [†]	0	0 – 18.18
Quístico / DR seroso	3	2	0	1 [†]	1.44	0.21 – 12.41
Espongiforme / Quístico / DR seroso	16	19	0.27	0.60	0.76	0.36 – 1.61
DRIL	60	48	2.11	0.96	1.55	0.86 – 2.81
Disrupción de la elipsoide	29	25	0.28	0.38	1.16	0.61 – 2.19
Membrana epirretiniana	11	3	4.58	0.29 ^{*,†}	3.84	1.036 – 14.28
Tracción vítreo macular	4	0	3.91	0.66 [†]	0.95	0.91 – 0.99
Puntos hiperreflecticos	86	81	0.12	0.46	1.21	0.42 – 3.49
Pilares retinianos	6	2	1.91	0.15 [†]	3	0.58 – 15.86
Exudados subfoveales	0	3	3.17	0.74 [†]	1.03	0.99 – 1.07

†Prueba exacta de Fisher

*Estadísticamente significativo.

Se comparó el grosor macular entre ambos grupos, se encontró que existe diferencia significativa en el volumen del cubo macular entre mujeres y hombres, sin embargo, no hubo diferencia en el grosor macular central; también existieron diferencias entre el grosor y volumen macular en los campos 4, 6, 7 y 8 en las mujeres en comparación con los hombres, no hubo diferencia estadísticamente significativa para los demás campos. Las comparaciones se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Comparación del grosor y volumen retinianos entre hombres y mujeres en el área macular.

	Media mujeres	Media hombres	Diferencia de medias	p
GMC	381.78	382.56	0.78	0.43
VM	10.75	11.21	0.46	0.02*
Campo 1	381.89	381.55	0.34	0.44
Campo 2	414.78	427.83	13.05	0.13
Campo 3	408.02	404.56	3.46	0.58
Campo 4	402.46	418.55	16.09	0.01*
Campo 5	411.81	419.81	7.99	0.10
Campo 6	389.66	408.81	19.14	0.06*
Campo 7	369.84	386.52	16.67	0.08*
Campo 8	359.34	385.93	26.59	0.00*
Campo 9	371.31	381.38	10.07	0.13
Volumen 1	0.30	0.31	0.01	0.32
Volumen 2	0.65	0.67	0.02	0.12
Volumen 3	0.64	0.64	0.01	0.62
Volumen 4	0.63	0.66	0.03	0.01*
Volumen 5	0.64	0.66	0.02	0.12
Volumen 6	2.04	2.17	0.12	0.06*
Volumen 7	1.94	2.03	0.09	0.06*
Volumen 8	1.90	2.04	0.14	0.00*
Volumen 9	1.96	2.02	0.06	0.12

GMC – Grosor macular central, VM – Volumen macular

El grosor de cada campo esta expresado en micras.

El volumen de cada campo esta expresado en mm³

*U de Mann-Whitney

En la comparación de acuerdo con el estadio de retinopatía diabética se encontró que existe una diferencia estadísticamente significativa en la formación de pilares retinianos cuando se tiene un estadio no proliferativo de retinopatía diabética [$X^2=7.60$, $p= 0.08$, OR= 0.08 (IC 95%= 0.11– 0.74)].

Tabla 7. Comparación de la frecuencia de biomarcadores por estadio de retinopatía diabética.

Biomarcador	Estadio retinopatía		X^2	p	OR	IC 95%
	No proliferativo	Proliferativo				
Espongiforme	4	4	0.03	0.71	0.67	0.16 – 2.78
Quístico	4	3	0.05	0.58	1.04	0.31 – 3.41

DR seroso	1	0	0.10	0.43	-	-
Espongiforme / Quístico	76	49	0.35	0.55	1.21	0.64 – 2.28
Espongiforme / DR seroso	1	0	0	0.48 [†]	-	-
Quístico / DR seroso	4	1	0.90	0.32	2.80	0.30 – 5.63
Espongiforme / Quístico / DR seroso	18	17	0.27	0.60	0.76	0.36 – 1.61
DRIL	59	49	2.44	0.79	0.61	0.33 – 1.13
Disrupción de la elipsoide	29	25	1.01	0.20	0.71	0.37 – 1-36
Membrana epirretiniana	7	7	0.54	0.320	0.66	0.22 – 1.97
Tracción vítreo macular	2	2	0.15	0.53	0.67	0.94 – 4.93
Puntos hiperreflecticos	101	66	1.08	0.22	1.74	0.60 – 5.02
Pilares retinianos	1	7	7.60	0.08	0.08	0.11 – 0.74
Exudados subfoveales	3	0	2.09	0.20	1.705	1.50 – 1.92

Se comparó el grosor macular entre ambos grupos, se encontró que existe diferencia significativa entre el grosor y volumen macular en los campos nasales 5 y 9 en las sujetos con retinopatía diabética no proliferativa en comparación con sujetos con retinopatía diabética proliferativa. no hubo diferencia estadísticamente significativa para los demás campos. Las comparaciones se resumen en la tabla 8 y en la imagen 3.

Tabla 8. Comparación del grosor y volumen retinianos entre sujetos con retinopatía diabética no proliferativa y proliferativa.

	RDNP	RDP	Diferencia de medias	p
GMC	370.18	399.66	-29.49	0.43
VM	10.74	11.32	-0.57	0.08
Campo 1	369.44	399.66	-30.23	0.42
Campo 2	415.55	429.36	-13.82	0.40
Campo 3	398.21	418.18	-19.96	0.41
Campo 4	398.01	428.31	-30.30	0.08
Campo 5	402.03	435.72	-33.69	0.04*
Campo 6	390.25	411.84	-21.59	0.08
Campo 7	372.84	385.53	-12.68	0.16
Campo 8	364.01	384.51	-20.50	0.11
Campo 9	365.84	391.41	-25.56	0.03*
Volumen 1	0.30	0.31	-0.02	0.57

Volumen 2	0.65	0.67	-0.02	0.41
Volumen 3	0.63	0.66	-0.03	0.40
Volumen 4	0.63	0.67	-0.05	0.09
Volumen 5	0.64	0.68	-0.05	0.04*
Volumen 6	2.05	2.18	-0.13	0.07
Volumen 7	1.96	2.02	-0.06	0.20
Volumen 8	1.93	2.04	-0.11	0.10
Volumen 9	1.94	2.08	-0.13	0.04*

GMC – Grosor macular central, VM – Volumen macular.

RDNP – Retinopatía diabética no proliferativa, RDP – Retinopatía diabética proliferativa.

El grosor de cada campo esta expresado en micras.

El volumen de cada campo esta expresado en mm³

*U de Mann-Whitney

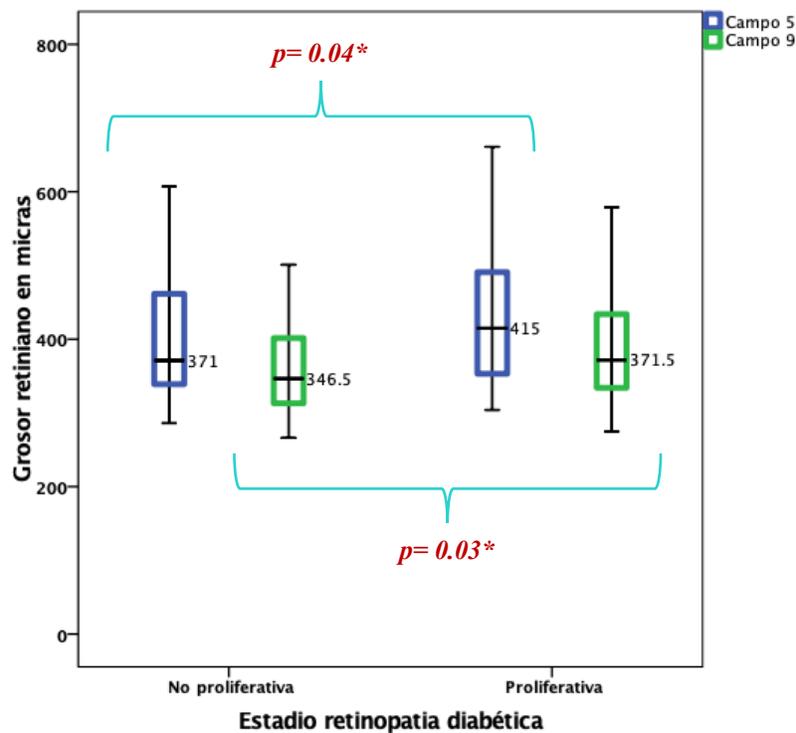


Imagen 3. Comparación del Grosor del Campo 5 y 9 entre sujetos con retinopatía diabética no proliferativa y sujetos con retinopatía diabética proliferativa. *U de Mann Whitney.

5. Análisis de sensibilidad de biomarcadores con respecto a la edad del sujeto

En el análisis de sensibilidad se identificaron para la edad diversos puntos de corte para presentar algunos biomarcadores. Se encontró que tener menos de 74 años disminuye la probabilidad de presentar edema macular con patrón de desprendimiento de retina seroso [$\chi^2=5.53, p=0.01$. OR 2.13, (IC 95%, 1.12 – 4.03)].

Tener entre 51 y 63 años, aumenta la probabilidad de tener edema macular de tipo espongiiforme/quístico [$X^2=5.53$, $p= 0.01$. OR 2.13, (IC 95%, 1.12 – 4.03)] y tener menos de 51 años disminuye la probabilidad de presentar esta patrón de edema macular [$X^2=7.92$, $p= <0.01$. OR 0.23, (IC 95%, 0.08 – 0.68)]. Una edad menor a 49 años se asocia con un aumento de 9 veces en la probabilidad de presentar edema macular con patrón combinado espongiiforme/quístico/DR seroso, [$X^2=15.57$, $p= <0.01$. OR 9.33, (IC 95%, 2.55 – 34.09)]. En sujetos menores de 70 años existe una disminución en la probabilidad de presentar disrupción de la línea elipsoide [$X^2=9.05$, $p= <0.01$. OR 0.29, (IC 95%, 0.12 – 0.67)]. Finalmente una edad menor a 60 años se asocia con una mayor probabilidad de presentar puntos hiperreflecticos en la TCO, [$X^2=3.90$, $p= 0.02$. OR 4.92, (IC 95%, 1.07 – 22.5)].

En la tabla 9, se resumen los puntos de corte encontrados para cada biomarcador.

Tabla 9. Análisis de sensibilidad para identificar puntos de corte para la edad.

Biomarcador	Punto de corte [†]	X^2	p	OR	IC 95%
DR seroso	74	5.62	0.03	0.21	0.56 – 0.85
Espongiiforme / Quístico	51	7.92	< 0.01	0.23	0.08 – 0.68
	63	5.52	0.01	2.13	1.12 – 4.03
Espongiiforme / Quístico / DR seroso	49	15.57	< 0.01	9.33	2.55 – 34.09
Disrupción de la elipsoide	70	9.05	< 0.01	0.29	0.12 – 0.67
Puntos hiperreflecticos	60	3.90	0.02	4.92	1.07 – 22.5

[†] Punto de corte en años

6. Identificación de las variables que se asocian con un grosor retiniano mayor.

Mediante un análisis de sensibilidad se identificó el punto de corte de 365 micras de grosor, a partir del cual se identificó la asociación con distintos biomarcadores como el patrón espongiiforme / quístico / DR seroso, desorganización de las líneas internas de la retina,

disrupción de la línea elipsoide, membrana epirretiniana, pilares retinianos. Los resultados se resumen en la tabla 10.

Tabla 10. Asociación de biomarcadores con grosor retiniano >350µm.

Biomarcador	X ²	p	OR	IC 95%
Patrón espongiiforme / quístico / seroso	20.50	0.001	5.86	2.58 – 13.28
Desorganización de las líneas internas	32.57	0.001	8.37	3.79 – 18.51
Disrupción de línea elipsoide	19.48	0.001	4.34	2.21 – 8.51
Membrana epirretiniana	7.81	0.007	4.86	1.46 – 16.20
Pilares retinianos	14.36	0.001	2.94	2.39 – 3.62

7. Asociación de biomarcadores con agudeza visual menor a 20/60

Se encontró que la desorganización de las líneas internas de la retina aumenta 4.57 veces la probabilidad de tener vision menor a 20/60 al momento del diagnóstico de edema macular. [$X^2=16.50$, $p= <0.01$. OR 4.57, (IC 95%, 2.12 – 9.85)].

También de encontró que la disrupción de la línea elipsoide aumenta en 5 veces la probabilidad de presentar vision menor a 20/60 al momento del diagnóstico [$X^2=23.37$., $p= <0.01$. OR 5.15, (IC 95%, 2.57 – 10-29)].

Tabla 11. Asociación de DRIL y disrupción de línea elipsoide con agudeza visual <20/60.

Biomarcador	X ²	p	OR	IC 95%
Desorganización de las líneas internas	16.50	0.001	4.57	2.12 – 9.85
Disrupción de línea elipsoide	23.37	0.001	5.15	2.57 – 10.29

8. Correlación en el GMC y AV entre los distintos patrones de edema macular identificados por tomografía de coherencia óptica.

Existe una diferencia en el grosor macular central entre los distintos patrones de engrosamiento macular detectados por tomografía de coherencia óptica, se encontró que

existe una diferencia estadísticamente significativa entre el grosor de los patrones: quístico / espongiforme, entre el patrón espongiforme / quístico con el quístico, el espongiforme con el espongiforme / quístico / seroso y entre el espongiforme y quístico. Se resumen las medias del GMC y la CV en logMAR y el rango del GMC en la tabla 12, las comparaciones se muestran en las imágenes 4 y 5.

Tabla 12. Grosor macular central y capacidad visual entre distintos patrones de engrosamiento macular por TCO.

Patrón de engrosamiento	GMC (µm)	Rango	Capacidad Visual (logMAR)
Espongiforme	303	(213 – 416)	0.43 ± 0.28
Quístico	475	(387 – 582)	0.77 ± 0.36
Espongiforme + Quístico	345.55	(196 – 770)	0.50 ± 0.45
Quístico + DR seroso	400.8	(285 – 290)	0.44 ± 0.13
Espongiforme + Quístico + DR seroso	510	(304 – 798)	0.58 ± 0.48

Figura 4. Comparación del GMC entre los patrones de engrosamiento macular.

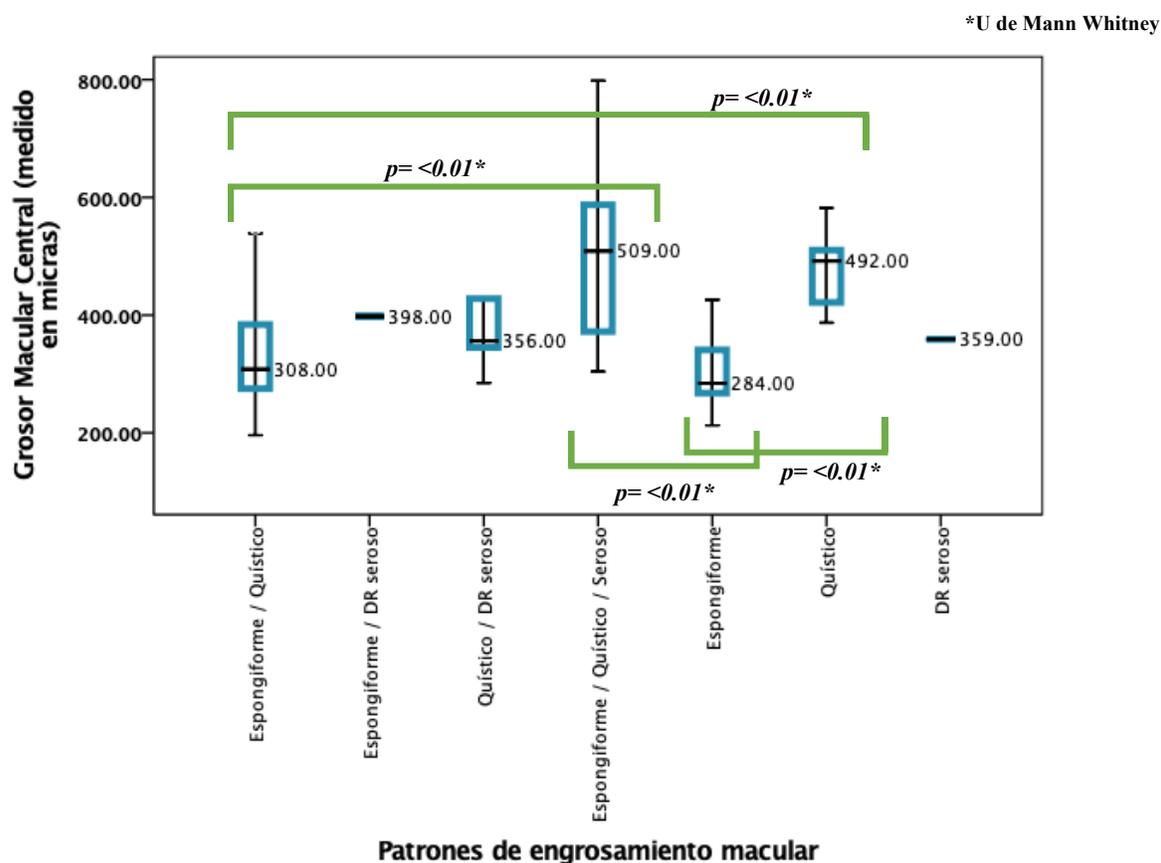
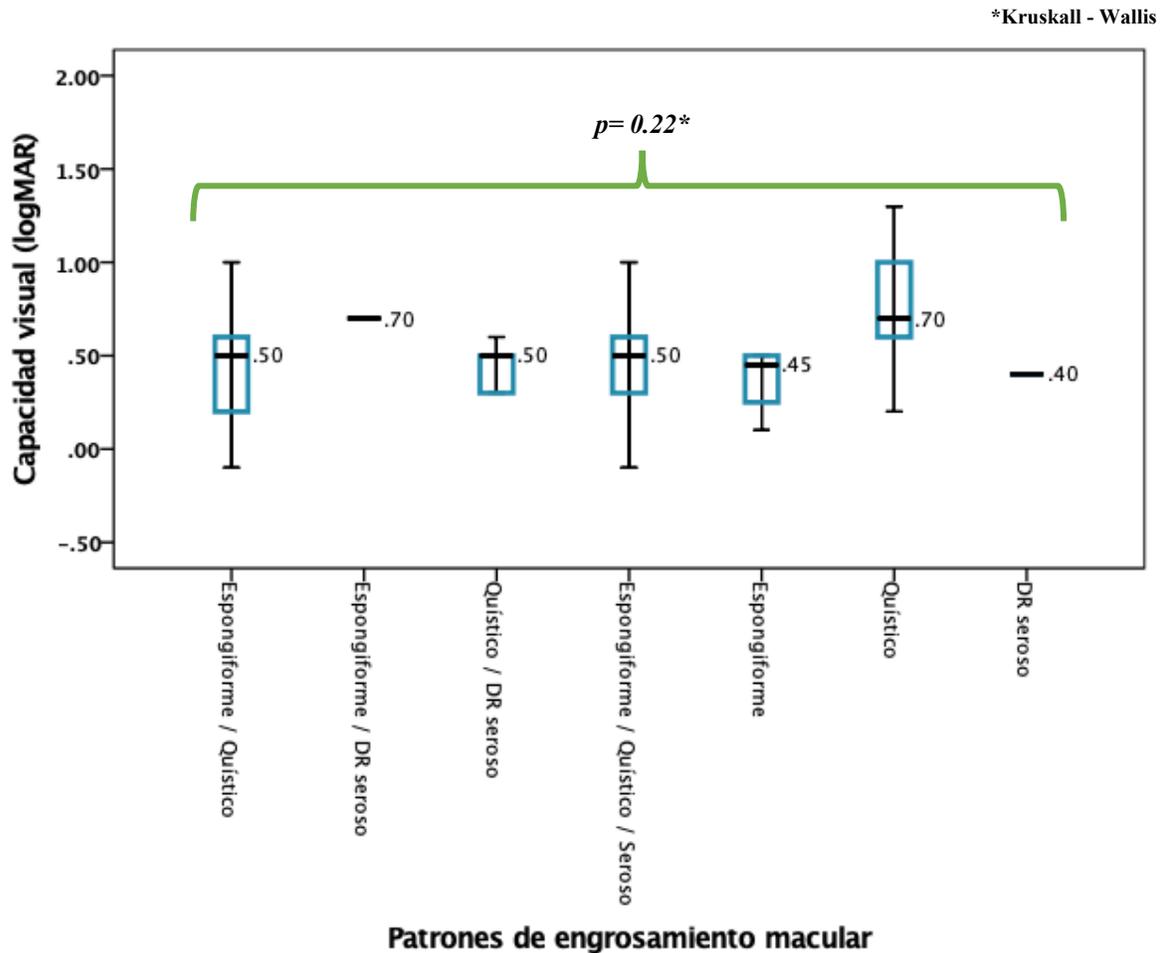


Figura 5. Comparación del GMC entre los patrones de engrosamiento macular.



Se puede observar que aunque existe una diferencia en el GMC entre los distintos patrones de engrosamiento, no existe una diferencia en la agudeza visual entre los distintos grupos.

La correlación entre capacidad visual y GMC mostró una baja correlación aunque significativa en el patrón de engrosamiento espongiforme / quístico ($Rho = 0.43$, $p < 0.01$, $r^2 = 0.18$) y para el patrón espongiforme / quístico / DR seroso ($Rho = 0.44$, $p < 0.01$, $r^2 = 0.20$).

En las figuras 6 y 7 se muestra el diagrama de dispersión de ambas correlaciones.

Figura 6. Correlación entre la CV y el GMC en sujetos con engrosamiento esponjiforme / quístico.

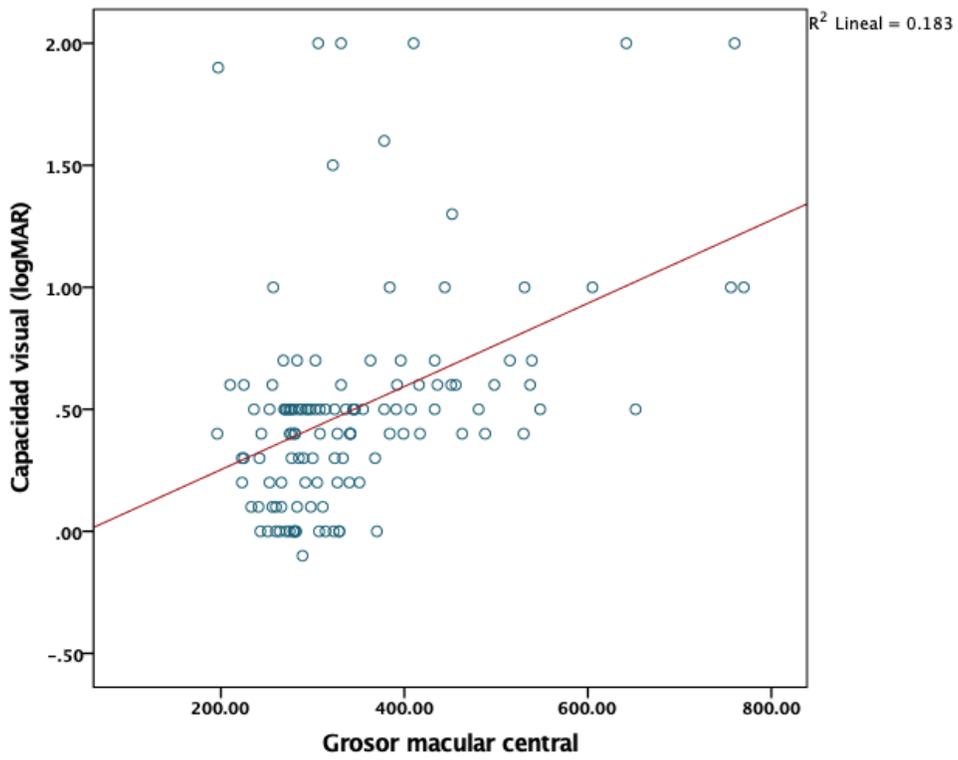
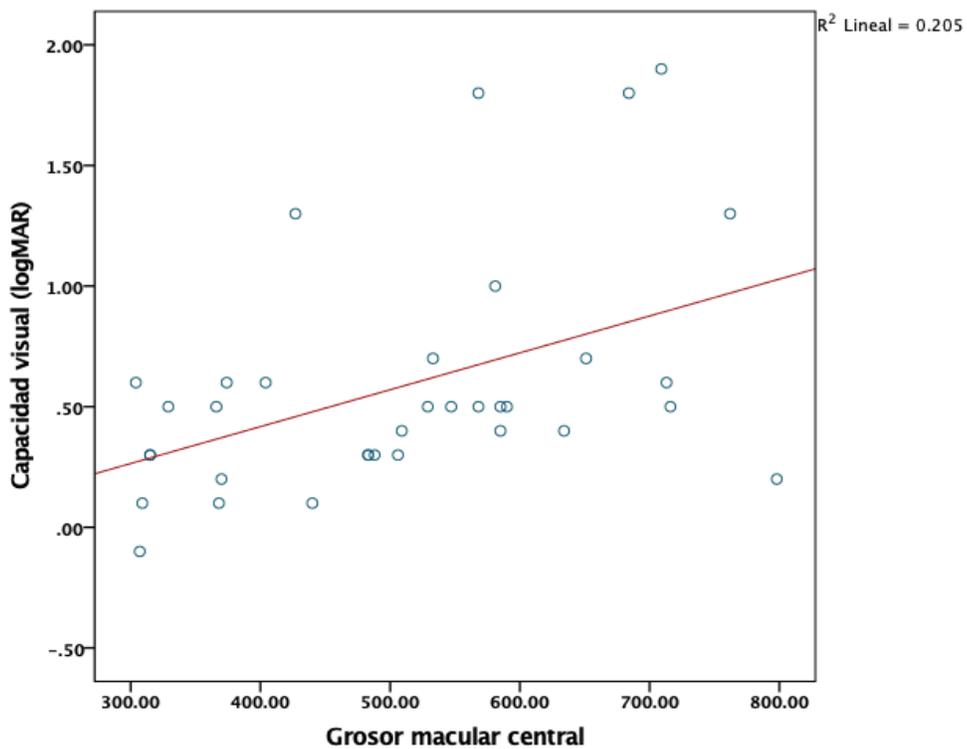


Figura 7. Correlación entre CV y el GMC en sujetos con engrosamiento esponjiforme / quístico / DR seroso.



DISCUSIÓN

En el presente trabajo se evaluó a una población diabética que acude a consulta de primera vez al departamento de retina con diagnóstico de edema macular. Con respecto a las características demográficas, es importante resaltar que los sujetos participantes en el estudio en promedio tienen un IMC superior a 25, más de la mitad de los sujetos tienen hipertensión arterial y existe un descontrol generalizado de la diabetes estimado por la cifra promedio de glicemia capilar; esto podría obedecer a que es una muestra representativa de la media poblacional del país, como lo muestra la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del año 2016.⁶⁴

Aunque no se midió la cifra de glicemia capilar directamente, por el interrogatorio se puede deducir que la mayoría de los sujetos no tienen un adecuado control glicémico. La mayoría de los sujetos sigue aún en tratamiento con hipoglucemiantes orales y menos del 40% de nuestra población usa insulina como tratamiento, aunque se estimó la duración de la diabetes mediante el interrogatorio, aparentemente no tuvo un impacto la duración de la diabetes en los resultados obtenidos.

En un estudio poblacional grande, que incluyó a más de 13000 sujetos en China se encontró que una edad menor a 60 años, una mayor duración de la diabetes, mayor presión arterial sistólica, HbA1c elevada, el uso de hipoglucemiantes orales en monoterapia o el uso de insulina en monoterapia fueron los factores de riesgo independientes para el desarrollo de retinopatía diabética, en nuestro estudio se encuentran varios de estos factores de riesgo presentes que podrían favorecer la enorme proporción de sujetos con retinopatía diabética proliferativa.⁶⁵

Se especuló en algún momento sobre el efecto sistémico que causan algunos medicamentos como las tiazolidinedionas en el desarrollo de edema macular, el estudio ACCORD incluía

un subanálisis para valorar el efecto de estos fármacos en el edema macular, no encontrando ningún cambio significativo en el mismo.⁶⁶

Los efectos beneficiosos del control estricto de la glucosa en sangre parecen durar años. Los pacientes manejados de manera similar en la extensión del Ensayo de Epidemiología de Intervenciones y Complicaciones de la Diabetes (EDIC, por sus siglas en inglés) y en el Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT, por sus siglas en inglés) tuvieron un riesgo significativamente menor de progresión de la retinopatía si previamente fueron aleatorizados a terapia intensiva con insulina versus terapia convencional (39% frente a 56% de progresión en 3 años de seguimiento).⁶⁷

Existe controversia sobre las cifras ideales de control glicémico de un paciente diabético, el estudio ACCORD utilizó un objetivo de HbA1c <6.0%, mientras que el estudio ADVANCE utilizó un objetivo de <6.5%. La Asociación Americana de Diabetes recomienda una meta <7.0%. Independientemente de la cifra que se utilice como control, se ha observado que el adecuado control glicémico disminuye la progresión de la retinopatía diabética.⁶⁸

El estadio de retinopatía diabética que se encontró en nuestra población de estudio difiere de lo reportado en algunos otros estudios, esto es debido a que la mayoría de los estudios transversales se han realizado en población abierta y no en sujetos que buscan atención oftalmológica por baja visual, como en el caso nuestro. Un estudio mexicano que evaluó la prevalencia de retinopatía diabética dentro de un hospital general de referencia, muestra resultados similares a los que encontramos nosotros, pues de 13670 sujetos valorados, 3965 (29%) no tuvieron retinopatía, 3591 (37%) tuvieron retinopatía diabética no proliferativa y proliferativa en 6114 (63 %) y de edema macular en 1553 sujetos (16%).⁶⁹

La proporción de sujetos con edema macular diabético con involucro central es mayor en nuestra población, esto podría deberse a que la baja visual que induce este tipo de edema lleva a los pacientes a solicitar atención médica especializada.

El grosor macular central que se encontró en nuestra población es similar al encontrado en otras poblaciones, por ejemplo, en un estudio donde se valoró la repetibilidad de la TCO con el equipo Spectralis® en sujetos con edema macular diabético clínicamente significativo, se encontraron valores similares para el GMC, VM y para cada uno de los campos del mapa macular del ETDRS.⁷⁰ Las pequeñas variaciones que se pueden observar, quizás corresponden a que los sujetos con edema macular clínicamente significativo pueden presentar en mayor proporción engrosamiento del milímetro central; además, este estudio se realizó en sujetos de raza distinta a la latina y podrían tener una retina de mayor grosor en el estado basal y patológico en comparación con nuestra población, como ya ha sido reportado previamente.^{71, 72.}

En el EMD, los patrones morfológicos de edema se clasifican en tres tipos principales (espongiforme, quístico y desprendimiento de retina seroso) usando la TCO de acuerdo con Otani.⁶⁰ La fisiopatología propuesta de cada tipo es bastante diferente; deterioro de la absorción de líquido por las células de Müller en el tipo espongiforme, necrosis por licuefacción de las células de Müller y factores inflamatorios relacionados en el tipo quístico, y daño de la membrana limitante interna con aumento de la presión oncótica en el desprendimiento de retina seroso.^{73, 74, 75.} Varios estudios han evaluado la eficacia de tratamientos intravítreos en estos tipos morfológicos de EMD con resultados diversos; debido a la variabilidad en la frecuencia de patrones de engrosamiento que se encuentra en estos estudios e incluso en el nuestro, los resultados no serían extrapolables.^{76, 77, 78, 79.}

La frecuencia con la que se presentan los patrones de edema macular en la TCO no es similar a la reportada en otros estudios, esto puede deberse a lo siguiente:

1. La asignación del tipo de edema macular depende del observador que los califica, así que depende de la experiencia que tenga.⁸⁰
2. No existe una definición estricta del patrón esponjiforme. En la descripción original, solo se define como una disminución de la reflectividad de las capas internas retinianas, que bien, puede deberse a un artefacto. En el caso del patrón quístico y desprendimiento de retina seroso, estos hallazgos son más específicos y no tienden a confundirse.^{60, 81, 82}
3. Es poco frecuente encontrar un único patrón de manera aislada en un paciente con edema macular, en la mayoría de los casos estos patrones se encuentran combinados en el mismo ojo de un paciente.^{60, 82}
4. La aparición de los distintos tipos patrones de edema macular, puede debese al tiempo de evolución de la diabétes, esto no está comprobado y sería difícil probarlo, debido a la dificultad para medir exactamente le tiempo de evolución de diabetes.
5. Podría existir una variación en la respuesta patológica de la mácula en sujetos de distintas razas, condicionada por la genética, aunque en algunos estudios no se ha comprobado esto.⁸³
6. El estado sistémico de cada sujeto, como la microalbuminuria, se ha asociado a engrosamiento esponjiforme, distintas condiciones sistémicas podrían favorecer el desarrollo de otros patrones de engrosamiento.⁸⁴

En conclusión, para poder determinar la verdadera frecuencia de los patrones de engrosamiento macular, es necesario tener un consenso sobre la definición de cada uno de ellos para poder tener mediciones reproducibles.

Se encontraron diferencias entre el grosor retiniano en el sector temporal interno y externo, siendo menor en las mujeres y mayor de manera significativa en el caso de los hombres, aunque estos grosores no se relacionan con el estado visual al momento del diagnóstico.

En sujetos con retinopatía diabética proliferativa se encontró un aumento significativo en el grosor de los campos nasales (campo 5 y 9), posiblemente esto se deba a la zona de tracción vitreo-retiniana que se puede formar entre la mácula, el nervio óptico y los neovasos que emergen de esa zona. No se encontró algún reporte previo de este hallazgo.

En nuestro estudio identificamos algunos puntos de corte en la edad para la aparición de ciertos biomarcadores, se encontró que edades más jóvenes se asocian en mayor medida con patrones donde existe acúmulo de líquido en el intersticio retiniano, como en los patrones quísticos o desprendimiento de retina seroso. Probablemente la pérdida de cuerpos celulares durante los procesos de isquemia y apoptosis de la retinopatía diabética generan espacios para la formación de quistes con mayor frecuencia. Estos puntos de corte deben de ser probados en estudios de regresión para corroborar la robustez de los mismos.³⁶

Identificamos una alta proporción de sujetos con biomarcadores predictivos de pobre respuesta a tratamiento con antiangiogénicos en la consulta de primera vez, por ejemplo:

Los resultados de Vujosevic et al, sugieren que aquellos sujetos con desprendimiento de retina seroso subfoveal presentan un estado retiniano proinflamatorio aumentado, además tienen una mala respuesta anatómica y funcional al tratamiento con antiangiogénicos y requieren en promedio más aplicaciones de antiangiogénico intravítreo en comparación con los que no lo presentan. Cerca del 80% de los sujetos con este biomarcador responden a la

aplicación de esteroides intravítreos.⁸⁵ En nuestro medio 1 de cada 4 sujetos presenta este hallazgo en la TCO al momento del diagnóstico.

Sun JK et al, han demostrado que el DRIL presente al momento del diagnóstico es un robusto biomarcador de pobre respuesta al tratamiento con antiangiogénicos a 8 meses de seguimiento, incluso entre mayor es tamaño de la desorganización de las capas internas de la retina, mayor es la pérdida visual. Aunque en nuestro estudio no se midió la extensión del DRIL y solo se calificó como presente o ausente, ya se sabe que la sola presencia de esta característica compromete el resultado visual. En nuestra muestra 6 de cada 10 sujetos lo presentan y nuestros resultados sugieren que es un factor de riesgo para tener agudeza visual peor de 20/60 al momento del diagnóstico.⁵⁹

Algunos autores encontraron la importancia del daño de las líneas externas al momento del diagnóstico y tratamiento en el pronóstico visual de los pacientes con edema macular. Una agudeza visual peor al momento del tratamiento, ausencia de tratamiento previo, aplicación de laser focalizado a 1mm de la fovea y un mayor grosor macular central son factores que se asocian con presentar daño en las líneas externas. Nosotros encontramos que en nuestra población, cerca del 30% de los sujetos presentó daño en la membrana limitante externa y disrupción de la línea elipsoide y que aquellos sujetos con grosor macular central mayor a 350 micras y con agudeza visual peor de 20/60 al momento del diagnóstico tienen 4 y 5 veces mayor probabilidad respectivamente de presentar disrupción de la línea elipsoide y en consecuencia tener un peor pronóstico visual a pesar del tratamiento.⁸⁶

Con respecto a la membrana epirretiniana, se sabe que los sujetos con edema macular y membrana epirretiniana después de un año de tratamiento con antiangiogénicos, ganan en promedio 4 letras menos de aquellos que no presentan esta característica. En nuestro estudio encontramos que 12% de los sujetos presentan esta característica y se encontró una

asociación entre la membrana epirretiniana y el sexo femenino; esta asociación fue consistente, y en nuestro conocimiento, no ha sido descrita previamente.⁸⁷

Finalmente, encontramos diferencias en el grosor macular central entre los distintos patrones de engrosamiento sin encontrar diferencia en la visión dentro de los mismos grupos. Para poder averiguar la importancia del engrosamiento, se hizo un análisis de correlación en donde solo se encontró correlación entre la agudeza visual y el grosor macular central en aquellos sujetos con patrón de engrosamiento esponjiforme / quístico y en el caso de esponjiforme / quístico / DR seroso.

A diferencia de lo reportado por Yassin et al, en nuestro medio es raro encontrar algún patrón de engrosamiento de manera aislada, esto pudiera deberse a la diferencia metodológica al momento de clasificar el patrón de engrosamiento. También ellos obtuvieron coeficientes de correlación de medianos a bajos, y sólo presentaron buena correlación los sujetos con engrosamiento esponjiforme.⁸⁸

CONCLUSIÓN

En conclusión, nuestro estudio demuestra que existe una alta prevalencia de patrones de engrosamiento combinados y una baja prevalencia de patrones aislados que difiere a lo reportado en otras poblaciones. Aunque los patrones de engrosamiento macular tienen impacto en el grosor macular central, no representan cambio alguno para la visión al momento del diagnóstico de edema macular y se observó una alta frecuencia de biomarcadores que limitan el pronóstico visual inicial y la respuesta a tratamiento en sujetos con edema macular diabético de primer diagnóstico.

APÉNDICE

ASPECTOS ÉTICOS

A todos los pacientes que decidieron participar en el estudio se les proporcionó un consentimiento informado, los cuales debieron ser firmados para poder ser parte del mismo. Este protocolo se basa en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, los principios éticos de la Declaración de Helsinki y declaraciones de la International Conference of Harmonization.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

La Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente, define como residuos peligrosos a todos aquellos residuos que, por sus características corrosivas, reactivas, explosivas, tóxicas, inflamables y biológico-infecciosas representan un peligro para el equilibrio ecológico o el ambiente; los residuos que se deriven serán manejados en términos de la propia ley, su reglamento y normas oficiales mexicanas que expida la Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales, previa opinión de diversas dependencias que tengan alguna injerencia en la materia correspondiéndole a la citada SEMARNAT su regulación y control. Los residuos peligrosos biológico-infecciosos (RPBI) serán manejados de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-087ECOL-SSA1-2002.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<i>Mes</i>	<i>Actividades</i>
<i>Marzo 2018 - Mayo 2018</i>	Diseño de protocolo de investigación. Sometimiento ante los comités de investigación, bioética y bioseguridad.
<i>Junio 2018 – Mayo 2019</i>	Toma de muestras.
<i>Junio 2019 -Julio 2019</i>	Análisis de resultados y redacción. Discusión de resultados. Conclusiones parciales. Correcciones.

CONSENTIMIENTO INFORMADO



CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

En esta institución se desarrollan investigaciones que forman parte de nuestro quehacer científico. Las características de su padecimiento son consideradas de interés para participar en este estudio de acuerdo con las especificaciones siguientes:

Datos generales

<i>Datos del paciente</i>	Nombre: Fecha de nacimiento:	
<i>Expediente clínico No.</i>		
<i>Médico informante (investigador principal):</i>	Fernando Del Valle Nava	Firma:
<i>Diagnóstico</i>	Edema Macular Diabético	

Datos de la investigación

<i>Nombre del protocolo</i>	Distribución de las alteraciones anatómicas encontradas mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, al momento de diagnosticar edema macular diabético
<i>Investigadores</i>	Dr. Fernando Del Valle/ Dra. Ángeles Yahel Hernández Vázquez/ Dra. Adriana Saucedo Castillo /Dr. Abel Ramírez Estudillo.
<i>Justificación y objetivos</i>	Describir la distribución de las alteraciones estructurales retinianas detectadas mediante tomografía de coherencia óptica en sujetos con edema macular diabético al momento del diagnóstico.
<i>Periodo de estudio o duración</i>	12 meses.
<i>Cantidad de sujetos que participarán</i>	260 sujetos.
<i>Descripción de los métodos a emplear y su propósito</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Revisión oftalmológica. 2) Toma de un estudio de tomografía de coherencia óptica. 3) Extracción de resultados de estudio, previo consentimiento. 4) Se dará un por terminado la participación de los voluntarios. <p>El procedimiento previamente mencionado, tiene como objetivo valorar las características estructurales de la retina en pacientes mexicanos con edema macular.</p>
<i>Beneficios esperados:</i>	Mejorar la comprensión de la respuesta a antiangiogénicos en población mexicana.
<i>Alternativas:</i>	Ninguna
<i>Riesgos o molestias:</i>	Las inherentes a la exploración oftalmológica y toma de estudio.
<i>Gastos</i>	Los gastos propios de la investigación serán cubiertos por la institución.

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

<i>Confidencialidad</i>	Su identidad y la información que proporcione como parte de esta investigación serán tratadas bajo criterios de confidencialidad. En caso de que los resultados exijan su identificación, previamente se le solicitará la autorización correspondiente.
<i>Dudas, aclaraciones y actualización</i>	<p>El participante tendrá derecho a recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y su tratamiento.</p> <p>Asimismo, durante el presente estudio le proporcionaremos información actualizada sobre su estado de salud para que esté en posibilidad de decidir si continúa participando.</p> <p>Es importante que sepa que retirar su participación no afectará su atención en el hospital.</p>

Consentimiento

Por este medio manifiesto mi satisfacción con la información recibida y, consciente de las especificaciones y en qué consiste la investigación descrita en este documento, sus beneficios, riesgos y consecuencias, **otorgo mi consentimiento para incorporarme a ella, asumiendo el compromiso de (1) asistir puntualmente a las citas que se me indiquen y (2) proporcionar verazmente la información de mi evolución en la forma y periodicidad que se requiera.**

Asimismo, entiendo que puedo retirarme de esta investigación voluntariamente en cualquier momento sin mayor requisito que la manifestación al investigador principal o a la Dirección Médica de este hospital.

Ciudad de México a _____ de _____ de _____.

Firma del paciente

Testigos

Nombre y firma

Domicilio:

Relación con el paciente:

Nombre y firma

Domicilio:

Relación con el paciente:

REFERENCIAS

1. A. Bron, R. Tripathi, B. Tripathi. Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit, 8Ed. Taylor & Francis Ltd. Taylor & Francis Ltd. 1998.
2. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. Section 12 Retina and vitreous. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2018.
3. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27: 622-647.
4. Hirschi KK, D'Amore PA. Pericytes in the microvasculature. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 687-698.
5. Flammer J, Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol* 2008; 43: 317-321.
6. Gerhardinger C, Costa MB, Coulombe MC, Toth I, Hoehn T, Grosu P. Expression of acute-phase response proteins in retinal Muller cells in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 349-357.
7. Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, Cravioto P, *et al.* Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2: La salud de los adultos. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2003:99.
8. Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, Sepúlveda J (eds). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
9. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, *et al.* Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados

- nacionales. 2da. edición. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2013.
10. Meza R, Barrientos-Gutierrez T, Rojas-Martinez R, Reynoso-Noverón N, Palacio-Mejia LS, Lazcano-Ponce E, Hernández-Ávila M. Burden of type 2 diabetes in Mexico: Past, current and future prevalence and incidence rates. *Prev Med* 2015;81:445–450.
 11. Aguilar-Salinas CA, Mehta R, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Olaiz G, Rull JA. Management of the metabolic syndrome as a strategy for preventing the macrovascular complications of type 2 diabetes: Controversial issues. *Curr Diabetes Rev* 2005;1(2):145-158.
 12. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556–64.
 13. Hautala N, Hannula V, Palosaari T, Ebeling T, Falck A. Prevalence of diabetic retinopathy in young adults with type 1 diabetes since childhood: the Oulu cohort study of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(8):749–52.
 14. Varma R, Choudhury F, Klein R, Chung J, Torres M, Azen SP. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy and macular edema: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(5):752–61.
 15. West, Sheila K et al. Risk factors for type ii diabetes and diabetic retinopathy in a mexican-american population: proyecto ver. *American Journal of Ophthalmology*, Volume 134, Issue 3, 390 – 398.
 16. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682

17. Brownlee, M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes* 2005, 54, 1615-1625.
18. Romeo, G.; Liu, W.H.; Asnaghi, V.; Kern, T.S.; Lorenzi, M. Activation of nuclear factor-kappaB induced by diabetes and high glucose regulates a proapoptotic program in retinal pericytes. *Diabetes* 2002, 51, 2241-2248.
19. Ejaz, S.; Chekarova, I.; Ejaz, A.; Sohail, A.; Lim, C.W. Importance of pericytes and mechanisms of pericyte loss during diabetes retinopathy. *Diabetes Obes. Metab.* 2008, 10, 53-63.
20. Beltramo, E.; Porta, M. Pericyte loss in diabetic retinopathy: Mechanisms and consequences. *Curr. Med. Chem.* 2013, 20, 3218-3225.
21. Huang, H.; He, J.; Johnson, D.; Wei, Y.; Liu, Y.; Wang, S.; Luttly, G.A.; Duh, E.J.; Semba, R.D. Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1alpha-VEGF pathway inhibition. *Diabetes* 2015, 64, 200-212
22. Antonetti, D.A.; Barber, A.J.; Hollinger, L.A.; Wolpert, E.B.; Gardner, T.W. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 23463-23467.
23. Rousseau, S.; Houle, F.; Landry, J.; Huot, J. p38 MAP kinase activation by vascular endothelial growth factor mediates actin reorganization and cell migration in human endothelial cells. *Oncogene* 1997, 15, 2169-2177.
24. Sorrentino, F.S.; Allkabet, M.; Salsini, G.; Bonifazzi, C.; Perri, P. The importance of glial cells in the homeostasis of the retinal microenvironment and their pivotal role in the course of diabetic retinopathy. *Life Sci.* 2016, 162, 54-59.

25. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556-564.
26. Asociación Mexicana de Retina, Sociedad Mexicana de Oftalmología, Asociación Panamericana de Oftalmología. Resultados del Día Panamericano de detección de retinopatía diabética (3 de julio de 1999). *Rev Mex Oftalmol* 2005; 79: 88-92.
27. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–1806.
28. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 4. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:265–272.
29. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline. ETDRS report no. 19. *Arch Ophthalmol* 1995;113(9):1144–1155.
30. S.W.Kang,C.Y.Park,andD.-I.Ham, "The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema," *American Journal of Ophthalmology* 2004;137(2):313-322.
31. Otani, T., Kishi, S. & Maruyama, Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology* 1991;127: 688-693.
32. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res.* 2016;2016:2156273.

33. J. Cunha-Vaz, "Diabetic macular edema," *European Journal of Ophthalmology* 1998; 8 (3):127-130.
34. Klaassen I, Van Noorden CJ, 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.
35. Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res* 2007;55:498-510.
36. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997;46(2): S31-S37.
37. Stitt AW, Moore JE, Sharkey JA et al. Advanced glycation end products in vitreous: structural and functional implications for diabetic vitreopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2517-2523.
38. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006;114:597-605
39. Consejo Internacional de Oftalmología. Guías clínicas para el manejo de la patología ocular del diabético. 2017. San Francisco. USA.
40. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991; 254:1178– 1181.
41. Sull AC, Vuong LN, Price LL, et al. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina*. 2010; 30:235–245.
42. Polito A, Del Borrello M, Isola M, Zemella N, Bandello F. Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping with stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1330-1337.

43. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. ETDRS report number 10: Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs an extension of the modified Airlie House classification. *Ophthalmology* 1991;98:786–806.
44. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5:463–6.
45. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295.
46. Aronson JK. Biomarkers and surrogate endpoints. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:491–4.
47. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:525–36.
48. 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;52:2741–8.
49. Alkuraya H, Kangave D, El-Asrar AM. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2005;26:93–9.
50. Ruia S, Saxena S, Prasad S, Sharma SR, Akduman L, Khanna VK. Correlation of biomarkers thiobarbituric acid reactive substance, nitric oxide and central subfield and cube average thickness in diabetic retinopathy: a cross-sectional study. *Int J Retina Vitreous*. 2016;2:1.
51. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 688-693

52. Sheu SJ, Lee YY, Horng YH, Lin HS, Lai WY, Tsen CL. Characteristics of diabetic macular edema on optical coherence tomography may change over time or after treatment. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:1887-1893.
53. P. K. Kaiser, C. D. Riemann, J. E. Sears, and H. Lewis, "Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction," *American Journal of Ophthalmology* 2001;131(1):44–49.
54. A. Gandorfer, M. Rohleder, S. Grosselfinger, C. Haritoglou, M. Ulbig, and A. Kampik, "Epiretinal pathology of diffuse diabetic macular edema associated with vitreomacular traction," *American Journal of Ophthalmology* 2005;139(4):638–652.
55. D.Gaucher, R.Tadayoni, A.Erginay, B.Haouchine, A.Gaudric, and P. Massin, "Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema," *American Journal of Ophthalmology* 2005;139(5): 807–813.
56. Deák GG, Bolz M, Ritter M, et al. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:6710-6714.
57. Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Ophthalmology.* 2015; 122: 1395–1401.
58. Audrey Giocanti-Aurégan, Linda Hrrarat, Lise M. Qu, Valérie Sarda, Marouane Boubaya, Vincent Levy, Gilles Chaine, Franck Fajnkuchen; Functional and Anatomical Outcomes in Patients With Serous Retinal Detachment in Diabetic Macular Edema Treated With Ranibizumab. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017;58(2):797-800.

59. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, Aiello LP. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:1309–16.
60. Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina.* 2010;30(5):774-80.
61. Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RM, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(1):63–67.e1.
62. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina.* 2011;31(8):1609-1619.
63. Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250(1):61–70.
64. ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. ENSANUT. 2016;2016(Ensanut):1–154.
65. Liu Y, Yang J, Tao L, et al. Risk factors of diabetic retinopathy and sight-threatening diabetic retinopathy: a cross-sectional study of 13 473 patients with type 2 diabetes mellitus in mainland China. *BMJ Open.* 2017;7(9):e016280.
66. Ambrosius WT, Danis RP, Goff DC Jr, et al. Lack of association between thiazolidinediones and macular edema in type 2 diabetes: the ACCORD eye substudy. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(3): 312-8.

67. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, et al. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/ EDIC. *Diabetes* 2015;64(2):631-42.
68. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(3):233-44.
69. Prado-Serrano A, Guido-Jiménez MA, Camas-Benítez JT. Prevalencia de retinopatía diabética en población mexicana. *Rev Mex Oftalmol* 2009; 83 (5).
70. Comyn, O., Heng, L. Z., Ikeji, F., Bibi, K., Hykin, P. G., Bainbridge, J. W., & Patel, P. J.. Repeatability of Spectralis OCT Measurements of Macular Thickness and Volume in Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012;53(12): 7754.
71. 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.
72. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. Comparison of retinal thickness in normal eyes using Stratus and Spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(5):2644–2647.
73. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res* 2004;36:241–249.
74. Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, et al. General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2011;21 (suppl 6):S10–S19.
75. Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC Jr. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984;28 (suppl):505–511.

76. Kim M, Lee P, Kim Y, et al. Effect of intravitreal bevacizumab based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2011;226:138–144.
77. Shimura M, Yasuda K, Yasuda M, Nakazawa T. Visual outcome after intravitreal bevacizumab depends on the optical coherence tomographic patterns of patients with diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2013;33:740–747.
78. Wu PC, Lai CH, Chen CL, Kuo CN. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macula edema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28:59–64.
79. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119:2312–2318.
80. Campos, A., Campos, E.J., do Carmo, A. et al. Evaluation of markers of outcome in real-world treatment of diabetic macular edema. *Eye and Vis* 5, 27 (2018). Seo KH, Yu SY, Kim M, Kwak HW.
81. Visual and morphologic outcomes of intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema based on optical coherence tomography patterns. *Retina*. 2016;36(3):588–595.
82. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142 (3):405–412.
83. Browning DJ. Interpreting thickness changes in the diabetic macula: the problem of short-term variation in optical coherence tomography-measured macular thickening (an american ophthalmological society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2010;108:62–76.

84. Acan D, Karahan E, Kocak N, Kaynak S. Evaluation of systemic risk factors in different optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(7):1204–1209.
85. Vujosevic S, Torresin T, Bini S, et al. Imaging retinal inflammatory biomarkers after intravitreal steroid and anti-VEGF treatment in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(5):464–471.
86. Muftuoglu IK, Mendoza N, Gaber R, Alam M, You Q, Freeman WR. Integrity of outer retinal layers after resolution of central involved diabetic macular edema. *Retina.* 2017;37(11):2015–2024.
87. Bressler SB, Qin H, Beck RW, et al. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(9):1153–1161.
88. Yassin SA, ALjohani SM, Alromaih AZ, Alrushood AA. Optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema in a Saudi population. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:707–714.