



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Radiología y Medicina Física,

Oftalmología y Otorrinolaringología

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LOS TESTS DE SENSIBILIDAD AL CONTRASTE Y TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN PACIENTES DIABÉTICOS

Doctorando:

Teresa María Lupión Durán

Directores:

Prof. Dr. D. José García Campos

Dr. D. Luis Gálvez Alcaraz


Málaga, 2017





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Teresa María Lupión Durán

 <http://orcid.org/0000-0003-1348-9493>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



Prof. Dr. D. José Manuel García Campos, Catedrático de Universidad, adscrito al Departamento de Radiología y Medicina Física, Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad de Málaga.

Dr. D. Luis Federico Gálvez Alcaraz, Facultativo Especialista de Área de Medicina Familiar y Comunitaria del Centro de Salud El Palo, Unidad Docente, Distrito Sanitario Málaga.

CERTIFICAN:

Que D^ª. Teresa María Lupión Durán, licenciada en Medicina por la Universidad de Málaga, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación titulado “Estudio de los tests de sensibilidad al contraste y tomografía de coherencia óptica en pacientes diabéticos” y por creer que reúne las condiciones necesarias, lo autorizamos para que presente dicho trabajo como Tesis, para obtener el grado de Doctora.

Y para que así conste, expedimos el presente en Málaga, a 12 de diciembre de 2016.



Dr. José García Campos



Dr. Luis Gálvez Alcaraz



*... No te rindas, por favor no cedas,
aunque el frío queme,
aunque el miedo muerda...*



AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José García Campos, por compartir su sabiduría y guiar mi trabajo con nuevas e interesantes ideas hasta el final.

A los Dres. Luis Gálvez y Emilia Fernández, y su familia, por ser un apoyo constante y fuente de optimismo y cariño. Por ser parte de mi familia para siempre.

A mis padres, mi pilar, mi guía y mi rumbo. Por su dedicación inagotable y amor desinteresado e incomparable. Por faltar palabras para describir su bondad. Porque incluso en una vida entera no podría expresar mi gratitud. Por estar y saber estar.

A Imanol, por su paciencia, por las incansables horas de trabajo mano a mano, su aliento y su comprensión. Por su amor demostrado y compartido. Por hacerme más feliz.

A mi perra Alma, mi fiel compañera de interminables noches, mi alegría al llegar a casa, por su muda voz que tanto me impulsa. Mi incondicional.

A mi familia, la malagueña y la vasca, mi abuela, tíos, primos, sobrinos y Aintzane, por confiar cada minuto en mí y demostrármelo, por recordarme quién soy en el camino, por su ánimo incesante. Y a mi María, por quererme tanto y por sus maravillosas velas.

A mis amigos, del trabajo (todos y cada uno) y en general, en especial a Pedro; por su ayuda, por saber respetar mi dedicación a este proyecto y seguir mis pasos de cerca. Por todo ese tiempo que nos debemos y que será saldado en breve.

A Cuqui, Marta y Mercedes, sin cuya disposición y desinteresada colaboración en todo momento no habría sido posible “llegar a tiempo”. Lo logré, lo logramos. Mil gracias.

A Marina, Silvia, Montse, Marisol, Gabriel y Sergio, cuyo trabajo, ánimo, aportaciones y esfuerzo me han hecho mirar hacia delante siempre.

Y por supuesto a mis pacientes. Porque su generosidad me ha permitido comenzar y acabar iniciar este proyecto con ilusión. Porque cada día me hacen enamorarme del Arte de la Medicina.





ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	21
1.1. CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	29
1.2. EDEMA MACULAR DIABÉTICO.....	30
1.3. AGUDEZA VISUAL.....	32
1.3.1. Alto contraste.....	32
1.3.1.1. Optotipos y valores de referencia.....	33
1.3.2. Bajo contraste.....	35
1.4. SENSIBILIDAD AL CONTRASTE.....	37
1.4.1. Teoría de los canales o análisis de Fourier.....	37
1.4.2. Desarrollo de la sensibilidad al contraste.....	39
1.4.3. Significado funcional de la sensibilidad al contraste.....	40
1.4.4. Correlación entre agudeza visual y sensibilidad al contraste.....	41
1.4.5. Valoración de la sensibilidad al contraste.....	41
1.5. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT).....	46
1.5.1. Interpretación de la imagen tomográfica.....	50
1.5.2. Retinopatía diabética en OCT.....	51
1.6. ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	55
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	63
3. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS.....	71
3.1. UNIVERSO Y MUESTRA.....	73
3.1.1. Población de estudio.....	73
3.1.2. Criterios de inclusión.....	74
3.1.2.1. Grupo control.....	74
3.1.2.2. Pacientes diabéticos.....	74

3.1.3. Criterios de exclusión.....	75
3.2. MÉTODOS Y MATERIAL.....	76
3.2.1. Diseño del estudio.....	76
3.2.2. Justificación del tamaño muestral.....	76
3.2.3. Estadística.....	77
3.2.4. Recogida de datos.....	78
3.2.5. Variables.....	86
3.2.5.1. Dependientes.....	86
3.2.5.2. Independientes.....	86
3.2.6. Métodos de recolección de la información.....	88
4. RESULTADOS.....	91
4.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	93
4.1.1. Variables independientes.....	93
4.1.2. Variables dependientes.....	99
4.2. ANÁLISIS BIVARIANTE.....	101
4.2.1. Edad y grupo de estudio.....	101
4.2.2. Tipo de diabetes y variables dependientes.....	101
4.2.3. Grupo de estudio y variables dependientes.....	103
4.2.4. Correlaciones.....	109
4.2.4.1. Variables dependientes.....	109
4.2.4.2. Hemoglobina glicosilada y variables dependientes.....	115
4.2.4.3. Años de evolución y variables dependientes.....	117
4.2.4.4. Grado de retinopatía diabética y variables dependientes en diabéticos.....	120
5. DISCUSIÓN.....	125
6. CONCLUSIONES.....	149

7. ANEXOS.....	155
7.1. ACEPTACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	157
8. BIBLIOGRAFÍA.....	161

ÍNDICE DE IMÁGENES, TABLAS, GRÁFICOS Y DIAGRAMAS

IMÁGENES

1: Unidad neurovascular.....	26
2: Optotipo ETDRS.....	34
3: Lámina Sloan 2.5%.....	36
4: Lámina de Pelli-Robson.....	42
5: Funcionamiento de la OCT.....	47
6: EDI-OCT macular.....	50
7: OCT Swept-Source macular.....	50
8: OCT macular de edema macular diabético.....	53
9: Autorrefractómetro.....	80
10: Optotipo ETDRS.....	81
11: Lámina Sloan 2.5%.....	82
12: Lámina de Pelli-Robson.....	83
13: OCT Cirrus™ 4000.....	84
14: Resultados de grosor de capa de fibras nerviosas de la retina.....	84
15: Resultados de grosor de capa de células ganglionares de la retina.....	84
16: Tonómetro Perkins.....	85

TABLAS

1: Clasificación de la retinopatía diabética.....	29
2: Equivalencias Snellen-decimal-logMAR.....	33
3: Variables de estudio.....	87
4: Estadísticos descriptivos de las variables independientes.....	94
5: Tabla cruzada de frecuencias: presencia edema macular clínicamente	

significativo/ grado de la retinopatía diabética.....	97
6: Tabla cruzada de centralización y dispersión: ETDRS y Pelli-Robson/ grupo de estudio.....	99
7: Tabla cruzada de centralización y dispersión: Sloan 5-2.5-1.25%/ grupo de estudio.....	99
8: Tabla cruzada de centralización y dispersión: grosor macular, de capa de células ganglionares y de fibras nerviosas de la retina/ grupo de estudio.....	99
9: Tabla cruzada de centralización y dispersión: edad/ grupo de estudio.....	101
10: Tabla cruzada de centralización y dispersión: ETDRS y Pelli-Robson/ tipo de diabetes.....	102
11: Tabla cruzada de centralización y dispersión: Sloan 5-2.5-1.25%/ tipo de diabetes.....	102
12: Tabla cruzada de centralización y dispersión: grosor macular, de capa de células ganglionares y de fibras nerviosas de la retina/ tipo de diabetes.....	102
13: Correlaciones lineales entre las variables dependientes en grupo control.....	111
14: Correlaciones lineales entre las variables dependientes en diabéticos sin retinopatía.....	112
15: Correlaciones lineales entre las variables dependientes en diabéticos con retinopatía.....	113
16: Correlaciones lineales entre las variables dependientes en diabéticos con retinopatía con edema macular clínicamente significativo.....	114

DIAGRAMAS

1: Significación estadística entre grupos para el ANOVA ETDRS/grupo de estudio.....	103
2: Significación estadística entre grupos para el ANOVA Sloan 5%/grupo de estudio.....	104
3: Significación estadística entre grupos para el ANOVA Sloan 2.5%/grupo de estudio.....	104
4: Significación estadística entre grupos para el ANOVA Sloan 1.25%/grupo de estudio.....	105
5: Significación estadística entre grupos para el ANOVA Pelli-Robson/ grupo de estudio.....	106
6: Significación estadística entre grupos para el ANOVA grosor capa de fibras nerviosas de la retina/ grupo de estudio.....	107
7: Significación estadística entre grupos para el ANOVA grosor macular/ grupo de estudio.....	107
8: Significación estadística entre grupos para el ANOVA grosor de capa de células ganglionares/ grupo de estudio.....	108
9: Correlación lineal hemoglobina glicosilada/ variables dependientes en diabéticos sin retinopatía.....	116
10: Correlación lineal hemoglobina glicosilada/ variables dependientes en diabéticos con retinopatía.....	116

11: Correlación lineal hemoglobina glicosilada/ variables dependientes en diabéticos con retinopatía con edema macular clínicamente significativo.....	117
12: Correlación lineal años de evolución de la diabetes/ variables dependientes en diabéticos sin retinopatía.....	118
13: Correlación lineal años de evolución de la diabetes/ variables dependientes en diabéticos con retinopatía.....	118
14: Correlación lineal años de evolución de la diabetes/ variables dependientes en diabéticos con retinopatía con edema macular clínicamente significativo.....	119
15: Correlación lineal grado de retinopatía diabética/ variables dependientes en pacientes diabéticos.....	120

GRÁFICOS

1: Histograma: edad.....	96
2: Histograma: años de evolución de la diabetes.....	96
3: Histograma: hemoglobina glicosilada.....	97
4: Gráfico de sectores: grado de retinopatía diabética.....	98

ABREVIATURAS

ARN	Ácido ribonucleico
AV	Agudeza visual
CFNR	Capa de fibras nerviosas de la retina
CGL	Capa de células ganglionares
DM	Diabetes mellitus
EMCS	Edema macular clínicamente significativo
EMD	Edema macular diabético
DMAE	Degeneración macular asociada a la edad
FO	Fondo de ojo
FR	Factor de riesgo
Hb	Hemoglobina
HTA	Hipertensión arterial
IME	Índice Médico Español
IRMA	Anomalía microvascular intrarretiniana
MA	Microaneurismas
MIT	Massachusetts Institute of Technology
NEI VFQ-25	Cuestionario de funcionamiento visual del Instituto Nacional de Visión (25 ítems)
OCT	Tomografía de coherencia óptica
ONCE	Organización Nacional de Ciegos de España
PIO	Presión intraocular
RD	Retinopatía diabética
SC	Sensibilidad al contraste
Tto	Tratamiento
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial





1. INTRODUCCIÓN



La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia que supone una de las primeras causas de morbilidad a nivel mundial, con una prevalencia mundial actual de unos 415 millones de afectados. Además, esta enfermedad está en constante aumento (tipo 2), estimándose en un intervalo de 20 años un incremento de más de un 100% de los casos en los países más prevalentes. Actualmente, la DM se ha convertido en una de las primeras causas de nefropatía terminal, de enfermedad cardiovascular, de amputaciones atraumáticas de extremidades inferiores y de ceguera en adultos (1-3).

Entre las principales complicaciones microangiopáticas de la diabetes encontramos la afectación ocular, y dentro de esta, la retinopatía diabética (RD). La RD es predominantemente una microangiopatía en la cual los vasos sanguíneos de pequeño calibre son particularmente vulnerables al daño producido por los altos niveles de glucosa. También desempeñan un papel importante los daños directos de la hiperglucemia sobre las células retinianas y la disregulación de los niveles de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) (4).

En el desarrollo y progresión de esta enfermedad ocular intervienen numerosos factores genéticos y adquiridos. Los cambios bioquímicos parecen ser los responsables de los cambios iniciales: la pérdida selectiva de pericitos por acúmulo de sorbitol intracelular son la clave de la afectación precoz. Esta pérdida supone una alteración de la membrana basal capilar y una disminución de la inhibición de las células endoteliales. La consecuencia es la formación de microaneurismas, primera

manifestación oftalmoscópica de la RD. En la actualidad, se está investigando la importancia de determinados biomarcadores (molécula biológica en fluidos o tejidos corporales que representa una señal de un proceso fisiológico o patológico concreto) específicos retinianos que ayuden en la identificación de la enfermedad subclínica y en la monitorización del progreso patológico (por ejemplo, moléculas de adhesión, glucoproteínas, interleuquinas, inmunocomplejos, autoanticuerpos, ARN circulante...) (5, 6).

La hiperglucemia, a través de la glicación, puede engrosar la membrana basal, que continúa fijando proteínas a pesar de la normalización glucémica, lo que explica el progreso de la RD. En el avance de la patología también son muy importantes los cambios fisiológicos y hematológicos:

- La perversión de la pared vascular produce una hiperpermeabilidad, origen de los exudados duros y del edema retiniano.
- La hemoglobina glicosilada fija más oxígeno, disminuyendo la perfusión a nivel de la retina y provocando hipoxia tisular.
- El aumento de grosor de la pared vascular procura su endurecimiento y rigidez, enlenteciendo el flujo sanguíneo y favoreciendo el incremento de agregación plaquetaria que culmina en microtrombosis y oclusiones vasculares, con la consiguiente isquemia (aumento de microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, arrosamiento venoso, exudados algodonosos y anomalías microvasculares intrarretinianas o IRMAs).

Por último, la progresiva isquemia provoca una disregulación de los factores de crecimiento vascular, que aumentan de forma incontrolada originando formaciones vasculares anómalas, base de la RD proliferativa (neovasos) (7).

No sólo están implicados los vasos sanguíneos en la patogenia de la RD, sino que las neuronas también están relacionadas en la denominada “*unidad neurovascular*”. El término se refiere a la fusión funcional entre las neuronas, las células gliales y los vasos sanguíneos, trabajando en coordinación dando lugar a la autorregulación. De hecho, múltiples estudios han mostrado que las respuestas fisiológicas de estas tres estructuras están alteradas en el curso de la diabetes previo a encontrar las características de la RD (8), mostrando la unión entre la retina neurosensorial y sus vasos sanguíneos. La DM causa una desintegración de la unidad neurovascular y la RD puede considerarse, así, una neuropatía sensorial o una degeneración neurosensorial, no una simple complicación neurovascular (9). Desde 1994, no son pocas las investigaciones que han surgido encaminadas a demostrar esta teoría: perfusión de retinas postmortem que revelan pérdida de células ganglionares y de la nuclear interna en áreas no perfundidas (10), adelgazamiento de retina interna en dichas áreas (11), atrofia en áreas de no perfusión macular (12)... Traducido a la clínica, la prueba a ello es que aquellos pacientes afectados de RD no sólo presentan alteraciones vasculares retinianas, sino que ven afectadas varias funciones visuales como pueden ser la sensibilidad al contraste o la discriminación de los colores. Por tanto, el estudio de las capas neuronales retinianas podría ofrecer una clave para detectar enfermedad subclínica en ausencia de imagen oftalmoscópica de afectación retiniana por la DM.

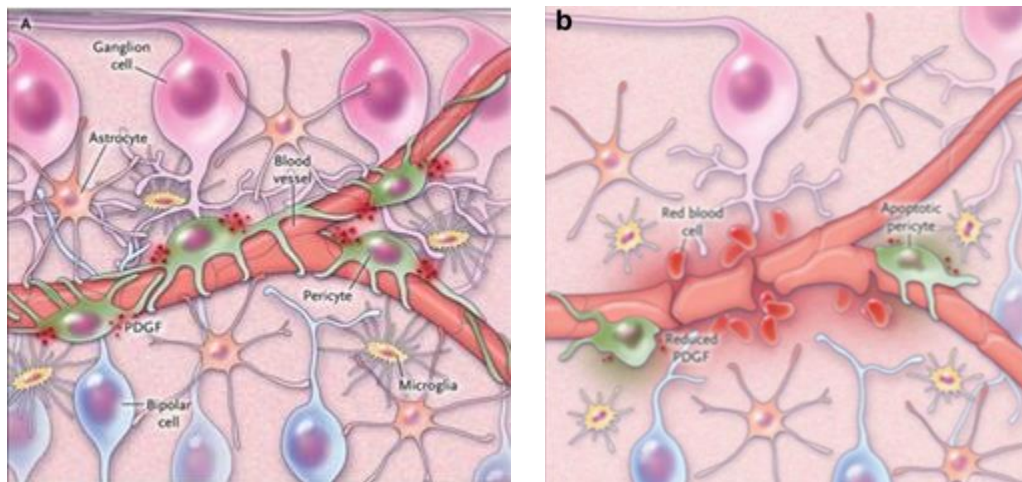


Imagen 1: a la izquierda, unidad neurovascular retiniana de un paciente sano; a la derecha, alteración de la unidad neurovascular con disrupción vascular retiniana (9).

De una estimación de 285 millones de personas con diabetes en todo el mundo, aproximadamente un tercio muestra signos de RD (más prevalente en DM tipo 1 que 2 (13)), de los cuales un tercio tiene una afectación que amenaza su visión, principalmente debido al edema macular diabético (EMD). En el momento del diagnóstico, entre el 0 y el 3% de los DM tipo 1 presenta algún grado de RD, aunque durante los primeros 5 años de su evolución la cifra asciende al 67.1%; por su parte, entre el 6 y el 30% de los DM tipo 2 tiene RD en el momento del diagnóstico (14, 15).

Un estudio epidemiológico realizado en España arrojó un porcentaje del 10% de RD entre los sujetos diabéticos estudiados, la mayoría con grados leves-moderados de retinopatía no proliferativa (16). La RD ocupa el quinto lugar en la lista de causas de ceguera o baja visión de las personas afiliadas a la Organización Nacional de Ciegos de

España (ONCE) (15) y es la primera causa de pérdida de visión en adultos de entre 20-74 años (17).

Por otra parte, la prevalencia del EMD entre los estudios basados en la población es del 4.2-7.9% en los DM tipo 1 y del 1.4-12.8% en los tipo 2 (18) y sus factores de riesgo son muy similares a aquellos de la RD (18, 19):

- No modificables: duración de la DM (más significativo en la DM tipo 1), pubertad (en la DM tipo 1), embarazo, sexo masculino (20).
- Modificables: hiperglucemia (el más importante) (21, 22) y su variabilidad (23), hipertensión, dislipemia, nefropatía, obesidad (diversos estudios con resultados aún no concluyentes), tabaco (20).
- Nuevos FR: inflamación vítreo-retiniana, marcadores de disfunción endotelial, hormonas del metabolismo (adiponectina del suero, etc.), estrés oxidativo, hipovitaminosis D, factores genéticos.

En relación a la calidad de vida, podemos afirmar que la visión juega un papel importante en permitir a las personas procesar información de su medio ambiente y participar en actividades de la vida diaria. Son muchos los estudios que han concluido un a calidad de vida y funcionamiento visual alterados en enfermedades oculares graves, entre las que se encuentra la RD, el edema macular diabético o la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

El cuestionario de funcionamiento visual del Instituto Nacional de Visión de 25 ítems (NEI VFQ-25) fue desarrollado para medir aspectos del estado de salud relacionados con la visión en pacientes con enfermedad ocular crónica (24, 25). Explora 12 subescalas de calidad de vida relacionadas con la visión. Ha sido empleado, entre otros cuestionarios, en numerosos estudios para valorar la relación entre la afectación ocular por la RD y la calidad de vida en relación con la calidad visual. En un estudio llevado a cabo en 2016 con 449 pacientes diabéticos, este cuestionario fue capaz de detectar cambios sutiles en la percepción visual de los pacientes, a pesar de mínima RD o ninguna (26). Trento et al demostraron que una disminución de la agudeza visual en pacientes con RD se asoció con un descenso en la calidad de vida objetivado en 10 de los 12 ítems (Visión General, Actividades Cercanas, Actividades en Distancia, Funcionamiento Social Visuo específico, Salud Mental Visuo específica, Dificultades de Rol Visuo específicos, Dependencia Visuo específica, Conducción, Visión de los Colores y Visión Periférica) (27). UN estudio en 2007 sugirió que la puntuación del VFQ-25 está disminuida por igual en pacientes DM tipo 2 con RD y en aquellos con DMAE y que en ambos, la calidad de vida relacionada con la visión es peor que en DM tipo 1 con RD, en pacientes glaucoma o en aquellos con cataratas (28). Además, si la RD es proliferativa (29) o asociada a EMD (30), la pérdida visual y de la calidad de vida relacionada con la visión es significativamente mayor.

En conclusión, los pacientes con alteración visual debido a la RD experimentan incomodidad en su día a día y pierden autonomía en su funcionamiento, con la consiguiente pérdida en la habilidad para realizar tareas específicas.

1.1. CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

El Global Diabetic Retinopathy Project Group clasifica la RD del siguiente modo (tabla 1) (31):

GRADO DE RD		CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Sin RD aparente		Sin alteraciones diabéticas en el fondo de ojo (FO). Ausencia de microaneurismas (MA)
RD no proliferativa	RD leve	Sólo microaneurismas
	RD moderada	MA asociados a menos de 20 hemorragias intrarretinianas en los 4 cuadrantes, exudados duros y algodanosos, arrosamiento venoso en 1 cuadrante
	RD grave	MA asociados a (regla del 4-2-1): - > 20 hemorragias intrarretinianas severas en los 4 cuadrantes - Arrosamiento venoso en 2 ó más cuadrantes - IRMAs en 1 ó más cuadrantes
RD proliferativa		Neovasos papilares o retinianos, hemorragia vítrea o prerretiniana

Tabla 1: clasificación de la retinopatía diabética según el Global Diabetic Retinopathy Project Group. Siglas: RD: retinopatía diabética; FO: fondo de ojo; MA: microaneurismas (31).

1.2. EDEMA MACULAR

El edema macular diabético es la complicación de la retinopatía diabética que causa mayor pérdida de visión. Se trata de un aumento de fluido que se extravasa desde los vasos sanguíneos retinianos (por la ruptura de la barrera hematorretiniana interna) y que se acumula inicialmente en las capas plexiforme externa y nuclear interna de la retina (4), lo que se traduce clínicamente en un engrosamiento retiniano. La formación de edema depende del balance entre la fuga y la reabsorción del líquido extravasado, aunque también tiene un importante papel como factor agravante el vítreo y su posible tracción a nivel foveal (32).

A efectos prácticos, la clasificación del EMD propuesta por el Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS, 1985) es más adecuada (31):

- Sin edema macular.
- Con edema macular: engrosamiento retiniano dentro de 1 diámetro de disco del centro de la mácula, determinado en el examen estereoscópico con la lámpara de hendidura o con fotografías estereoscópicas a color (30°). También se incluye la presencia de exudados duros dentro de 1 diámetro de disco del centro.
- Edema Macular Clínicamente Significativo (EMCS):
 - Engrosamiento retiniano dentro de 500 micras del centro.
 - Exudados duros dentro de 500 micras del centro si se asocian a un engrosamiento de retina adyacente.

- Un área de engrosamiento retiniano del tamaño de al menos 1 área del disco, parte de la cual está a menos de 1 diámetro de disco del centro.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) permite en la actualidad un estudio más completo del EMD, con una exhaustiva caracterización morfológica (grosor, medición de volúmenes, etc.) y la valoración de la participación vítrea. Además, permite cuantificar la respuesta terapéutica, posibilitando la monitorización de la eficacia de los tratamientos (33). Panozzo *et al.* realizaron una clasificación del EMD según su morfología por engrosamiento o tracción (34):

- Engrosamiento simple (E1).
- Engrosamiento cistoide (E2): E2a, E2b y E2c.
- Desprendimiento neuroepitelial.

A su vez, se establece una segunda clasificación tomográfica según la participación vítrea traccional y según el grado de esta (31):

- T1: ausencia de línea hiperreflectante.
- T1: presencia de línea continua hiperreflectante pegada a la retina sin provocar su distorsión.
- T2: la línea continua hiperreflectante tiene múltiples puntos de unión a la retina y la distorsiona.
- T3: tracción anteroposterior con la configuración en “alas de gaviota”.

1.3. AGUDEZA VISUAL

1.3.1. Agudeza visual de alto contraste

La agudeza visual (AV) es la medida de la resolución espacial del sistema de procesamiento espacial, la capacidad de resolver detalles espaciales en un test de alto contraste con un buen nivel de iluminación. Depende de factores ópticos y neurales como la nitidez del enfoque retiniano en el ojo, la salud y el buen funcionamiento de la retina y la sensibilidad de la facultad interpretativa cerebral.

Para determinar la AV, al observador se le presentan tests (optotipos) de alto contraste con distintos tamaños a una distancia fija y el tamaño más pequeño de letra u objeto presentado que es capaz de resolver se toma como umbral y se suele expresar como minutos de arco. La ventaja de expresar el tamaño del objeto presentado por el valor del ángulo visual y no con el tamaño lineal consiste en que el umbral resultante es independiente de la distancia. Así, la inversa del ángulo expresada en minutos nos proporciona la *AV decimal* (donde la unidad se consigue con un ángulo visual de 1 minuto y representa la máxima AV). Si lo queremos expresar en *log MAR* (logaritmo del Mínimo Ángulo de Resolución), la AV sería el logaritmo del tamaño angular (en minutos de arco) del detalle más pequeño reconocido por el observador. Una tercera forma de expresarlo es en *AV Snellen* o $v = a/a_0$, donde a es la distancia estándar a la que se coloca el optotipo y a_0 es aquella a la cual el objeto más pequeño reconocido por el observador a una distancia estándar subtendería un ángulo visual de 1 minuto (35).

Snellen	Decimal	logMAR
20/20	1	0
20/25	0,8	-0,1
20/30	0,67	-0,18
20/40	0,5	-0,3
20/50	0,4	-0,4
20/60	0,33	-0,5
20/80	0,25	-0,6
20/100	0,2	-0,7
20/200	0,1	-1
20/400	0,05	-1,3

Tabla 2: equivalencia de los valores Snellen, decimal y logMAR de agudeza visual.

1.3.1.1. Optotipos y valores de referencia

Los optotipos se representan como símbolos negros sobre un fondo blanco (máximo contraste). La distancia entre los ojos del observador y el optotipo se aproxima al “infinito óptico” y el cristalino intenta acomodar a esta distancia “lejana”.

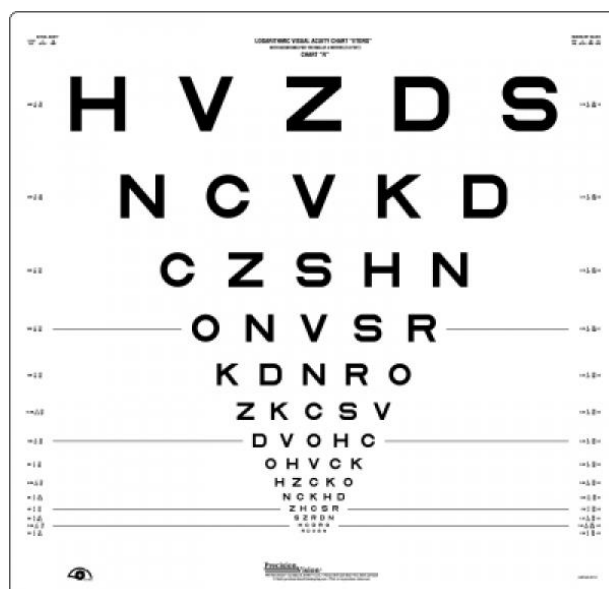


Imagen 2: optotipo ETDRS de agudeza visual de alto contraste.

Un valor de referencia por encima del cual la AV se considera normal es 1 (en escala decimal), 0 en log MAR o bien 6/6. En este caso, el numerador (6) es la distancia en metros entre el sujeto y el optotipo y el denominador representa la distancia a la cual una persona con una AV de unidad sería capaz de discernir el mismo optotipo. Es decir, a menor resolución espacial de un observador, mayor tamaño de letra se necesita para discernir el optotipo. Para una AV de 1, el tamaño de una letra en la lámina de Snellen es un ángulo visual de 5 minutos de arco (1 minuto de arco = 1/60 de un grado). Para un optotipo estándar como el Snellen, el gap crítico que tiene que resolverse es 1/5 de este valor, es decir, 1 minuto de arco (36).

1.3.2. Agudeza visual de bajo contraste

La AV de alto contraste refleja la integridad de la vía visual central y es una medida de la resolución espacial del ojo. Sin embargo, no es necesariamente sensible la pérdida de visión relacionada con la dispersión de la luz, las aberraciones ópticas o la cirugía refractiva y puede llegar a ser insensible disfunción visual sutil (37).

Los tests de visión que emplean objetivos de contraste reducido (o realizados en condiciones mesópicas en vez de fotópicas) pueden llegar a ser más sensibles a la pérdida de visión que los de alto contraste (38), dado que el impacto de un pequeño cambio en la calidad de la imagen retiniana en ojos sanos se relaciona mejor con un cambio correspondiente en la AV de bajo contraste mesópica que con un cambio en la AV de alto contraste fotópica (39).

El test estándar de AV de alto contraste requiere que un paciente lea letras cada vez más pequeñas. Si el paciente puede leer letras que subtienden unos 5 minutos de arco, la visión se supone que está en rango normal; es decir, se presupone normalidad visual cuando se pueden distinguir detalles de pequeño tamaño. Sin embargo, hay enfermedades que pueden degradar la habilidad de ver objetos grandes o medianos dejando intacta la capacidad de distinguir el detalle. En el test de agudeza visual de alto contraste, la única variable es el tamaño de letra. Para superar el inconveniente y poder testar el tamaño de letra y el contraste de la letra, se crearon los tests de agudeza visual de bajo contraste (40).

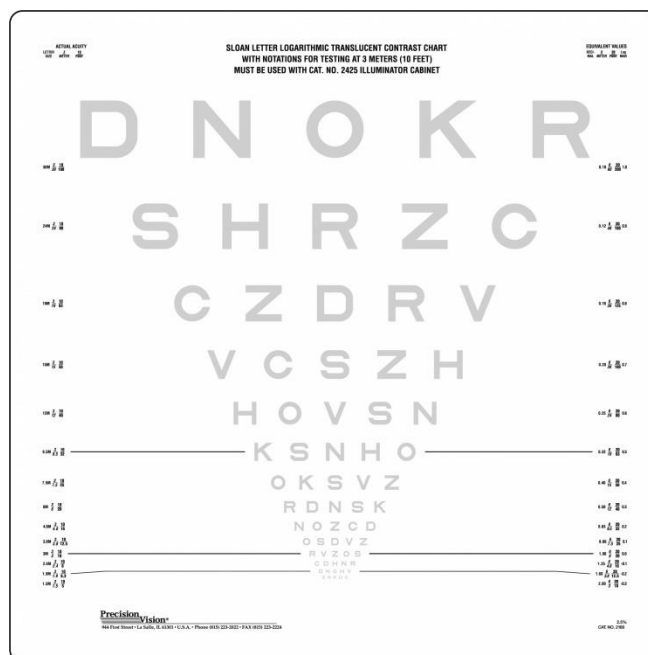


Imagen 3: optotipo Sloan al 2.5% de agudeza visual de bajo contraste.

La AV de bajo contraste se mide con cartas Sloan, un set de láminas de letras basado en el formato estandarizado de láminas de AV de alto contraste empleado en el estudio del tratamiento precoz de la retinopatía diabética (ETDRS) pero con distintos niveles de contraste entre las letras (desde el negro hasta el gris pálido) sobre fondo blanco. Identifica, pues, el mínimo tamaño de letra de un contraste particular (10, 5, 2.5, 1.25%...) que puede percibirse. El estudio de la AV de bajo contraste empleando dichas láminas captura aspectos únicos de la disfunción neurológica que no captan escalas de valoración de disfunción estándar (41-43); adicionalmente, estos tests tienen mayor sensibilidad a los cambios en la función visual que la agudeza visual de alto contraste (estudiado en escenarios como la esclerosis múltiple (43, 44), donde también existe evidencia de la relación entre la disfunción visual y la cognitiva (45)).

1.4. SENSIBILIDAD AL CONTRASTE

La función de respuesta al contraste es una de las más importantes propiedades de las neuronas desde las primeras áreas visuales hasta las altas áreas corticales. La sensibilidad al contraste se define como la capacidad de discriminación de diferencias en la iluminación entre áreas adyacentes, cuyo umbral se estima como la menor cantidad de contraste que se necesita para lograr esta distinción; es decir, representa el mínimo contraste detectable por el sistema visual (46). El contraste se trata de una dimensión espacial que supone la transición (claro-oscuro) o límite en una imagen que delinea un patrón u objeto; es el inverso del umbral y, por tanto, se expresa como el logaritmo de 1 sobre el umbral de contraste (donde el umbral se expresa en porcentaje). Así, el contraste aumenta y disminuye el umbral conforme mejora la visión.

A diferencia de la agudeza visual, que mide adecuada pero parcialmente las características ópticas del ojo basándose en la *cantidad* de visión, la *calidad* visual viene definida por dicha sensibilidad al contraste (47), que obteniendo el rendimiento visual real en condiciones normales de la vida diaria, aportando una exploración más completa de la capacidad visual.

1.4.1. Teoría de los canales o análisis de Fourier

Nuestro entorno visual está constituido por piezas que conforman un todo y tal entorno visuoperceptivo se divide según las distintas frecuencias espaciales. El

procesamiento visual espacial se organiza como una serie de canales separados en el sistema nervioso y cada uno de ellos es sensible a una estrecha banda de frecuencias espaciales, lo cual es conocido como *teoría de los canales de visión* (48). Así, dicha información llega por canales paralelos e independientes (en número de entre 4 y 6) a la corteza, donde finalmente se procesa y construye la escena visual (49).

La distribución en canales de la información visual tiene su origen en las propias células ganglionares retinianas, pudiendo ser los canales la expresión de la función de cada neurona de forma individual, el inicio de la canalización. Se puede aislar la actividad de las subpoblaciones de dichas células, que responden a una frecuencia espacial específica, mediante técnicas de psicofísica clínica para evaluar las deficiencias de la función visual (50). Además, estudios neurofisiológicos han demostrado que neuronas a otros niveles del sistema visual también son más o menos selectivamente respondedoras a bandas de frecuencias espaciales concretas. Todas las neuronas que componen el sistema nervioso visual tienen campos receptivos limitados y cuyo estímulo apropiado es el restringido a dicho campo de percepción (51).

En la estructura perceptiva de la retina se encuentra la mácula, con una proyección en la corteza occipital diez mil veces mayor comparada con su tamaño relativo en la retina. Esto se conoce como “magnificación de representación” y demuestra que el contraste del sistema visual está mediado por dos líneas de procesamiento de la información, la vía magnocelular y la parvocelular (52, 53):

- Las células de la vía parvocelular (con células ganglionares retinianas de pequeño tamaño) tienen campos perceptivos pequeños que se traducen en altas resoluciones espaciales. Presentan una función de respuesta al contraste más lineal que se extiende hasta niveles de contraste altos y canalizan información cromática.
- Las células del camino magnocelular cuentan con campos perceptivos mayores (de distintos tamaños según las neuronas sean X-like o Y-like) que dan lugar, por tanto, a resoluciones espaciales inferiores (54, 55). Esta vía se aproxima a la saturación a niveles relativamente bajos de contraste y envía información de contraste únicamente acromático.

En la corteza visual hay también un banco de canales de frecuencias espaciales selectivas, que son utilizados por el espectador de acuerdo con la tarea en cuestión. Por tanto, hay correspondencia del sistema de canales en el procesamiento de la sensibilidad al contraste desde las neuronas de la retina hasta determinadas áreas de la corteza cerebral (56).

1.4.2. Desarrollo de la sensibilidad al contraste

El período más importante para la maduración del sistema visual encargado de la sensibilidad al contraste comprende los primeros 3 meses de vida. A los 2-3 meses, la curva de función de la SC está desviada fundamentalmente hacia las frecuencias espaciales bajas, por lo que es necesario mayor contraste si se quiere resolver un detalle. Según estudios realizados con potenciales evocados visuales, la madurez del

sistema visual de la percepción del contraste es completa a los 7 meses de edad, siendo comparable con la SC de un adulto (57).

Con el proceso natural del envejecimiento, se ha demostrado una disminución progresiva de la SC en distintas especies (mono Rhesus (58), gatos (59) y ratas (60)) dependiente de algunas regiones del sistema visual; sin embargo, otro estudio demostró que dicha disminución de la sensibilidad al contraste implicaba a todas las neuronas de la vía visual en gatos añosos (61). Según otros estudios realizados en humanos, en los que la SC a frecuencias bajas se ve reducida en pacientes mayores de 50 años, esta disminución probablemente refleje una pérdida o deterioro del subsistema responsable de detectar este tipo de frecuencias (62, 63), descrito en apartados previos.

1.4.3. Significado funcional de la sensibilidad al contraste

La sensibilidad al contraste se relaciona con la ejecución de muchas tareas diarias: por ejemplo, tareas como la fluidez en la lectura o la percepción de caras y el reconocimiento de objetos dependen de frecuencias bajas y medias. Las pruebas de sensibilidad al contraste son una buena herramienta para determinar la capacidad del sistema visual para procesar la información espacial y temporal sobre los objetos de la vida diaria (64).

1.4.4. Correlación entre agudeza visual y sensibilidad al contraste

Para establecer una simple distinción de concepto, la agudeza visual es una medida de la habilidad de resolución espacial del sistema visual bajo condiciones de muy alto contraste, mientras que la SC es una medida del umbral de contraste necesario para ver un objetivo (65).

Los objetos tienen distintos niveles de contraste y diversos rangos de tamaño; además, pueden descomponerse en patrones simples u “ondas sinusoidales”, que son de 3 a 5 veces más sensibles que las letras u otros patrones. Las frecuencias espaciales bajas evalúan la sensibilidad de objetos muy grandes y viceversa.

Cuando se valora la SC, se obtiene una curva de SC que se compara con la normalidad de la población. Puesto que la agudeza visual representa sólo el extremo derecho de dicha curva (el máximo contraste: blanco-negro), no es capaz de detectar problemas neurológicos o patologías que afecten la visión en frecuencias espaciales medias y bajas, como puede ser la retinopatía diabética (64).

1.4.5. Valoración de la sensibilidad al contraste

La valoración de la SC puede hacerse mediante rejillas de enrejado o con de letras de contraste decreciente. El empleo de letras tiene ciertas ventajas en la evaluación clínica de la función visual: son menos susceptibles a la resolución espúrea,

son familiares para los pacientes y fácilmente incorporadas en un paradigma psicofísico y, al igual que los estímulos en el medio ambiente, contienen un amplio rango de frecuencias espaciales en diferentes orientaciones. Nos centraremos únicamente en las láminas de letras, motivo de nuestro estudio.

Las láminas de sensibilidad al contraste contienen letras del mismo tamaño pero con contraste decreciente: a medida que el paciente lee hacia abajo, el umbral de contraste se determina según la última línea en la que sea capaz de reconocer los caracteres (al menos 2 de 3). Entre estas láminas se encuentran el Pelli-Robson y el LEA Vision Screening Card.



Imagen 4: lámina de Pelli-Robson de sensibilidad al contraste.

En 1998, Robson y colaboradores describieron el test de Pelli-Robson como una cartilla impresa que presenta 8 líneas cada una con 6 letras (tipología de letras Sloan, el mismo que en las láminas de agudeza visual de alto contraste), teniendo todas las letras el mismo tamaño, que subtenden un ángulo de 0,5 grados a una distancia determinada (3 metros en condiciones normales, 1 metro para evaluar visiones bajas). El objetivo es medir el umbral de contraste logarítmico del observador. El test de Pelli-Robson con optotipos (letras) sólo mide regiones de 1 ciclo por grado a una distancia recomendada y si se necesitan más ciclos por grado, hay que probar distintas distancias. El menor nivel de contraste del test de Pelli Robson (0.006) es adecuado (66). Cada letra de la lámina es una aleatoria de un alfabeto de 10 letras seleccionadas. El primer grupo tiene la unidad de contraste (0 contraste logarítmico) y cada grupo siguiente tiene menor contraste, reduciéndose el contraste logarítmico en un decremento constante (51).

Las láminas de Pelli-Robson tienen un equivalente con las cartillas de agudeza visual, es decir, su notación M de sensibilidad al contraste puede ser convertida a escala decimal de agudeza visual aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Agudeza visual (escala decimal)} = \frac{\text{Distancia de trabajo (metros)}}{\text{Sensibilidad al contraste (notación M)}}$$

Cuando se utilizan cartillas o láminas de letras no son necesarias condiciones de iluminación especiales. La luminancia recomendada para la realización de este test es de 85 candelas/m² (rango aceptable 60-120) (67). La medida de la sensibilidad al contraste con test de letras permanece invariante ante cambios en la luminancia del entorno entre 1 y 600 candelas/m², siempre y cuando dicho entorno no contenga fuentes deslumbrantes ni reflejos parásitos. Dichas condiciones, caracterizadas por un test que subtienda unos 4 grados desde la posición del observador y con una luminancia en torno a las 80 cd/m², son perfectamente implementables en el entorno clínico. Así, la sensibilidad al contraste medida con letras presenta sus máximos cuando la luminancia del entorno y la del test presentan diferencias mínimas (68).

Clínicamente, la SC tiene las ventajas de que se puede evaluar de forma rápida y sencilla, confiable y reproducible, barata y relativamente libre de sesgos, por lo que se podrían llegar a emplear como elementos de screening en algunas enfermedades. Ciertos estudios han demostrado que la SC medida con la lámina de Pelli-Robson disminuye con el avance de enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple (69).

La uniformidad en el tamaño de las letras de la lámina de Pelli-Robson podría suponer dificultades para capturar pérdidas selectivas de contraste, lo cual ha sido descrito en algunas enfermedades neurológicas (70, 71). Otra de las desventajas al utilizar letras como objetos cuando se mide la visión es que no son igualmente legibles. Cuando una letra C es identificada erróneamente como O, se sugiere que esto puede

aceptarse como correcto en la medición de umbrales en la cartilla de Pelli-Robson para balancear la legibilidad de los distintos grupos de letras (72). Además, cada 7 años, es recomendable renovar la cartilla Pelli-Robson, pues con el paso del tiempo y la exposición, puede desteñirse (67).

1.5. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

La tomografía de coherencia óptica u OCT es una técnica diagnóstica no invasiva que ofrece una imagen detallada de todas las capas de la retina empleando las ondas lumínicas para obtener cortes tomográficos retinianos con una resolución micrométrica (73). Para comprender mejor la imagen que ofrece, puede compararse con una ecografía ocular estándar.

Desarrollada por primera vez en el MIT (Massachusetts Institute of Technology) a principios de la década de los 90 por el grupo de investigación del Dr. Fujimoto (74), la OCT se basa en los principios de la interferometría de baja coherencia empleando como fuente de luz un diodo superluminiscente. Se trata de una tecnología que ofrece al clínico las ventajas de: calidad de la imagen, con resoluciones de hasta 0.5 micras (75); flexibilidad, pues el nivel de fluencia de luz que se requiere es lo suficientemente bajo como para poder emplearse en tejidos como el ojo y la sonda empleada está basada en la fibra óptica; funcionalidad, ya que existen en la actualidad la posibilidad de objetivar el flujo (angio-OCT) o la distribución espacial de contrastes específicos (76).

Las imágenes de la OCT se generan midiendo la magnitud y el retraso temporal del eco de la luz dispersa que retorna desde la retina, atravesada previamente por un haz de luz que emite la OCT (77). La luz de diodo de baja coherencia se dirige hacia un espejo que es parcialmente reflectante y a partir del cual se generan dos haces: el de

referencia y el de medida. El de medida se dirige al ojo, generándose una franja de interferencia formado por la combinación del reflejo de la luz del espejo de referencia y del que viene del tejido (retina) (78).

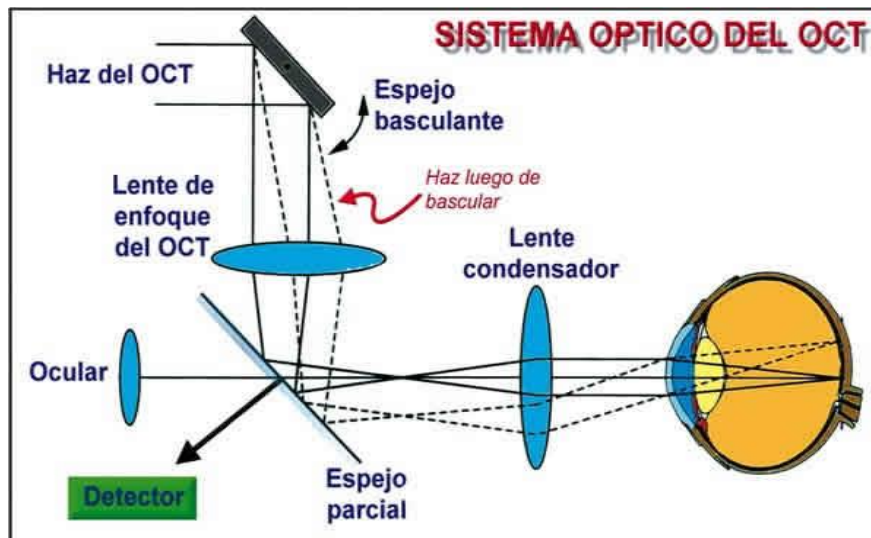


Imagen 5: funcionamiento del sistema óptico de la OCT.

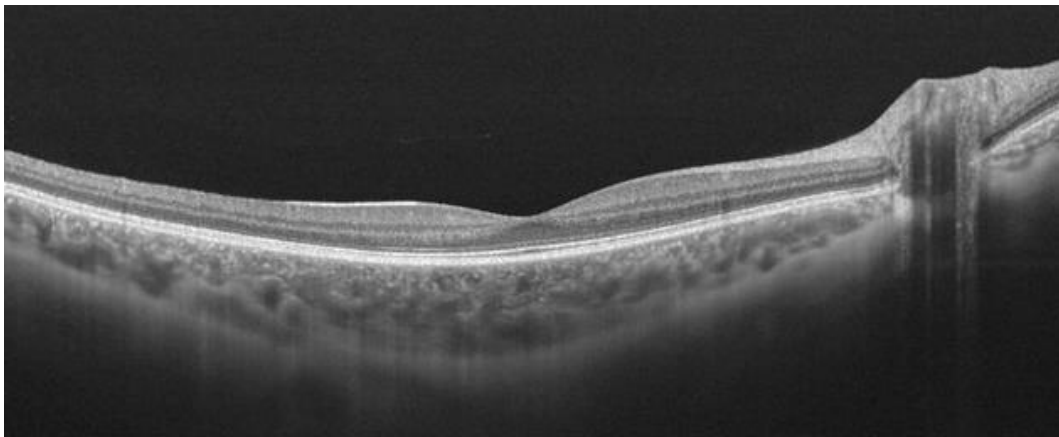
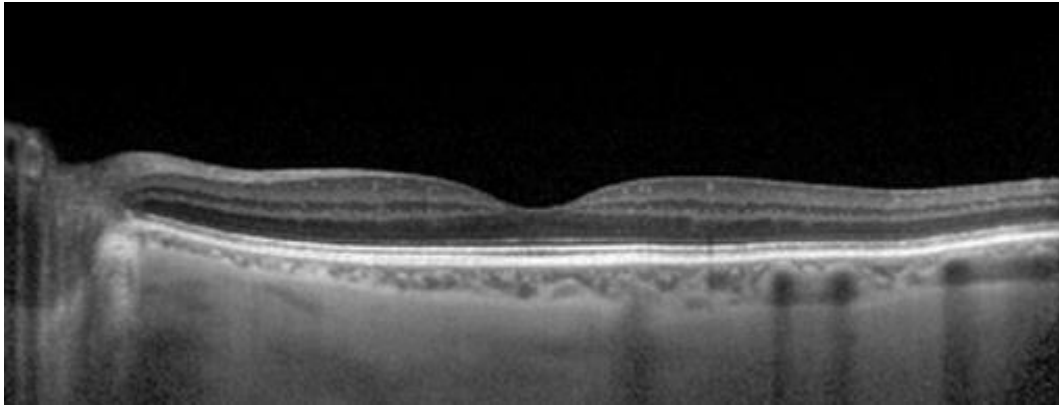
La técnica tradicional de referencia ha sido el Time-Domain OCT (TD-OCT), con la cual la información de la profundidad de la retina se obtiene tras una traslación longitudinal en el tiempo del haz de referencia citado (79). Así, dado que existe un retraso temporal durante la traslación axial del espejo de referencia, el número de A-scans adquirido es limitado, resultando en un B-scan con poca resolución (77). Sin embargo, en los últimos años se ha dado un cambio hacia la utilización del Spectral-Domain OCT (SD-OCT), que aunque fue desarrollado casi a la vez que el TD-OCT, estuvo infrutilizado hasta que experimentalmente se demostró que era más sensible que el TD-OCT (80) por ser capaz de recopilar señales de toda la profundidad de la muestra

durante todo el tiempo de adquisición, con mayor velocidad al adquirir escáneres. Además, presenta una clara ventaja en la relación señal-ruido respecto al TD-OCT, minimizando los artefactos por el movimiento ocular y en sujetos sanos, ha demostrado mayor reproducibilidad (81, 82).

Por su parte, el SD-OCT mide la señal interferométrica detectada como una función de frecuencias ópticas, permitiendo aumentar la velocidad de imagen hasta 100 veces y ofreciendo un mayor número de imágenes por unidad de área (83). Emplea un espectrómetro de alta velocidad para medir los ecos de la luz de todos los retrasos de tiempo simultáneamente y no requiere un espejo de referencia para el escáner, mejorando la sensibilidad. Los equipos comercializados disponibles consiguen velocidades de adquisición de imagen de más de 100.000 A-scans por segundo, con una resolución axial de aproximadamente 4 a 7 micras (84), y con la posibilidad de obtener escáneres tridimensionales que permitan la visualización de cambios estructurales en la interfase vitreoretiniana y en la retina en áreas amplias (85). Así, el SD-OCT ha mejorado la visualización de las características morfológicas intrarretinianas, lo que facilita la evaluación de la integridad de cada capa retiniana por separado (86).

Existen dos métodos diferentes de adquirir la información espectral de la estructura de estudio (método de implementación) empleando el SD-OCT:

- SD-OCT basado en espectrometría, radar espectral u OCT de dominio Fourier: una cámara CCD adquiere información simultánea de los A-scans una velocidad de más de 26,000 A-scans por segundo (78). Estos sistemas suelen emplear una longitud de onda de 820-880 nm y pueden incluir la modalidad *Enhanced Depth Imaging* (EDI; “imagen de profundidad mejorada”), que proporciona mayor nitidez en la caracterización de las capas externas de la retina y coroides. Actualmente, un modelo de este OCT ofrece la máxima longitud de scan de la retina, siendo de 16.5 mm en comparación con el scan de 12 mm de máximo que posibilita el Swept-Source. Además, los modelos con velocidades mayores de 70,000 A-scans/segundo permiten la realización de angio-OCTs.
- SD-OCT Swept-source: en este caso, la longitud de onda es de 1050 nm y algunos sistemas incorporan la utilidad *Enhanced Vitreous Visualization* (EVV; “visualización vítrea mejorada”), que mejora la visualización de las capas internas de la retina y de la interfase vitreorretiniana (la inicial carencia de este método de implementación), además de la magnífica caracterización del borde corioescleral. Tanto esta como la tecnología SD-OCT espectral permiten el estudio de secciones frontales de la retina o En Face OCT (C-Scan OCT). Cualquier SS-OCT incluye la opción de realizar un angio-OCT en la actualidad (87, 88).



Imágenes 6 y 7: EDI-OCT macular arriba y OCT Swept-Source macular abajo.

1.5.1. INTERPRETACIÓN DE LA IMAGEN TOMOGRÁFICA

La señal de la OCT se compone de la luz reflejada directamente desde un tejido. La señal tomográfica de un tejido, así, es una combinación de su reflectividad y de la absorción y dispersión de los tejidos suprayacentes.

La intensidad de la señal óptica de cada tejido estudiado se representa según una escala de colores o de grises siguiendo la siguiente norma:

- Los tejidos más reflectantes o dispersantes de luz son representados con rojo y blanco, como son la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) o el epitelio pigmentario de la retina (EPR).
- Los tejidos que menos dispersan o reflejan la luz aparecen en los colores azul y negro. Por ejemplo, la capa de células ganglionares, la de fotorreceptores y la nuclear interna aparecerán en azul.
- Los tejidos moderadamente reflectantes/dispersantes varían en la gama de tonos verdes o amarillos, como ambas plexiformes o la limitante externa.

1.5.2. RETINOPATÍA DIABÉTICA EN OCT

Para la determinación del engrosamiento retiniano que caracteriza al edema macular, se ha demostrado mayor sensibilidad de la OCT que de la observación oftalmoscópica. Asimismo, esta prueba de imagen es capaz de detectar los signos que caracterizan a la RD, por lo cual, junto a las ventajas de la inocuidad y la facilidad de realización, se ha convertido en una forma rápida y sencilla de seguir la evolución de la enfermedad y la efectividad de su tratamiento (32).

A continuación se exponen las características tomográficas de los principales signos de la RD:

- Aumento de espesor retiniano por edema macular, causando una pérdida de la depresión foveal fisiológica y asociándose a una disminución de la reflectividad intrarretiniana. El edema puede ser difuso o quístico (espacios intrarretinianos no reflexivos en retina externa predominantemente) o bien, aparecer una combinación de los mismos. Según el patrón, el edema puede ser esponjiforme, quístico o desprendimiento seroso neural, aunque responden a una temporalidad: inicialmente existe un edema esponjiforme de capas externas, que se transforma en cavidades quísticas en todas las capas cuando se necrosan las células de Müller y las anexas células nerviosas retinianas; finalmente, los septos interquísticos desaparecen formando grandes cavidades confluentes.
- Exudados duros: focos hiperreflexivos intrarretinianos que bloquean la reflexión de capas subyacentes. Pueden aparecer dentro de la retina neurosensorial o en el espacio subretiniano (peor pronóstico).
- Exudados algodinosos: áreas hiperreflectivas en la capa de fibras nerviosas, que se producen por su isquemia y edematización.
- Hemorragias intrarretinianas: bloqueo con atenuación de la reflectividad.
- Proliferación fibrosa: se ven como bandas prerretinianas de reflectividad medio-alta, adheridas o no a la retina interna, que se ven como áreas de elevación de la retina con líquido intrarretiniano y a veces subretiniano. La hialoides posterior presenta menor reflectividad, lo que la diferencia de la fibrosis.

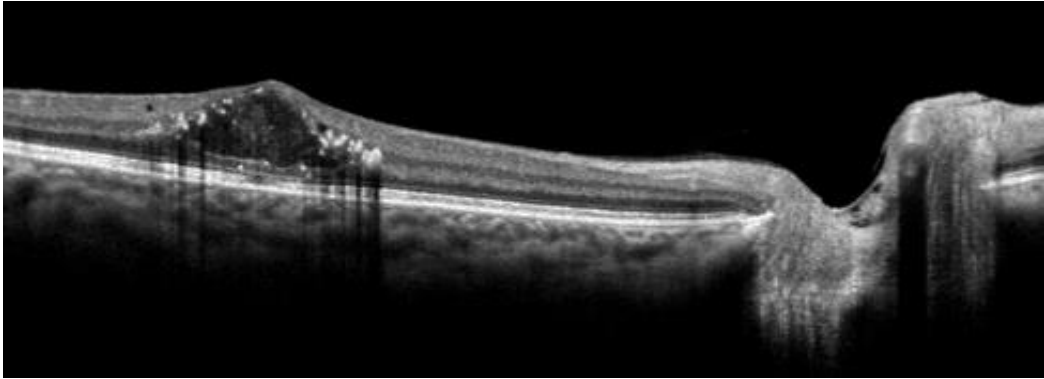


Imagen 8: anillo de exudados duros alrededor de edema macular diabético en una imagen de OCT macular.



Una de las causas más frecuentes de ceguera en el mundo occidental es la retinopatía diabética (89). Hasta hace unos años, la retinopatía se había definido basándose en lesiones clínicamente demostrables, todas ellas de naturaleza vascular como los microaneurismas o las oclusiones vasculares, por lo que se asumía que se trataba únicamente de una enfermedad microvascular. Sin embargo, la diabetes también daña las células no vasculares de la retina, procurando la pérdida de células ganglionares, horizontales, amacrinas y fotorreceptores (90-102), dando así idea de la neuropatía que también subyace en la patogénesis de la diabetes. Estos cambios, junto con las complicaciones microangiopáticas descritas, se reflejan en la clínica en la alteración de la percepción del contraste (103, 104) y de la visión cromática, anomalías electrorretinográficas (105, 106) y de la microperimetría, todo lo cual supone un deterioro progresivo de la función visual (107-111).

En la actualidad existe gran controversia sobre el origen de la retinopatía diabética: ¿Qué fue antes, la neurodegeneración o la microangiopatía retinianas? ¿Quién precede a quién? Los estudios a favor de la *teoría vascular* encuentran una disminución de la CFNR y/o de la capa de CGG de la retina en pacientes diabéticos con retinopatía diabética ya establecida, eliminando así la posibilidad de que la alteración neurosensorial retiniana dé origen con el tiempo a los cambios vasculares propios de esta retinopatía (112-115). Además, la ausencia de perfusión microvascular de la CFNR (a causa de la vasculopatía que caracteriza a la retinopatía diabética) provoca su defecto debido a la isquemia (116-119), lo que clínicamente aparece como un exudado algodonoso (120). Por otra parte, la *teoría neurodegenerativa* sitúa en la apoptosis

aumentada de las CGG de la retina propia de la diabetes la causa de inicio de la retinopatía diabética (92). De esta forma, la alteración del espesor de la capa de CGG, así como de la CFNR, precedería al establecimiento de los cambios vasculares retinianos y estaría presente en pacientes diabéticos con y sin retinopatía diabética clínicamente objetivable (50, 94, 121-130). La neurodegeneración participaría, así, en los cambios precoces microvasculares de la retinopatía diabética, tales como la rotura de la barrera hematorretiniana (131) o la alteración del acoplamiento neurovascular. Finalmente, de un modo u otro, la disminución del espesor de la CFNR y/o de la capa de CGG de la retina puede procurar un menor grosor retiniano a expensas de las capas internas, fácilmente objetivado mediante OCT, con algoritmos de segmentación capaces de separar ambas capas (132).

La medición de la CNFR es un buen modo de evaluación del nervio óptico, al estar este compuesto por los axones desmielinizados de las CGG de la retina. Sin embargo, dado el mayor grosor de los cuerpos de las CGG retinianas en relación al diámetro de los axones de la CFNR, la medición de la capa de CGG supone un valor más sensible en la evaluación de la neurodegeneración retiniana (81). En los pacientes diabéticos, los estudios han encontrado de forma casi constante una disminución del grosor de la CFNR (133-136) medida por polarimetría o empleando OCT, en numerosas ocasiones, como se apuntó, previa al desarrollo de retinopatía (112-114); numerosas investigaciones, adicionalmente, han encontrado una correlación entre dicha disminución y el incremento en severidad de la retinopatía diabética en caso de estar presente (120, 137-142). De forma casi paralela, la disfunción del transporte axonal

retrógrado de las CGG retinianas (enanas y parasol (143)), entre otras alteraciones, provoca la muerte (por apoptosis principalmente) de algunas de ellas con la consiguiente reducción del espesor de dicha capa, dando lugar a un mal funcionamiento visual (144, 145). No obstante, no siempre existe correlación lineal entre la disminución de CGG retinianas y del espesor de la CFNR porque los cuerpos y los axones de las células ganglionares no tienen los mismos requerimientos metabólicos. La disminución de ambas capas no está influida por el grado de RD según los resultados de algunos estudios (146), que han encontrado mayor vinculación de los parámetros tomográficos con la presencia de polineuropatía diabética periférica que con la microvasculopatía retiniana (147, 148).

La SC proporciona información psicofísica sobre la función visual, detectando procesos mórbidos sutiles o subclínicos como la RD antes de que sean clínicamente objetivable, capacidad de la que carece la AV, con la cual se ha encontrado relación lineal de forma inconstante en los estudios, hallando mayoritariamente una independencia de sus valores, es decir, una disminución de SC en presencia de AV conservada (149-154). Por ello, la SC es más sensible en la detección de alteraciones visuales que la AV (44). En general, se ha hallado una disminución de la SC en pacientes diabéticos (50, 155-161), con diferencias entre los estudios según si el decremento de la SC se relacionaba o no con la presencia y/o grado de retinopatía diabética comparando con los controles sanos. En referencia a la correlación con espesores de CFNR o de capa de CGG retinianas, se ha descrito la relación de la SC con la capa de

CGG de la retina en el sentido de que la disminución de la segunda produce cambios en la función visual entre los cuales se encuentra la alteración de la SC (162).

En presencia de EMD, los distintos estudios han encontrado en general una correlación negativa significativa aunque variable entre la AV (disminuido) y el espesor macular (aumentado) (117, 163-173). Asimismo, la presencia de EMD se ha asociado generalmente a un aumento de la CFNR (174, 175) y a una disminución en los valores de SC (160, 176, 177) por la alteración neurosensorial retiniana.

Algunas publicaciones han investigado la influencia de la hemoglobina glicosilada estable sobre el adelgazamiento de las capas neuroretinianas, la sensibilidad al contraste o la agudeza visual. Dosso *et al.* no observaron una relación significativa entre la hemoglobina glicosilada y la pérdida de sensibilidad al contraste en pacientes diabéticos (178); Misra *et al.*, por el contrario, admiten dicha relación (162). Asimismo, Di Leo *et al.* también la encontraron, pero sólo en determinadas frecuencias espaciales en diabéticos tipo 1 (50). Ciertos estudios han obtenido asociación significativa de la hemoglobina glicosilada con la disminución de la CFNR en pacientes diabéticos (147, 179, 180), aunque Chihara *et al.* no encontraron causalidad en un análisis multivariante (120). Tampoco fue factor significativo del decremento de la capa de CGG retiniana en el estudio de Srinivasan *et al.* (148). Algunos estudios han arrojado relaciones significativas entre el espesor macular y la hemoglobina glicosilada (181-183), incluso en diabéticos con edema macular (184).

El tiempo de evolución de la diabetes parece tener una relación inversamente proporcional con el espesor macular según algunos estudios (126, 185); sin embargo son muy pocas las investigaciones sobre la relación entre este parámetro y la sensibilidad al contraste o la alteración del espesor de la capa de CGG de la retina.







2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS



La diabetes es una enfermedad muy prevalente en nuestro medio, con un impacto nocivo psicosocial y sobre la calidad de vida que supone, además, elevados costes diagnóstico-terapéuticos. La retinopatía diabética es una de sus principales complicaciones, modificando el correcto funcionamiento visual. Múltiples investigaciones han estudiado los cambios vasculares retinianos debidos a la enfermedad; más discretos son, sin embargo, aquellos que han correlacionado la alteración morfológica retiniana con la agudeza visual o la sensibilidad al contraste, aspectos diferenciados de la visión.

La OCT, cuyo empleo está ampliamente extendido en la actualidad, es muy útil en la confirmación del edema macular o la caracterización de las capas retinianas mediante punteros softwares de segmentación informática. Esta avanzada tecnología supone un importante desembolso económico al sistema sanitario, existiendo zonas que no pueden disponer de tales instrumentos. Adicionalmente, dada la creciente prevalencia de la diabetes tipo 2, el número de revisiones y el tiempo requerido para el seguimiento de estos pacientes se está multiplicando de manera casi exponencial. Los tests de agudeza visual y sensibilidad al contraste, por su parte, suponen sencillas, rápidas y económicas láminas que sólo requieren el alfabetismo y la colaboración del paciente para la evaluación visual. La posibilidad de una correspondencia entre la morfología y la función podría dar idea mediante un screening más breve de aquellos pacientes con mayor riesgo de complicaciones.

El presente estudio persigue los objetivos de explorar las funciones visuales de agudeza visual de alto y bajo contraste y la sensibilidad al contraste, así como los grosores de las capas neuronales de la retina mediante su estudio con OCT, arrojando luz sobre controvertidos tópicos como el origen vascular versus neural de la degeneración retiniana en la diabetes o la influencia de factores como el control glucémico o la duración de la enfermedad en los parámetros mencionados.

OBJETIVOS

- Describir los resultados de los tests de contraste (Pelli Robson, ETDRS y Sloan 5, 2.5 y 1.25%) y de los parámetros de OCT (espesor de CFNR, macular y de capa de células ganglionares) en los cuatro grupos de estudio (grupo 1 o pacientes no diabéticos; grupo 2 o pacientes diabéticos sin retinopatía; grupo 3 o pacientes con retinopatía sin EMCS; grupo 4 o pacientes con retinopatía y EMCS), ajustando por edad.
- Analizar las posibles diferencias en los resultados anteriores entre los cuatro grupos de estudio, ajustando por edad.
- Analizar la posible relación entre los resultados de cada uno de los tests de contraste (función) y cada uno de los parámetros de OCT (anatomía) en cada uno de los cuatro grupos de estudio por separado, ajustando por edad. Explorar la relación entre anatomía retiniana y función visual en la diabetes.
- Analizar la posible influencia del valor de hemoglobina glicosilada actual sobre los resultados de los tests de contraste y los parámetros de OCT en cada uno de los tres grupos de estudio de pacientes diabéticos por separado, ajustando por edad.
- Analizar la posible influencia del tiempo de evolución de la diabetes sobre los resultados de los tests de contraste y los parámetros de OCT en cada

uno de los tres grupos de estudio de pacientes diabéticos por separado, ajustando por edad.





3. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS



3.1. UNIVERSO Y MUESTRA

3.1.1. Población de estudio

Los pacientes han sido reclutados de la siguiente manera:

- Grupo control o grupo 1: 58 ojos de 29 voluntarios sanos entre los pacientes que acudieron al cupo de Acto único del Servicio de Oftalmología del Hospital Civil de Málaga entre enero de 2016 y octubre de 2016.
- Grupo de pacientes diabéticos: seleccionados aquellos que cumplieron los criterios de inclusión entre aquellos que acudieron al cupo de Acto único del Servicio de Oftalmología del Hospital Civil de Málaga entre enero de 2016 y octubre de 2016, entre los participantes de los Ensayos Clínicos llevados a cabo en el Servicio de Endocrinología del Hospital Civil de Málaga durante el año 2016 y entre aquellos a los que se les ha realizado retinografía de control en diversos Centros de Salud de la provincia de Málaga durante los años 2015 y 2016. Los pacientes diabéticos se dividieron en 3 grupos:
 - 196 ojos de 98 pacientes diabéticos sin retinopatía diabética ni EMCS, que conforman el grupo 2.
 - 114 ojos de 57 pacientes diabéticos con retinopatía diabética de distintos grados sin EMCS, que conforman el grupo 3.
 - 10 ojos de 5 pacientes diabéticos con retinopatía diabética de distintos grados con EMCS, que conforman el grupo 4.

3.1.2. Criterios de inclusión

3.1.2.1. Grupo control (grupo 1)

Es necesario cumplir todos los criterios de inclusión que se citan a continuación:

Mujer u hombre de entre 35 y 85 años

- No diagnosticado de diabetes mellitus.
- Sin patología oftalmológica.
- Sin antecedentes de cirugía oftalmológica.
- Ametropía de entre -2 y +2D (equivalente esférico) o emetropía.
- Alfabetismo.

3.1.2.2. pacientes diabéticos (grupos 2-3-4)

Es necesario cumplir todos los criterios de inclusión que se citan a continuación:

- Mujer u hombre de entre 35 y 85 años
- Diagnosticado de diabetes mellitus con tratamiento actual.
- Sin patología oftalmológica (salvo retinopatía diabética son o sin EMCS pero sin tratar).
- Sin antecedentes de cirugía oftalmológica.
- Ametropía de entre -2 y +2D (equivalente esférico) o emetropía.
- Alfabetismo.

3.1.3. Criterios de exclusión

- Mujeres u hombres menores de 35 años o mayores de 85.
- Enfermedad oftalmológica (a excepción de la retinopatía diabética con o sin EMCS sin tratar).
- Cirugía ocular previa.
- Ametrópia fuera de los límites -2 a +2D (equivalente esférico).
- Analfabetismo.

3.2. MÉTODOS Y MATERIAL

3.2.1. Diseño

El diseño de este estudio fue transversal y no fueron necesarias técnicas de enmascaramiento.

3.2.2. Justificación del tamaño muestral

El tamaño muestral se ha establecido en términos relativos de las variables en estudio: ETDRS, Sloan al 5%, Sloan al 2.5%, Sloan al 1.25%, Pelli-Robson, espesor de la CFNR, macular y de la capa de células ganglionares, con objeto de establecer las posibles diferencias de las medias entre los diferentes grupos de estudio: no diabéticos, diabéticos sin RD, diabéticos con RD y diabéticos con RD y EMCS.

Se ha establecido el 5% como nivel de significación y una potencia del 80%. En estas condiciones, serían suficientes, al menos, 10 ojos del grupo de diabéticos con RD y ECMS y 40 ojos para cualquiera de los otros tres grupos (no diabéticos, diabéticos sin RD y diabéticos con RD sin EMCS) para detectar como significativa una diferencia de, al menos, un 11% entre las medias de dos grupos cualesquiera, para cada una de las variables objetivo del estudio.

Cualquier incremento en los tamaños de cualquiera de los grupos, supondría un aumento en la potencia del contraste correspondiente.

3.2.3 Estadística

El estudio de las posibles diferencias en el conjunto de variables dependientes entre los cuatro grupos de estudio: no diabéticos, diabéticos, diabéticos con RD y diabéticos con RD y EMCS, se llevará a cabo mediante el uso del test del análisis de la varianza de un factor (ANOVA).

Con objeto de evitar el posible efecto que, sobre cada variable dependiente, pudieran tener la edad, el sexo y los años de evolución de la diabetes del paciente (esto último en los grupos 2-3-4), en cada uno de ellos se introducirá dicho parámetro como covariable con intención de corregir tal efecto.

En aquellas variables que el ANOVA arroje resultados significativos, se utilizará el test de Bonferroni, como test de comparaciones múltiples, para determinar entre qué grupos existe diferencia significativa.

Se utilizarán los estadísticos descriptivos de centralización, dispersión y posición habituales, por grupo de estudio, para la valoración cuantitativa de los resultados.

Se considerará diferencia significativa cuando el nivel de significación obtenido en el contraste sea inferior al 5% ($p < 0,05$).

El análisis de la posible relación entre los parámetros de estudio se llevará a cabo mediante el cálculo de los coeficientes de correlación.

Se utilizará el paquete estadístico SPSS V24.0 para la realización del análisis estadístico.

3.2.4. Recogida de datos

Se seleccionaron los pacientes del grupo control y del grupo de diabéticos que cumplieren todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión previamente citados, durante el período comprendido entre enero de 2016 a octubre de 2016. Todos ellos fueron explorados por el mismo investigador, con objeto de evitar la variabilidad interobservador y obtener la información con máxima uniformidad.

En primer lugar, todos los pacientes de este estudio fueron informados sobre dicho proyecto de investigación por el investigador principal verbalmente y mediante consentimiento informado escrito (ver documento anexo), el cual fue firmado y fechado por el paciente y el investigador principal el día de la visita, previo a la realización de las pruebas oftalmológicas pertinentes. Una copia del consentimiento informado y de los resultados de la OCT fue entregada a cada participante tras la finalización de las pruebas. Este estudio fue llevado a cabo de acuerdo con los estándares éticos de la Declaración de Helsinki y con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga (anexo 1).

La visita, cuyo horario y fecha fueron acordados previamente entre el oftalmólogo y el paciente, consistió en una historia clínica dirigida y una serie de pruebas oftalmológicas. Los datos que se recogieron de la historia clínica fueron:

- Sexo
- Edad
- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Cardiopatía
- Tabaquismo
- Diabetes diagnosticada
- Tipo de diabetes
- Tratamiento de su diabetes con antidiabéticos orales (ADO)
- Tratamiento de su diabetes con insulina (IS)
- Valor de hemoglobina glicosilada estable del último análisis de sangre, debiendo estar fechado en los tres meses previos a la visita.
- Años de evolución de la diabetes (desde su diagnóstico clínico)

La presencia o ausencia de retinopatía diabética, su graduación y la presencia o ausencia de EMCS fue objetivado mediante oftalmoscopia o retinografía, en su caso, en la consulta de Acto único durante la cual se ofreció la participación en el estudio al paciente o bien por oftalmólogos que valoraron los resultados de las retinografías previas de los Centros de Salud a través del Plan Integral de Diabetes (PID).

Siguiendo los objetivos de nuestro estudio, las pruebas oftalmológicas realizadas fueron:

- Autorrefractometría: determinación de la refracción de cada ojo por separado de cada participante mediante un autorrefractómetro modelo KR-8900, Grupo Topcon, Tokyo, Japón.



Imagen 9: autorrefractómetro modelo KR-8900 de Topcon.

- ETDRS (agudeza visual de alto contraste): se determinó la agudeza visual de alto contraste de cada ojo por separado de cada paciente colocándolo a 4 metros de distancia de una Carta Número 3 de Agudeza Visual Logarítmica ETDRS Revisada de la Serie 2000, de la casa Precision Vision, La Salle, Estados Unidos.

De cada línea de 5 letras de la carta, el paciente debe decir correctamente al menos 3 letras para dar por buena la fila, anotando así la agudeza visual de alto contraste en escala logarítmica de la línea más pequeña o inferior de la cual vea al menos 3 letras en la carta. Para expresar este parámetro en número de

letras, se contaron las letras que el paciente veía desde la primera fila a la fila de la cual ve 3 ó más letras, ambas filas incluidas.

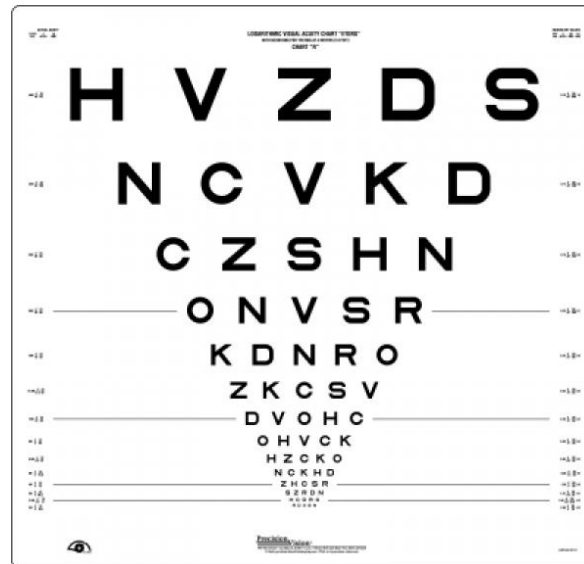


Imagen 10: lámina ETDRS de agudeza visual de alto contraste.

- Sloan (agudeza visual de bajo contraste): se determinó la agudeza visual de bajo contraste de cada ojo por separado de cada paciente colocándolo a 2 metros de distancia de una Carta de Contraste Translúcida Logarítmica de Letras Sloan números 2162 (5% de contraste), 2161 (2.5% de contraste) y 2160 (1.25% de contraste), sucesivamente.

De cada línea de 5 letras de la carta, el paciente debe decir correctamente al menos 3 letras para dar por buena la fila, anotando así la agudeza visual de alto contraste en escala logarítmica de la línea más pequeña o inferior de la cual vea al menos 3 letras en la carta. Para expresar este parámetro en número de

letras, se contaron las letras que el paciente veía desde la primera fila a la fila de la cual ve 3 ó más letras, ambas filas incluidas.

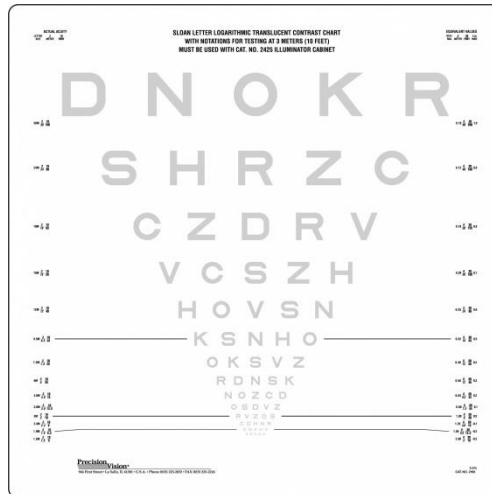


Imagen 11: lámina de Sloan al 2.5% de agudeza visual de bajo contraste.

- Test de Pelli-Robson (sensibilidad al contraste): se determinó la sensibilidad al contraste de cada ojo por separado de cada paciente colocándolo a un metro de distancia de una carta de Sensibilidad al Contraste Pelli-Robson, de la casa Clement Clarke International, Londres, Reino Unido. De cada triplete de letras expuestas en la carta, el paciente debe decir correctamente al menos dos para dar por bueno el triplete, anotando así la sensibilidad al contraste del triplete más avanzado del cual pueda ver al menos 2 letras en la carta.

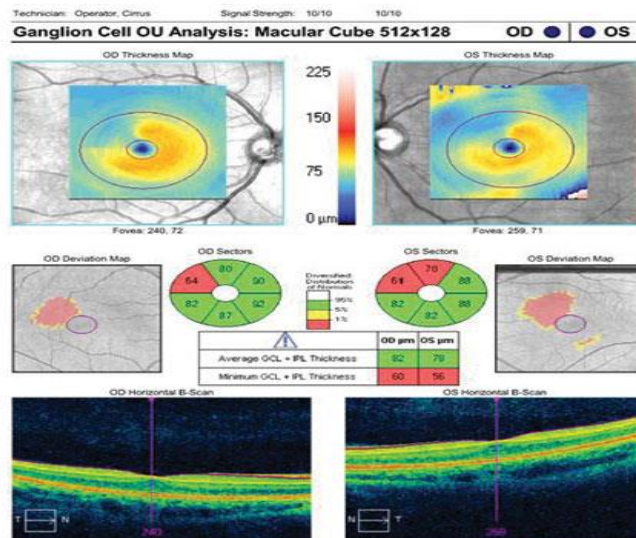
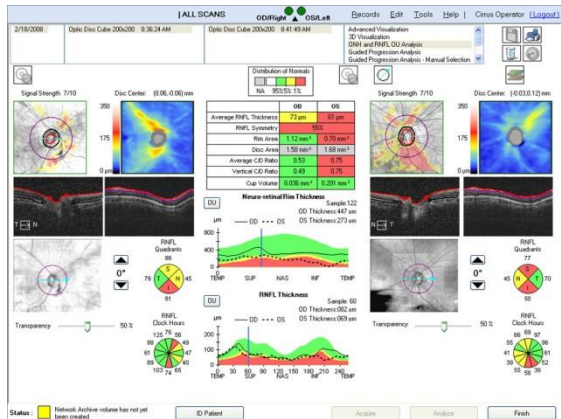


Imagen 12: lámina de Pelli-Robson de sensibilidad al contraste.

- Determinación del:
 - Grosor foveal mediante el patrón de escaneo Macular Cube 512x128 y el programa de análisis Macular Thickness;
 - Grosor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante el patrón de escaneo Optic Disc Cube 200x200 y el programa de análisis RNFL and ONH;
 - Grosor medio de las capas de células ganglionares y plexiforme interna mediante el patrón de escaneo Macular Cube 512x128 y el programa de análisis Ganglion Cell Analysis;

empleando un tomógrafo de coherencia óptica de dominio espectral Cirrus™ 4000 HD-OCT, con versión 6.5 de software, de la casa Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, California, Estados Unidos.

En los casos de miosis pupilar con diámetro de pupila menor de 2mm, se instiló en saco conjuntival inferior del ojo de estudio una gota de Colircusí Tropicamida, colirio en solución 10 mg/ml, de Laboratorios Alcon Cusí S.A., El Masnou, Barcelona, España.



Imágenes 13, 14 y 15: OCT Spectral-Domain Cirrus™ 4000 de Zeiss, resultados de grosores de CFNR y de células ganglionares medidos por OCT, respectivamente.

- Presión intraocular: determinación de la presión intraocular de cada ojo por separado de cada paciente empleando un tonómetro de aplanación de mano Perkins, Haag Streit, Reino Unido.



Imagen 16: tonómetro de aplanamiento Perkins.

Para la realización de todos los tests de contraste, en aquellos casos en los que el paciente no estuviera corregido pero tuviese alguna ametropía o no trajera sus gafas, se le colocó unas monturas de prueba ajustables de la Compañía Good-Lite, Elgin, Quebec, Canadá, con la refracción actual obtenida mediante autorrefractometría empleando lentes de una Caja de Lentes de Prueba de 266 piezas Modelo Vivi, de Argon S.L.R., Asunción, Paraguay.

3.2.5. Variables

3.2.5.1. Variables dependientes

- Grosor foveal mediante OCT: micras
- Grosor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante OCT: micras
- Grosor de la capa de células ganglionares y plexiforme interna por OCT: micras
- Sensibilidad al contraste con Carta de Pelli-Robson: notación M
- Agudeza visual de alto contraste con Carta ETDRS número 3: logMAR
- Agudeza visual de bajo contraste con Cartas Sloan al 5, 2.5 y 1.25% de contraste: logMAR

3.2.5.2. Variables independientes

- Edad: años
- Sexo: 1 = hombre; 2 = mujer
- HTA: sí/no
- Dislipemia: sí/no
- Cardiopatía: sí/no
- Tabaquismo: sí/no
- Diabetes: presencia (sí/no), tipo (1 ó 2) y tiempo de evolución (años)
- Tratamiento con ADO y con IS: sí/no
- Porcentaje de hemoglobina glicosilada estable de la última analítica sanguínea
- Retinopatía diabética: presencia (sí/no) y grado (leve, moderado o grave)
- EMCS: sí/no

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	VALOR
Edad	Cuantitativa discreta	35-85
Sexo	Categórica dicotómica	1/2 (H/M)
HTA	Categórica dicotómica	Sí/no
Dislipemia	Categórica dicotómica	Sí/no
Cardiopatía	Categórica dicotómica	Sí/no
Tabaquismo	Categórica dicotómica	Sí/no
Diabetes	Categórica dicotómica	Sí/no
Tipo de diabetes	Categórica dicotómica	1/2
Retinopatía diabética	Categórica dicotómica	Sí/no
Grado de retinopatía diabética	Cuantitativa ordinal	0-3
EMCS	Categórica dicotómica	Sí/no
ETDRS (agudeza visual de alto contraste)*	Cuantitativa continua	1.1-(-0.3)
Sloan 5% (agudeza visual de bajo contraste)*	Cuantitativa continua	1.1-(-0.3)
Sloan 2.5% (agudeza visual de bajo contraste)*	Cuantitativa continua	1.1-(-0.3)
Sloan 1.25% (AV de bajo contraste)*	Cuantitativa continua	1.1-(-0.3)
Pelli-Robson (sensibilidad al contraste)	Cuantitativa continua	0.05-2.3
Espesor macular foveal	Cuantitativa continua	micras
Espesor de capa de células ganglionares + PI	Cuantitativa continua	micras
Espesor de CFNR	Cuantitativa continua	micras
Tiempo de evolución de la diabetes	Cuantitativa discreta	años
Hemoglobina glicosilada estable	Cuantitativa continua	%

Tabla 3. Variables de estudio. Siglas: H: hombre; M: mujer; HTA: hipertensión arterial; EMCS: edema macular clínicamente significativo; AV: agudeza visual; PI: plexiforme interna; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina.: los valores de las variables marcadas con un asterisco (*) están en escala logMAR; en el análisis univariante, además, dichas variables serán expresadas también en número de letras, cuyo rango varía entre 0 y 70 letras.*

3.2.6. Métodos de recolección de la información

La información de los pacientes así como los resultados de las pruebas efectuadas se guardaron en un PC específico para el estudio con sistema Operativo Windows 7. Los textos se procesaron en Microsoft Word 2010 y las tablas y gráficos, con Microsoft Excel 2010.

Los cálculos estadísticos se realizaron mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics 24.

Las búsquedas bibliográficas se realizaron en los principales metabuscadore científicos: PUBMED, MEDLINE, IME y *The Cochrane Library*.





4. RESULTADOS



4.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE

4.1.1. Variables independientes

En el presente estudio, se incluyeron 189 pacientes en total (378 ojos), diabéticos y no diabéticos. De cada paciente se han estudiado ambos ojos, constituyendo cada uno de ellos una unidad de análisis u objeto de estudio independiente. Por ello, en adelante, emplearemos el término “paciente” y “ojo” de manera indistinta, quedando claro que en todo momento ambos términos se refieren a cada ojo de forma individual.

La tabla nº 4 representa una descripción de las variables independientes de estudio, ofreciendo por separado las principales medidas de centralización y dispersión (media, mediana, desviación estándar, error estándar de la media (EEM), mínimo, máximo, percentil 25 y percentil 75) de las variables continuas y las frecuencias y porcentajes de las categorías de las variables categóricas. Obsérvese que la N válida de algunas variables categóricas es de 320 y la de otras es 378. Se debe a que la muestra total de esta tesis doctoral incluye ojos de pacientes diabéticos (n = 320) y de pacientes no diabéticos (n = 58) y, por tanto, en variables como el tipo de diabetes, por ejemplo, sólo se contabilizan los ojos de pacientes diabéticos.

Estadísticos descriptivos								
VARIABLES CONTINUAS	Media	Mediana	Desviación estándar	EEM	Mínimo	Máximo	P 25	P 75
Edad	56.8	59	11.8	1	35	81	48	66
Años DM	14.9	12	10.2	0.6	0.5	48	7	21.5
Hb glicosilada	7.2	7	1.1	0.1	4.9	12.2	6.4	7.7

VARIABLES CATEGÓRICAS	Categorías	Frecuencia	Porcentaje	N
Sexo	Hombre	210	55.6%	378
	Mujer	168	44.4%	
HTA	Sí	202	53.4%	378
	No	176	46.6%	
Dislipemia	Sí	212	56.1%	378
	No	166	43.9%	
Cardiopatía	Sí	60	15.9%	378
	No	318	84.1%	
Tabaquismo	Sí	74	19.6%	378
	No	304	80.4%	
Presencia DM	Sí	320	84.7%	378
	No	58	15.3%	
Tipo DM	1	116	36.3%	320
	2	204	63.8%	
Tto ADO	Sí	198	52.4%	320
	No	122	47.6%	
Tto IS	Sí	198	52.4%	320
	No	122	47.6%	
Retinopatía DM	Sí	124	38.8%	320
	No	196	61.3%	
Grado RD	Leve	78	62.9%	124
	Moderada	34	27.4%	
	Grave	12	9.7%	
EMCS	Sí	10	3.1%	320
	No	310	96.9%	

Tabla 4: estadísticos descriptivos de centralización y dispersión de variables continuas y categorías, frecuencias, porcentajes y N válida de las variables categóricas. Siglas: EEM: error estándar de la media; P: percentil; DM: diabetes mellitus; Hb: hemoglobina;

HTA: hipertensión arterial; Tto: tratamiento; ADO: antidiabéticos orales; IS: insulina; RD: retinopatía diabética; EMCS: edema macular clínicamente significativo.

La media de la edad fue de 56.8 ± 11.8 años, con un mínimo de 35 y un máximo de 81 años. La media de la duración de la diabetes fue de 14.9 ± 10.2 años con un mínimo y máximo de 0.5 y 48 años, respectivamente. La media de la hemoglobina glicosilada fue $7.2 \pm 1.1\%$, con un rango intercuartílico de 1.3% (entre 6.4 y 7.7%).

La distribución de la muestra por sexos fue 55.6% de hombres y 44.4% de mujeres. En nuestra muestra, encontramos una prevalencia mayor de HTA y dislipemia (53.4 y 56.1%, respectivamente), pero baja de cardiopatía (15.9). Entre los pacientes diabéticos de nuestra muestra (320 ojos), 204 fueron tipo 2 y 198, tipo 1 (63.8 frente a 36.3%); 198 estaban en tratamiento con insulina, y el mismo número se estaba tratando con antidiabéticos orales. Un 38.8% ($n = 124$ ojos) de los pacientes diabéticos presentaba algún grado de retinopatía diabética, siendo esta leve en un 62.9%, moderada en un 27.4% y grave en el 9.7%. De todos los ojos diabéticos del estudio, sólo 10 mostraban EMCS (3.1%).

A continuación se muestra en las gráficas nº 1, 2 y 3 la representación mediante histograma de las curvas de distribución gaussiana de las variables edad (para una n de 378 ojos totales de la muestra), tiempo de evolución de la diabetes y hemoglobina glicosilada estable (ambas para una n de 320 ojos de pacientes diabéticos), con la media, desviación estándar y la n válida al margen derecho.

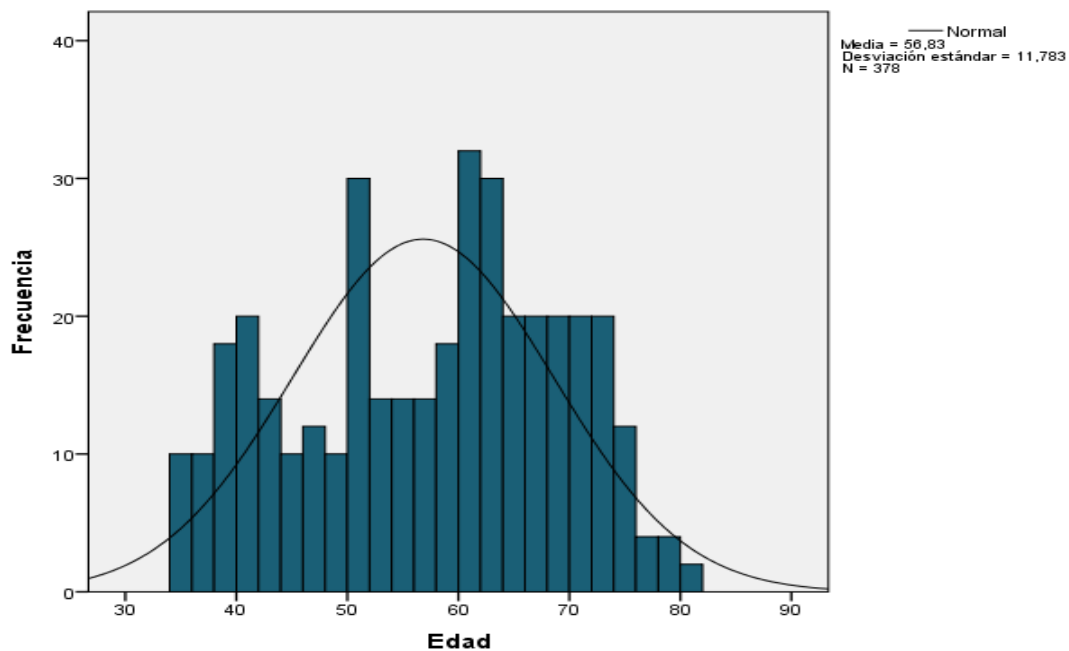


Gráfico 1: histograma de la variable edad de la muestra de estudio (N = 378). La media de la distribución, que sigue una curva gaussiana, fue de 56.83 años, con una desviación estándar de 11.783. La moda es un poco superior a la media.

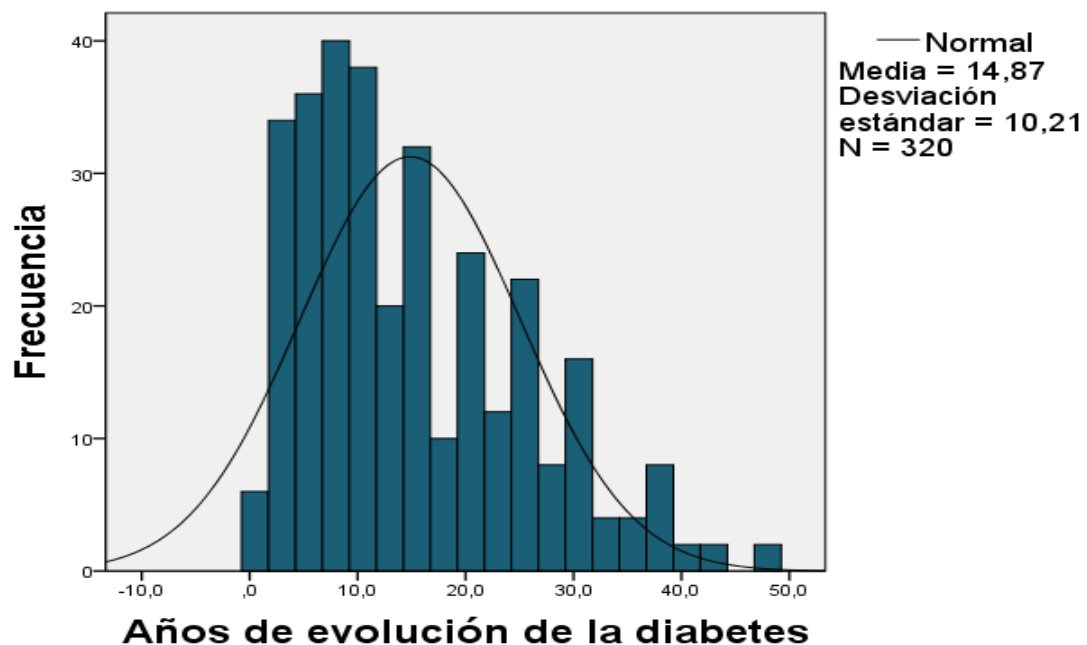


Gráfico 2: histograma de la variable años de evolución de la diabetes del total de ojos de pacientes diabéticos (N = 320). La media de la distribución, que sigue una curva gaussiana, fue de 14.87 años con una desviación estándar de 10.21 años. La moda es levemente inferior a la media.

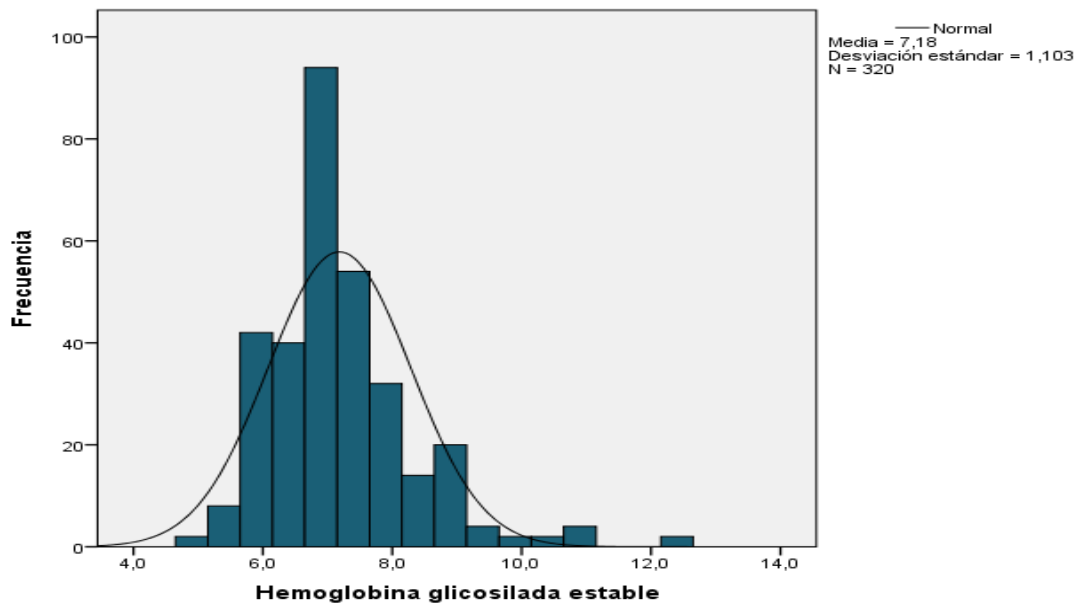


Gráfico 3: histograma de la variable hemoglobina glicosilada estable del total de ojos de pacientes diabéticos (N = 320). La media de la distribución, que sigue una curva gaussiana, fue de 7.18% con una desviación estándar de 1.103%. La moda es algo inferior a la media.

La tabla nº 5 incluye en las filas la frecuencia de las categorías de la variable presencia de EMCS, mientras que las columnas representan el grado de retinopatía diabética, sobre el total de ojos de pacientes diabéticos. El total de los ojos con EMCS (n = 10) presentan grados de retinopatía diabética moderada (60%) o grave (40%). Los porcentajes de las categorías de la variable *grado de retinopatía diabética* se ilustran en el gráfico nº 4 a continuación de esta tabla.

		GRADO DE RETINOPATÍA DIABÉTICA			
		Sin retinopatía	Leve	Moderada	Grave
PRESENCIA EMCS	Sí	0	0	6	4
	No	196	78	28	8
		196	78	34	12
Total: 320 ojos de diabéticos					

Tabla 5: tabla cruzada con las frecuencias de las variables presencia de EMCS y grado de retinopatía diabética. Siglas: EMCS: edema macular clínicamente significativo.

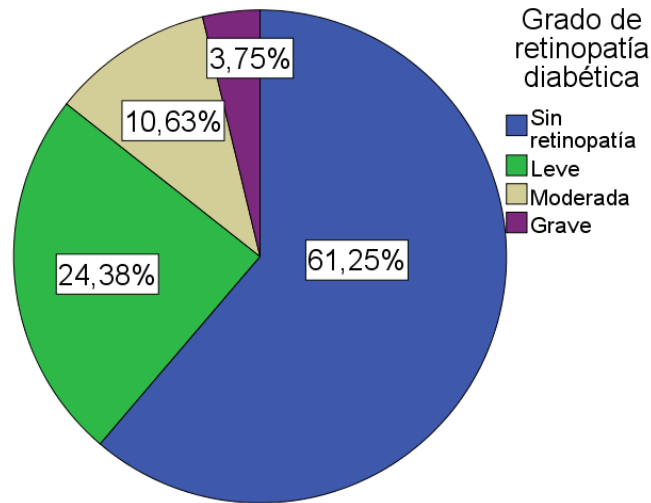


Gráfico 4: gráfico de sectores con los porcentajes de las categorías de la variable grado de retinopatía diabética (n = 320 ojos de pacientes diabéticos). Más de la mitad de los pacientes diabéticos (61.25%) no presentaban retinopatía, mientras que el grado de severidad más frecuentemente encontrado fue el leve.

De los 320 ojos diabéticos, sólo un 3.125% (n= 10) tenían EMCS en la exploración oftalmoscópica. Entre estos 10 ojos, 6 tenían una retinopatía moderada de base y 4 de ellos, una retinopatía severa, no observando la presencia de EMCS en estadios tempranos de la retinopatía diabética.

4.1.2. Variables dependientes

Las variables dependientes de esta tesis (ETDRS, Sloan 5-2.5-1.25%, Pelli-Robson, grosor macular, de la CFNR y de la capa de células ganglionares) serán descritas con la media y el error estándar de la media en cada uno de los cuatro grupos, ajustado por edad, y se expresan en las tablas nº 6, 7 y 8 a continuación:

Media ± EEM	ETDRS	Pelli-Robson
Grupo 1	-0,056 ± 0,013	1,614 ± 0,017
Grupo 2	-0,041 ± 0,007	1,584 ± 0,009
Grupo 3	-0,005 ± 0,010	1,556 ± 0,012
Grupo 4	0,337 ± 0,032	1,309 ± 0,040

Media ± EEM	Sloan 5%	Sloan 2,5%	Sloan 1,25%
Grupo 1	0,278 ± 0,028	0,254 ± 0,025	0,385 ± 0,038
Grupo 2	0,321 ± 0,015	0,297 ± 0,013	0,469 ± 0,021
Grupo 3	0,398 ± 0,020	0,399 ± 0,018	0,559 ± 0,027
Grupo 4	0,861 ± 0,067	0,880 ± 0,060	0,984 ± 0,093

Media ± EEM	CFNR	Grosor macular	Grosor CGL
Grupo 1	90,789 ± 1,444	255,757 ± 3,811	80,980 ± 4,914
Grupo 2	91,059 ± 0,784	261,024 ± 2,068	84,602 ± 2,667
Grupo 3	87,601 ± 1,029	265,518 ± 2,714	79,774 ± 3,531
Grupo 4	95,520 ± 3,490	415,635 ± 9,207	75,541 ± 11,871

Tablas 6, 7 y 8: medias y error estándar de la media de las variables independientes en cada una de los grupos de estudio, ajustadas por edad. Se observa una tendencia descendente en los grupos en las variables ETDRS, Pelli-Robson y Sloan 5-2.5-1.25%, y ascendente en el espesor macular. Siglas: EEM: error estándar de la media; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; CGL: células ganglionares.

Las variables ETDRS y Sloan 5-2.5-1.25% expresadas en logMAR y el espesor macular tienden a aumentar conforme aumenta el valor del grupo de estudio, mientras que la tendencia de las variables ETDRS y Sloan 5-2.5-1.25% expresadas en letras y Pelli-Robson es a disminuir con el aumento del valor del grupo de estudio. La CFNR no parece seguir una linealidad entre los grupos, aunque su valor medio fue mayor en los diabéticos sin retinopatía que en controles. El grosor de la capa de células ganglionares fue también descendente en los diabéticos sin y con retinopatía y con EMCS, ordenadamente.

4.2. ANÁLISIS BIVARIANTE

4.2.1. Edad y grupo de estudio

La tabla nº 9 comparativa de las medias y las desviaciones típicas de la variable *edad* entre los cuatro *grupos de estudio*. El nivel de significación del ANOVA para la comparación de las medias de edad entre los cuatro grupos es de 0.072, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Sin embargo, al tratarse de un valor tan cercano al límite establecido y siendo, como muestra la tabla, la dispersión tan elevada (valores altos de desviación estándar), realizaremos en adelante todos los cálculos de esta tesis ajustando por el factor *edad*.

Variable: *edad*

Grupo de estudio	Media	Desviación estándar
Paciente no diabético	54,72	8,612
Paciente diabético sin retinopatía diabética	56,50	12,234
Paciente diabético con retinopatía diabética sin EMCS	57,78	12,340
Paciente diabético con retinopatía diabética con EMCS	64,50	9,168

Tabla 9: comparativa de las medias y desviaciones estándar de la variable edad entre los cuatro grupos de estudio. En el ANOVA, se obtuvo un nivel de significación de $p = 0.072$. Siglas: EMCS: edema macular clínicamente significativo.

4.2.2. Tipo de diabetes y variables dependientes

Las tablas nº 10, 11 y 12 exponen los valores de las medias y las desviaciones típicas de todas las variables dependientes de nuestra tesis en los ojos diabéticos de tipo 1 y tipo 2 por separado, ajustando por edad. Únicamente en las variables ETDRS logMAR, ETDRS en letras y espesor macular se han obtenido diferencias

estadísticamente significativas entre los ojos de pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2, por lo que no es un factor por el que vayamos a ajustar nuestros cálculos estadísticos. Se observa una peor AV de alto contraste y un aumento del grosor macular medios en los diabéticos tipo 1 respecto a los tipo 2.

Variable	ETDRS M	Pelli-Robson
DM 1	0,270 ± 0,036	1,534 ± 0,046
DM 2	0,078 ± 0,014	1,476 ± 0,017
Significación	0,000	0,252

Variable	Sloan 5% M	Sloan 2,5% M	Sloan 1,25% M
DM 1	0,620 ± 0,073	0,624 ± 0,066	0,721 ± 0,104
DM 2	0,542 ± 0,028	0,526 ± 0,025	0,699 ± 0,039
Significación	0,337	0,178	0,850

Variable	CFNR	Grosor macular	Grosor CGL
DM 1	97,424 ± 3,908	338,594 ± 10,496	91,430 ± 14,187
DM 2	90,995 ± 1470	311,507 ± 3,949	79,459 ± 5,330
Significación	0,136	0,020	0,444

Tablas 10, 11 y 12: media y error estándar de la media de todas las variables dependientes en los ojos de pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2, ajustadas por edad. La única diferencia estadísticamente significativa fue encontrada en las variables ETDRS y grosor macular entre diabéticos tipo 1 y tipo 2. Siglas: M: logMAR; DM: diabetes mellitus; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; CGL: capa de células ganglionares.

4.2.3. Grupo de estudio y variables dependientes

Hemos realizado un análisis de la varianza (test ANOVA) de las variables dependientes en los grupos de estudio con la covariable *edad*. Exponemos los siguientes diagramas, donde observamos si existen diferencias estadísticamente significativas en las medias de cada variable dependiente entre los cuatro grupos de estudio.

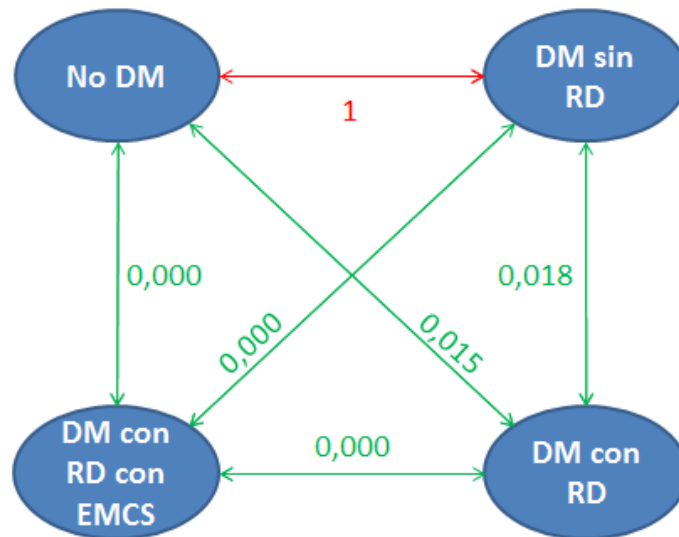


Diagrama 1: significaciones estadísticas del test ANOVA para el factor grupo de estudio, con la covariable edad, en la variable dependiente ETDRS. La diferencia entre los grupos 1 y 2 no fue estadísticamente significativa. Siglas: DM: diabetes mellitus; RD: retinopatía diabética; EMCS: edema macular clínicamente significativo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medias del ETDRS de los ojos de los pacientes no diabéticos (grupo 1) y los de los diabéticos sin retinopatía (grupo 2); de hecho, la significación fue de 1 porque los intervalos de confianza se solapaban entre ambos grupos. Sí hallamos diferencias entre los diabéticos con EMCS y el resto de grupos y entre los diabéticos con retinopatía

respecto al grupo control y a los diabéticos sin retinopatía. Lo mismo ocurrió para la variable dependiente Sloan 5% y 2.5%, expresado en los diagramas nº 2 y 3:

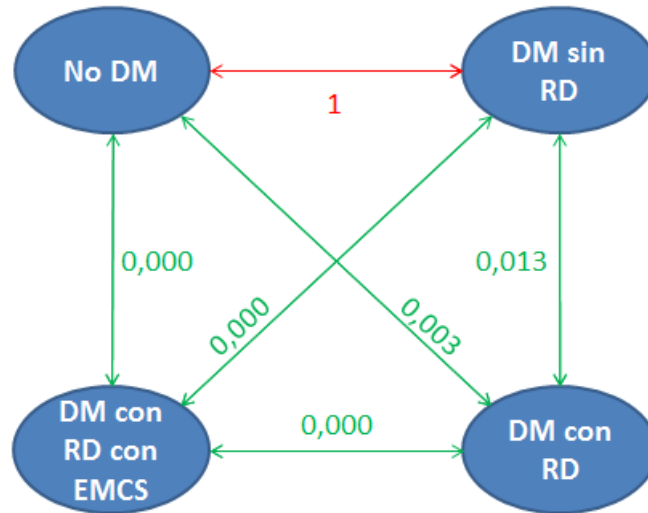


Diagrama 2: significaciones estadísticas del test ANOVA para el factor grupo de estudio, con la covariable edad, en la variable dependiente Sloan 5%. La diferencia entre los grupos 1 y 2 no fue estadísticamente significativa. Siglas: DM: diabetes mellitus; RD: retinopatía diabética; EMCS: edema macular clínicamente significativo.

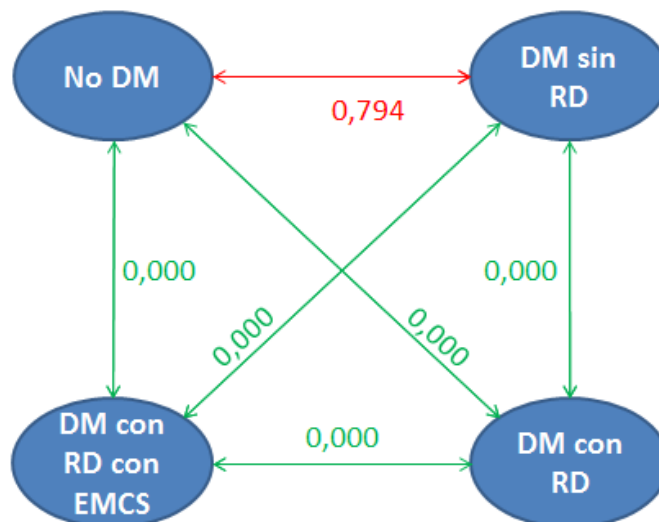


Diagrama 3: significaciones estadísticas del test ANOVA para el factor grupo de estudio, con la covariable edad, en la variable dependiente Sloan 2.5%. La diferencia entre los grupos 1 y 2 no fue estadísticamente significativa. Siglas: DM: diabetes mellitus; RD: retinopatía diabética; EMCS: edema macular clínicamente significativo.

La única diferencia no estadísticamente significativa en las variables Sloan 1.25% y Pelli-Robson se dio entre el grupo de diabéticos sin retinopatía respecto al control y al de diabéticos con retinopatía; el resto de diferencias entre grupos para esta variable fue estadísticamente significativo. La significación del ANOVA entre los grupos de estudio de las variables Sloan 1.25% y Pelli-Robson, respectivamente, se expone en los diagramas 4 y 5.

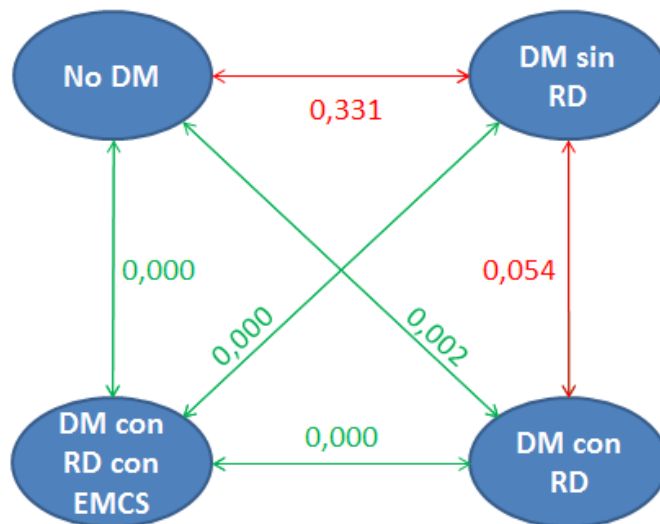


Diagrama 4: significaciones estadísticas del test ANOVA para el factor grupo de estudio, con la covariable edad, en la variable dependiente Sloan 1.25%. La diferencia entre los grupos 1 y 2 y 2 y 3 no fue estadísticamente significativa. Siglas: DM: diabetes mellitus; RD: retinopatía diabética; EMCS: edema macular clínicamente significativo.

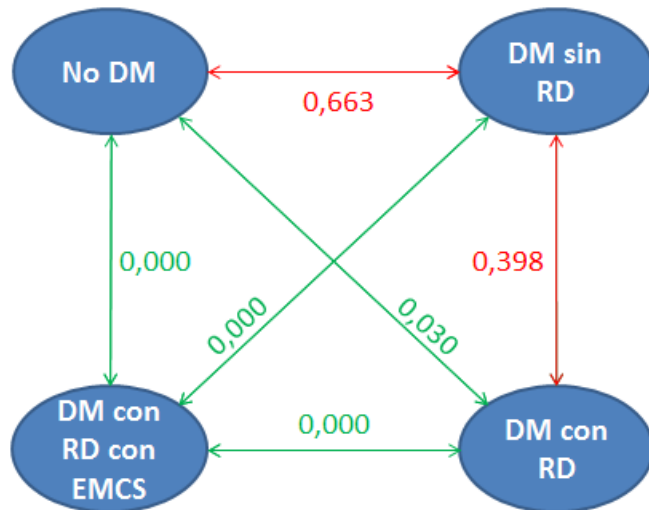


Diagrama 5: significaciones estadísticas del test ANOVA para el factor grupo de estudio, con la covariable edad, en la variable dependiente Pelli-Robson. La diferencia entre los grupos 1 y 2 y 2 y 3 no fue estadísticamente significativa. Siglas: DM: diabetes mellitus; RD: retinopatía diabética; EMCS: edema macular clínicamente significativo.

En el grosor de la CFNR, hallamos sólo diferencias significativas entre en grupo de diabéticos sin y con retinopatía diabética, representado en el diagrama nº 6. En la variable grosor macular, las diferencias fueron significativas entre el grupo de diabéticos con EMCS respecto a todos los demás (diagrama nº 7). No hubo diferencias significativas entre ninguno de los grupos de estudio en la variable grosor de la capa de células ganglionares (diagrama nº 8) y la significación de todas las comparaciones entre grupos fue 1 porque los intervalos de confianza de la variable entre los grupos se solaparon.

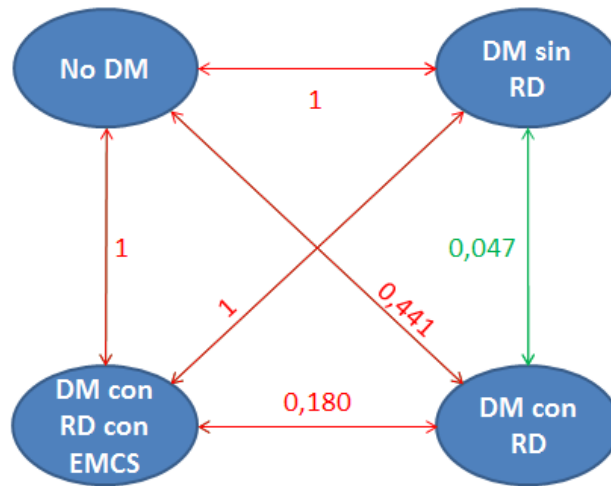


Diagrama 6: significaciones estadísticas del test ANOVA para el factor grupo de estudio, con la covariable edad, en la variable dependiente grosor de CFNR. La diferencia entre los grupos 2 y 3 no fue estadísticamente significativa; sí lo fue entre los demás grupos. Siglas: DM: diabetes mellitus; RD: retinopatía diabética; EMCS: edema macular clínicamente significativo.

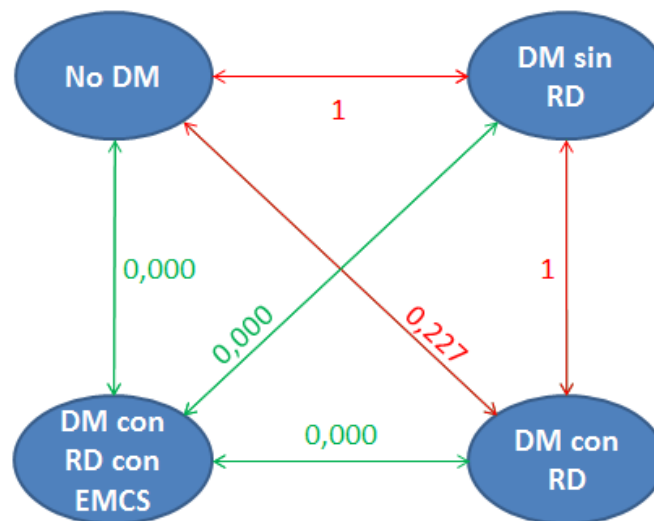


Diagrama 7: significaciones estadísticas del test ANOVA para el factor grupo de estudio, con la covariable edad, en la variable dependiente grosor macular. La diferencia entre el grupo 4 y el resto de grupos fue estadísticamente significativa. Siglas: DM: diabetes mellitus; RD: retinopatía diabética; EMCS: edema macular clínicamente significativo.

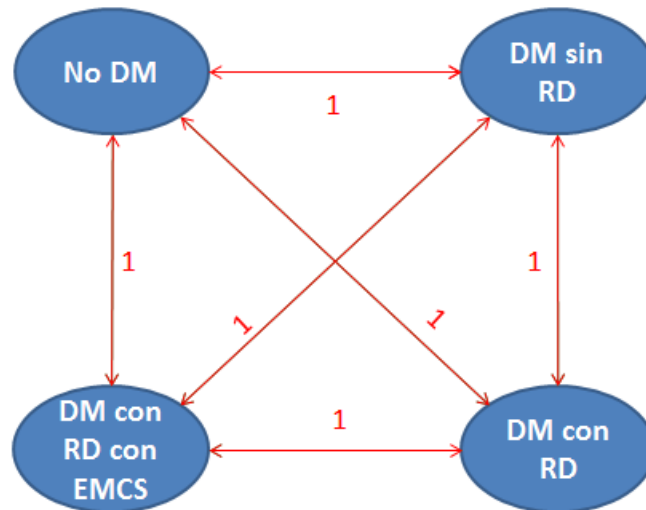


Diagrama 8: significaciones estadísticas del test ANOVA para el factor grupo de estudio, con la covariable edad, en la variable dependiente grosor de la capa de células ganglionares. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos. Siglas: DM: diabetes mellitus; RD: retinopatía diabética; EMCS: edema macular clínicamente significativo.

4.2.4. Correlaciones

4.2.4.1 Correlaciones entre las variables dependientes en los 4 grupos de estudio

Hemos realizado un análisis bivalente de las correlaciones lineales entre las variables dependientes ETDRS, Sloan 5-2.5-1.25%, Pelli-Robson, espesor macular y de las capas de células ganglionares y CFNR, dos a dos, en cada uno de los cuatro grupos de estudio por separado (tablas nº 13, 14, 15 y 16). Por convención estadística, hemos considerado una correlación lineal fuerte entre variables si el coeficiente de correlación de Pearson era igual o superior a 0.7.

En los grupos control, diabéticos sin y con retinopatía hallamos una correlación significativa entre la AV de alto y bajo contraste y la sensibilidad al contraste. La sensibilidad al contraste, por otra parte, no se correlacionó con ningún parámetro estructural medido por OCT (CFNR, capa de células ganglionares y espesor macular) en ninguno de los grupos.

En todos los ojos de nuestra muestra sin EMCS, la CFNR se correlacionó con algunos tests de agudeza visual, tanto de bajo como de alto contraste, con el espesor macular en los controles y diabéticos sin retinopatía y con la capa de células ganglionares en todos los grupos salvo en el de diabéticos sin retinopatía. El grosor macular se correlacionó en el grupo control con todos los tests de agudeza visual de alto contraste y con el resto de variables de OCT; en el grupo de diabéticos sin retinopatía, con la AV de alto contraste y con la CFNR; en diabéticos con retinopatía, independientemente de la presencia de EMCS, no obtuvimos correlación del grosor

macular con ninguna otra variable. La capa de células ganglionares sólo obtuvo correlación con la AV de bajo contraste en los diabéticos con retinopatía en ausencia de retinopatía, y su asociación con el resto de variables de OCT fue inconstante entre los distintos grupos.

En los ojos con EMCS, sólo encontramos significación estadística en la correlación entre los tests de AV de bajo contraste entre sí y entre la CFNR y el grosor de la capa de células ganglionares.

Ninguna correlación fuerte fue hallada entre los tests de función visual y los parámetros de OCT en ninguno de los grupos de estudio.

Grupo 1	ETDRS	Sloan 5%	Sloan 2,5%	Sloan 1,25%	Pelli-Robson	CFNR	Grosor macular	CGL
ETDRS	-	0,000 (0,608)	0,000 (0,696)	0,000 (0,633)	0,004 (-0,375)	0,007 (-0,352)	0,089	0,794
Sloan 5%	0,000 (0,642)	-	0,000 (0,876)	0,000 (0,893)	0,091	0,208	0,000 (-0,510)	0,251
Sloan 2,5%	0,000 (0,696)	0,000 (0,876)	-	0,000 (0,882)	0,103	0,040 (-0,270)	0,001 (-0,417)	0,333
Sloan 1,25%	0,000 (0,633)	0,000 (-0,893)	0,000 (0,882)	-	0,137	0,021 (-0,303)	0,000 (-0,546)	0,134
Pelli-Robson	0,004 (-0,375)	0,091	0,103	0,137	-	0,410	0,702	0,245
CFNR	0,007 (-0,352)	0,208	0,040 (-0,270)	0,021 (-0,303)	0,410	-	0,003 (0,387)	0,006 (0,358)
Grosor macular	0,089	0,000 (-0,510)	0,001 (-0,417)	0,000 (-0,546)	0,702	0,003 (0,387)	-	0,035 (0,278)
CGL	0,794	0,251	0,333	0,134	0,245	0,006 (0,358)	0,035 (0,278)	-

Grupo 2	ETDRS	Sloan 5%	Sloan 2,5%	Sloan 1,25%	Pelli-Robson	CFNR	Grosor macular	CGL
ETDRS	-	0,000 (0,627)	0,000 (0,576)	0,000 (0,399)	0,000 (-0,326)	0,004 (-0,205)	0,048 (-0,141)	0,356
Sloan 5%	0,000 (0,627)	-	0,000 (0,864)	0,000 (0,594)	0,000 (-0,396)	0,000 (-0,265)	0,466	0,614
Sloan 2,5%	0,000 (0,576)	0,000 (0,864)	-	0,000 (0,568)	0,000 (-0,409)	0,010 (-0,183)	0,303	0,753
Sloan 1,25%	0,000 (0,399)	0,000 (0,594)	0,000 (0,568)	-	0,004 (-0,204)	0,033 (-0,153)	0,609	0,573
Pelli-Robson	0,000 (-0,326)	0,000 (-0,396)	0,000 (-0,409)	0,004 (-0,204)	-	0,381	0,857	0,600
CFNR	0,004 (-0,205)	0,000 (-0,265)	0,010 (-0,183)	0,033 (-0,153)	0,381	-	0,026 (0,159)	0,163
Grosor macular	0,048 (-0,141)	0,466	0,303	0,609	0,857	0,026 (0,159)	-	0,698
CGL	0,356	0,614	0,753	0,573	0,600	0,163	0,698	-

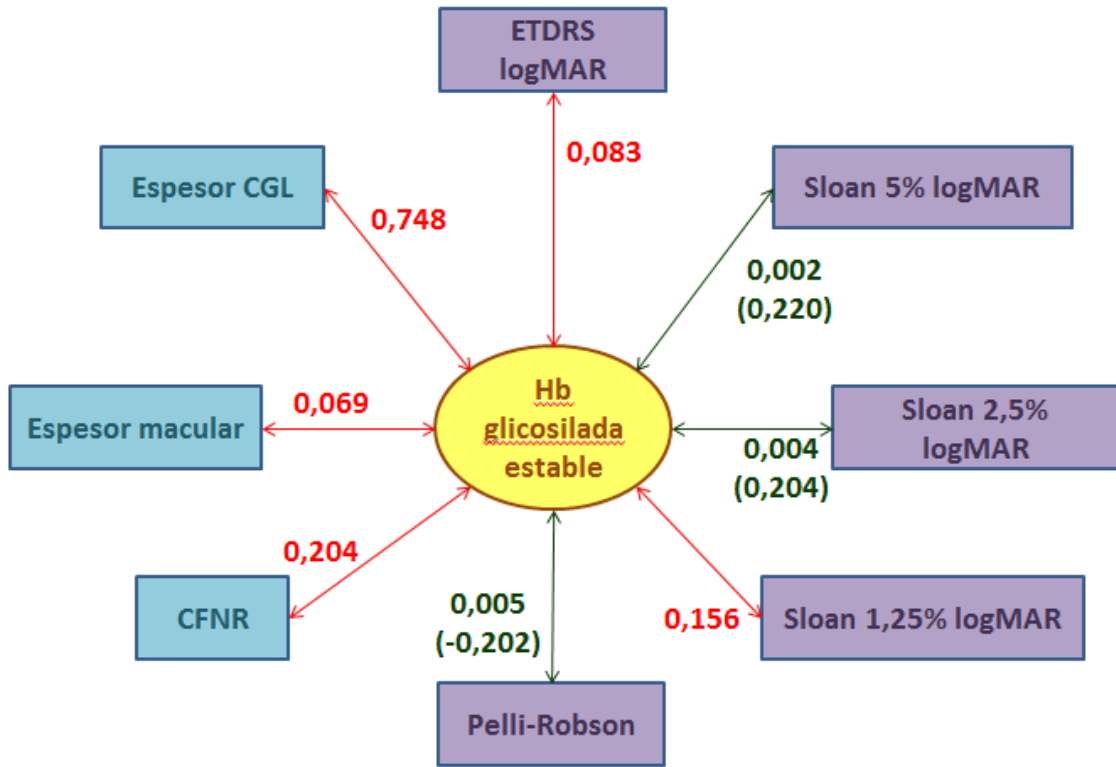
Grupo 3	ETDRS	Sloan 5%	Sloan 2,5%	Sloan 1,25%	Pelli-Robson	CFNR	Grosor macular	CGL
ETDRS	-	0,000 (0,711)	0,000 (0,654)	0,000 (0,694)	0,028 (-0,206)	0,060	0,542	0,195
Sloan 5%	0,000 (0,711)	-	0,000 (0,926)	0,000 (0,889)	0,000 (-0,367)	0,006 (-0,258)	0,541	0,042 (-0,192)
Sloan 2,5%	0,000 (0,654)	0,000 (0,926)	-	0,000 (0,847)	0,000 (-0,387)	0,026 (-0,209)	0,754	0,017 (-0,224)
Sloan 1,25%	0,000 (0,694)	0,000 (0,889)	0,000 (0,847)	-	0,002 (-0,287)	0,006 (-0,257)	0,813	0,012 (-0,237)
Pelli-Robson	0,028 (-0,206)	0,000 (-0,367)	0,000 (-0,387)	0,002 (-0,287)	-	0,380	0,202	0,596
CFNR	0,060	0,006 (-0,258)	0,026 (-0,209)	0,006 (-0,257)	0,380	-	0,946	0,000 (0,409)
Grosor macular	0,542	0,541	0,754	0,813	0,202	0,946	-	0,634
CGL	0,195	0,042 (-0,192)	0,017 (-0,224)	0,012 (-0,237)	0,596	0,000 (0,409)	0,634	-

Grupo 4	ETDRS	Sloan 5%	Sloan 2,5%	Sloan 1,25%	Pelli-Robson	CFNR	Grosor macular	CGL
ETDRS	-	0,073	0,090	0,359	0,168	0,422	0,593	0,492
Sloan 5%	0,073	-	0,000 (0,959)	0,009 (0,768)	0,529	0,728	0,091	0,538
Sloan 2,5%	0,090	0,000 (0,959)	-	0,009 (0,768)	0,480	0,759	0,068	0,624
Sloan 1,25%	0,359	0,009 (0,768)	0,009 (0,768)	-	0,954	0,857	0,317	0,670
Pelli-Robson	0,168	0,529	0,480	0,954	-	0,703	0,478	0,585
CFNR	0,422	0,728	0,759	0,857	0,703	-	0,757	0,010 (0,764)
Grosor macular	0,593	0,091	0,068	0,317	0,478	0,757	-	0,684
CGL	0,492	0,538	0,624	0,670	0,585	0,010 (0,764)	0,684	-

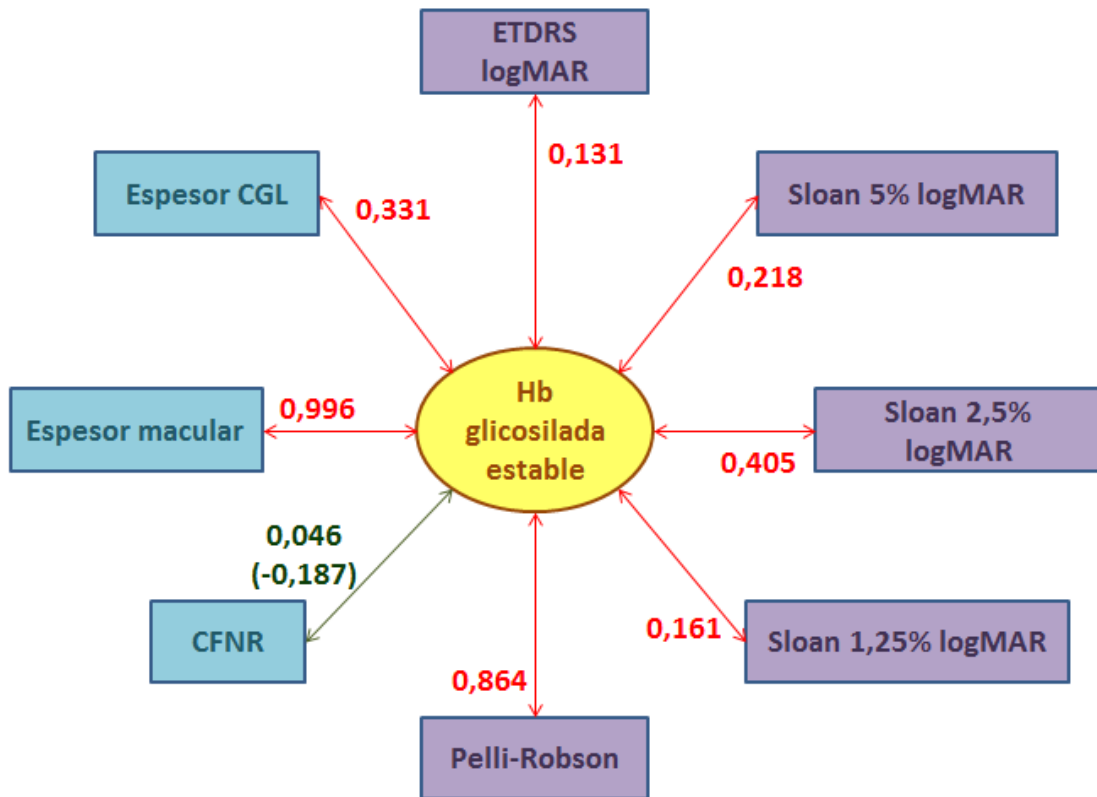
Tablas 13, 14, 15 y 16: correlación lineal entre las variables dependientes dos a dos en cada uno de los cuatro grupos de estudio, ajustada por edad. Siglas: CFNR: espesor de la CFNR; CGL: espesor de la capa de CGL. Las casillas en rojo expresan correlaciones no significativas. Las casillas verdes engloban las relaciones estadísticamente significativas; en ellas, el primer número expresa el nivel de significación o p y el número entre paréntesis, el coeficiente de Pearson. Además, entre las casillas verdes, las que llevan los números en negrita son aquellas correlaciones con coeficiente de Pearson mayor o igual a 0.7.

4.2.4.2. Correlación entre la hemoglobina glicosilada estable y variables dependientes

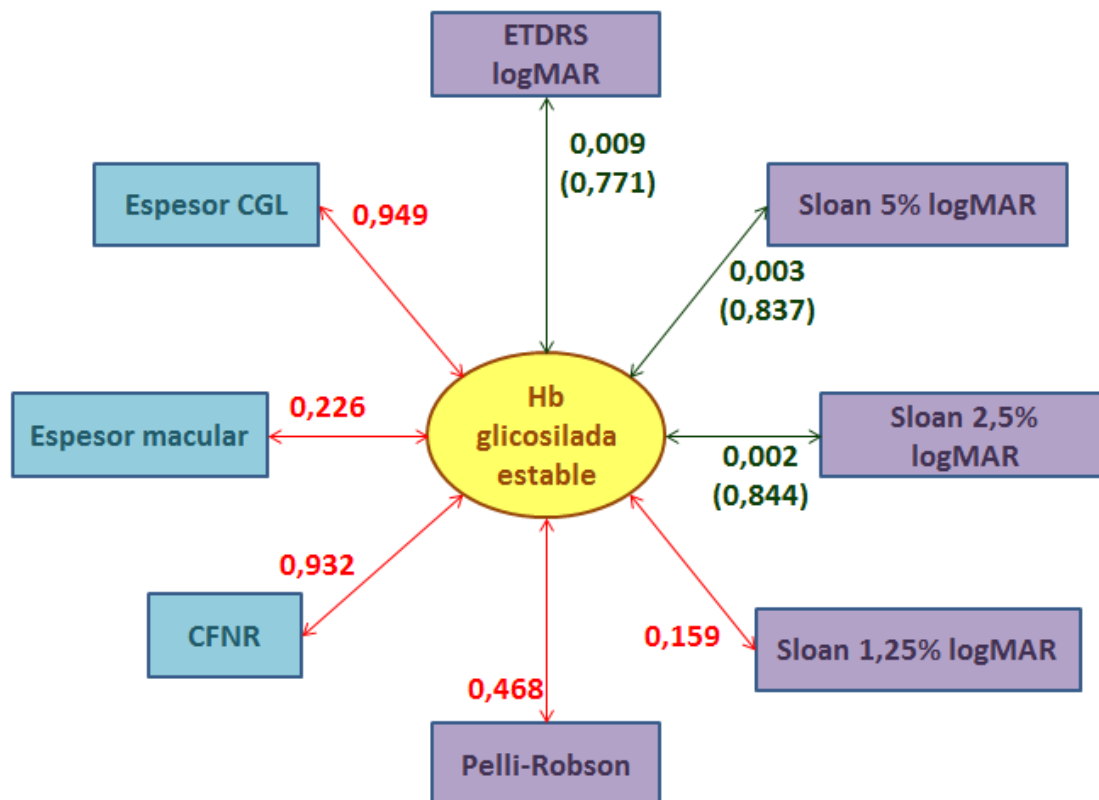
Sólo encontramos relación lineal fuerte (coeficiente de Pearson mayor o igual a 0.7) y estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la hemoglobina glicosilada estable y las variables dependientes ETDRS, Sloan 5% y Sloan 2.5% en el grupo de diabéticos con retinopatía y EMCS. Cierta correlación se demostró en diabéticos sin retinopatía con el Sloan 5 y 2.5% y con la sensibilidad al contraste y con la CFNR en los diabéticos sin retinopatía.



GRUPO 2



GRUPO 3

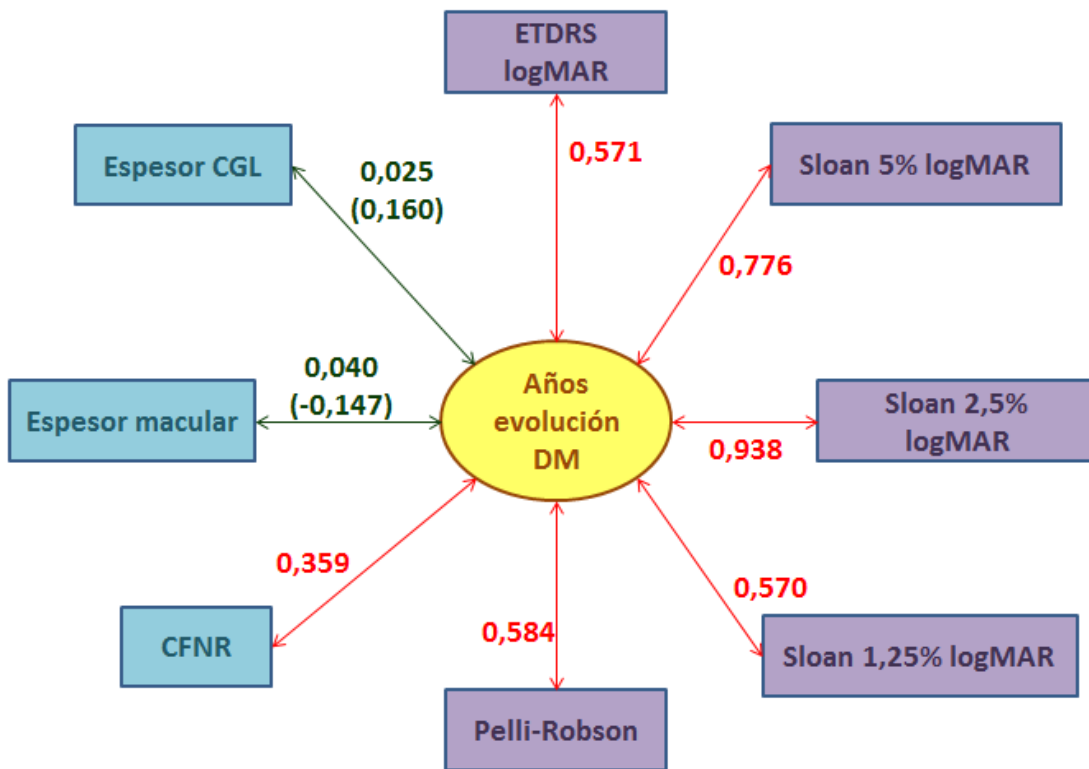


GRUPO 4

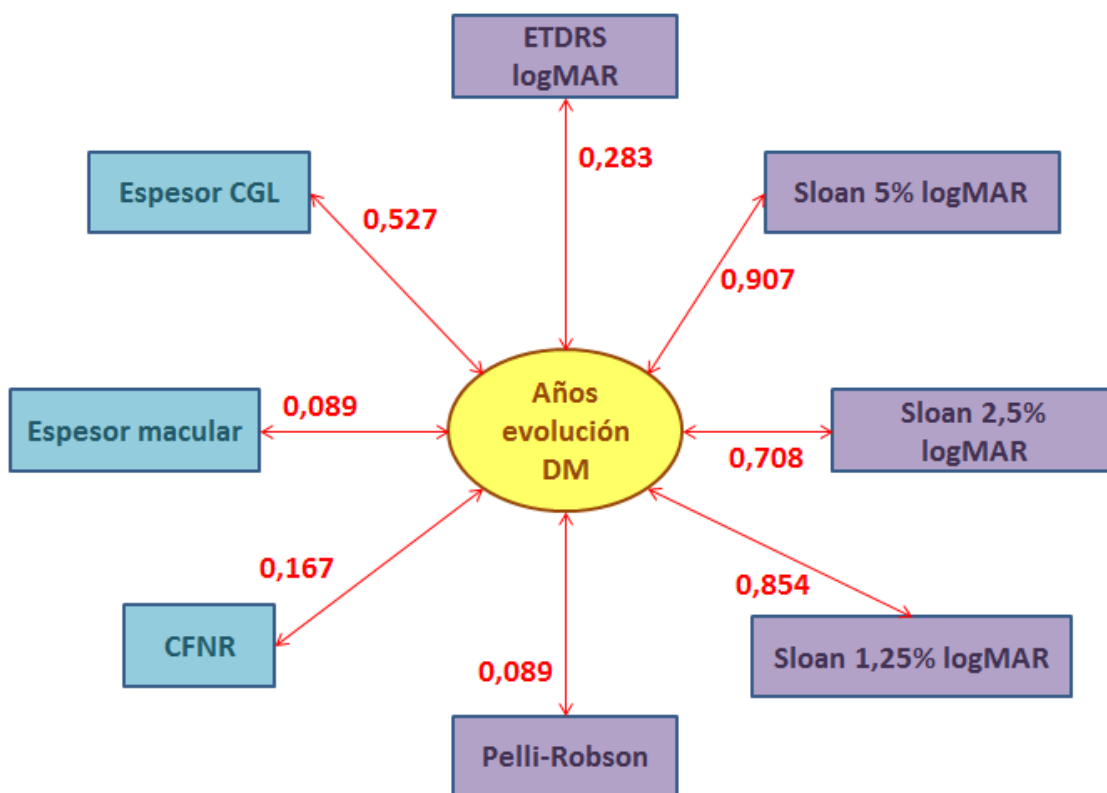
Diagramas 9, 10 y 11: correlaciones lineales entre la hemoglobina glicosilada estable y las variables dependientes en los grupos 2-3-4 (diabéticos sin y con retinopatía y con EMCS, respectivamente), ajustando por edad. Siglas: Hb: hemoglobina; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; CGL: capa de células ganglionares de la retina. Las flechas indican el sentido de la correlación; el número de arriba, la significación estadística; y el número entre paréntesis, el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Las flechas y los números en verde representan las correlaciones estadísticamente significativas; en rojo, las no significativas.

4.2.4.3. Correlación entre los años de evolución y las variables dependientes

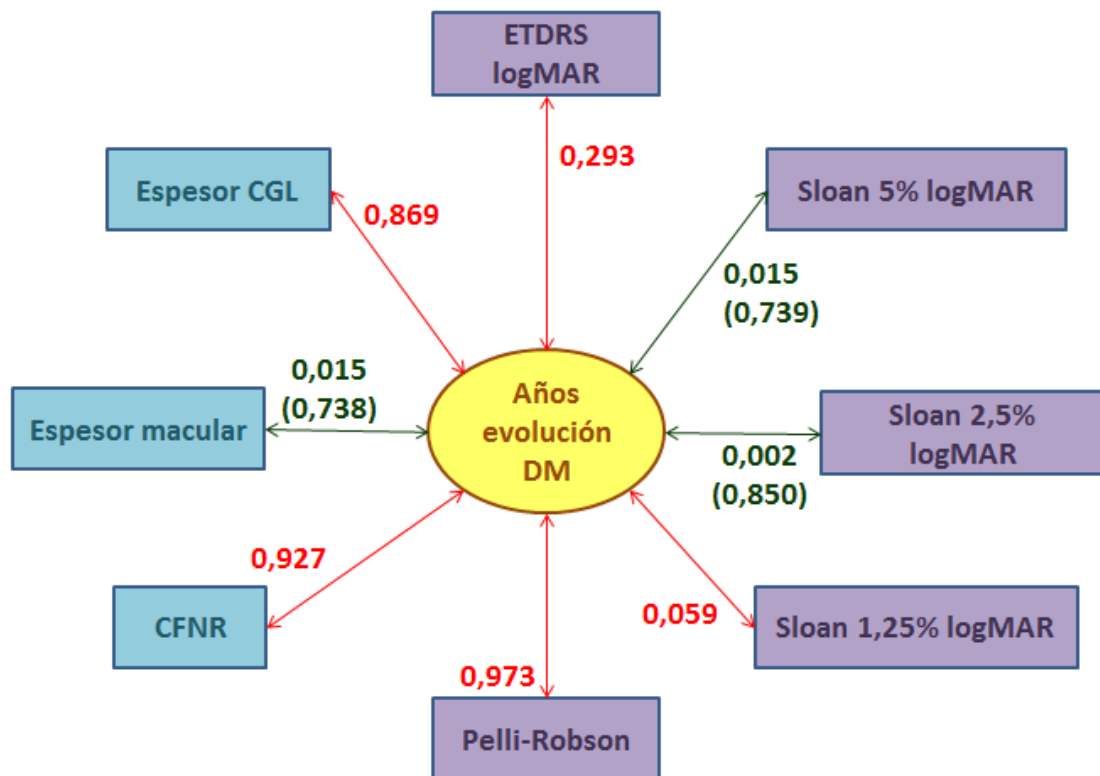
Hemos hallado una correlación lineal fuerte estadísticamente significativa, en presencia de EMCS, entre los años de evolución de la diabetes y el espesor macular y los tests de Sloan 5 y 2.5%. En los diabéticos sin retinopatía, sólo encontramos correlación de la duración de la enfermedad con los espesores de células ganglionares y macular.



GRUPO 2



GRUPO 3



GRUPO 4

Diagramas 12, 13 y 14: correlaciones lineales entre los años de evolución de la DM y las variables dependientes en los grupos 2-3-4 (diabéticos sin y con retinopatía y con EMCS, respectivamente), ajustando por edad. Siglas: DM: diabetes mellitus; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; CGL: capa de células ganglionares. Las flechas indican el sentido de la correlación; el número de arriba, la significación estadística; y el número entre paréntesis, el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Las flechas y los números en verde representan las correlaciones estadísticamente significativas; en rojo, las no significativas.

4.2.4.4. Correlación entre el grado de la retinopatía diabética y las variables dependientes en pacientes diabéticos

Estudiamos la influencia que la severidad de la afectación retiniana por la diabetes podría ejercer sobre las variables dependientes de nuestro trabajo, obteniendo correlaciones estadísticamente significativas con todas ellas en los pacientes diabéticos, salvo con el grosor de la capa de células ganglionares. No obstante, ninguna de estas correlaciones fue fuerte. Estos resultados se exponen en el diagrama nº 15.

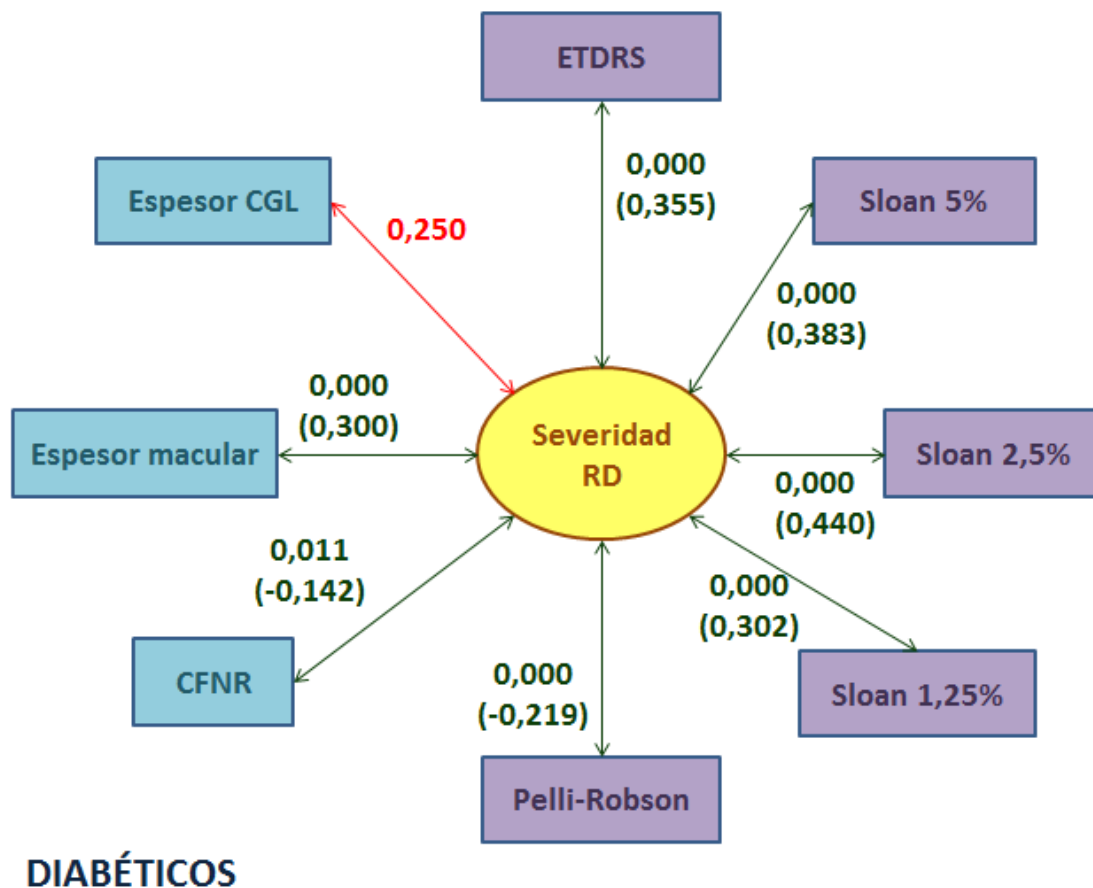


Diagrama 15: correlaciones lineales entre la severidad de la retinopatía diabética y las variables dependientes en pacientes diabéticos, ajustando por edad. Siglas: RD: retinopatía diabética; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; CGL: capa de células ganglionares. Las flechas indican el sentido de la correlación; el número de arriba, la significación estadística; y el número entre paréntesis, el coeficiente de correlación

lineal de Pearson. Las flechas y los números en verde representan las correlaciones estadísticamente significativas; en rojo, las no significativas.







5. DISCUSIÓN



En nuestra tesis, hemos obtenido que al comparar a los pacientes no diabéticos de los diabéticos sin retinopatía, ningún test de función visual (ETDRS, Sloan 5-2.5-1.25%, Pelli-Robson) ni parámetro de OCT (grosor de la CFNR, macular o de la capa de CGG) es capaz de discriminar entre ambos. No ocurre así en la comparación entre los pacientes no diabéticos y los diabéticos con distintos grados de retinopatía, con o sin EMCS, donde todas las variables de función visual son discriminatorias. Así, en relación con los tests de función visual, nuestros resultados muestran que a los pacientes diabéticos con y sin retinopatía y sin EMCS sólo los podrían discriminar los tests de más alto contraste, como el ETDRS y el Sloan 5 y 2.5%. Por otra parte, hemos encontrado que el grosor de la CFNR está significativamente disminuida en diabéticos con retinopatía frente a la ausencia de retinopatía, aunque ninguno de ellos presentó diferencias con el grupo control, por lo que nuestros resultados apoyarían la retinopatía como factor para el desarrollo de neuropatía significativa. Este hallazgo iría a favor de la teoría vascular, es decir, los cambios microvasculares precederían a la neurodegeneración axonal retiniana.

La puntuación logMAR del ETDRS disminuyó de forma progresiva desde el grupo control hacia los pacientes diabéticos sin y con retinopatía y con EMCS, que obtuvieron la menor puntuación (medias de -0.056, -0.041, -0.005 y 0.331 en los cuatro grupos, respectivamente), aunque la diferencia entre el grupo control y los diabéticos sin retinopatía no fue estadísticamente significativa. Además, esta disminución de la AV de alto contraste fue proporcional al descenso de la AV de bajo contraste en los grupos control y de diabéticos con o sin retinopatía. Plainis *et al.* también encontraron una disminución significativa de la AV en diabéticos con retinopatía diabética respecto a

pacientes sanos (186). Esta disminución de AV, adicionalmente, se correlacionó en nuestro estudio con la presencia y la severidad de la retinopatía en los pacientes diabéticos, expresando el deterioro funcional visual asociado a los cambios microvasculares de la retina.

Al margen de la alteración microvascular, exploramos asimismo la relación entre la AV y las capas internas de la retina para buscar una posible correlación con las estructuras neuronales retinianas. Nuestros resultados encontraron que la AV se correlacionaba en pacientes diabéticos con el grosor de la CFNR y con el espesor macular, pero no con el de la capa de células ganglionares. En el estudio de Hussain *et al.* también fue evidente una correlación positiva entre el espesor macular y la AV en pacientes diabéticos (170). Adicionalmente, en nuestra tesis, al estratificar por subgrupos, la significación se mantuvo en la correlación de AV de alto contraste con la CFNR en los controles y diabéticos sin retinopatía y con el grosor macular en este último grupo [la correlación AV-grosor macular en los pacientes diabéticos sin retinopatía estuvo muy cerca de la significación estadística]. Estos hallazgos nos obligaron a sospechar:

- Por un lado, la función no está invariable e imprescindiblemente relacionada con la estructura. La OCT expresa los grosores de las distintas capas mediante sus softwares de segmentación retiniana, pero no mide su funcionalidad. El hecho de que el espesor de la capa de células ganglionares no disminuya linealmente con el deterioro de la AV podría indicar que aunque una parte de estas células neuronales sufra apoptosis, las restantes, que componen el espesor remanente de dicha capa, pueden tener alterada su función y ello

traducirse en una disminuida capacidad de distinción de los objetos de alto contraste.

- Por otro, al haber una correlación entre AV y CFNR pero no entre AV y capa de células ganglionares, pero existiendo una conocida alteración morfológica y/o funcional en ambas capas en la diabetes, queda patente que ambas capas pueden alterarse de maneras distintas, modificándose sus grosores en distintos grados por el insulto metabólico o afectándose cada una en grados distintos por la fuga de líquido debido a la hiperpermeabilidad vascular.
- Al entrar en juego la presencia de retinopatía, se pierde toda correlación entre los grosores macular total y de capas internas retinianas y la AV de alto contraste, por lo que la retinopatía diabética podría explicar en parte la disociación entre la funcionalidad visual y la estructura retiniana.

La hemoglobina glicosilada y la duración de la diabetes no estuvieron correlacionadas en nuestro trabajo con la AV de alto contraste en pacientes diabéticos sin EMCS. Tampoco hubo correlación entre los años de evolución de la enfermedad y la AV de bajo contraste o la sensibilidad al contraste, aunque se encontró cierta correlación positiva entre la hemoglobina glicosilada y los tests de Sloan 5 y 2.5% y el Pelli-Robson en diabéticos sin retinopatía. El mal control metabólico, de esta forma, podría perturbar más gravemente en diabéticos los bajos contrastes que los altos, independientes del estado glucémico medido por la hemoglobina glicosilada en nuestra tesis, antes de la aparición de la retinopatía. Además, probablemente no existe una asociación obvia entre el efecto de la exposición crónica a la hiperglucemia y la alteración funcional observada en la vía visual, sobre la cual otros factores pueden

jugar un papel más importante. Sinclair *et al.* sí observaron una correlación entre la AV de alto contraste y la duración de la diabetes, pero no con el valor de la hemoglobina glicosilada (187). Liska *et al.* concluyeron una correlación entre la duración de la enfermedad y la sensibilidad al contraste sólo a frecuencias espaciales medias (154). La relación entre la sensibilidad al contraste y la hemoglobina glicosilada ha sido más ampliamente investigada pero con resultados inconsistentes, algunos a favor de la correlación (50, 151, 157, 162) y otros en contra (154, 178, 188).

En relación con los tests visuales de más bajos contrastes, hemos encontrado asimismo un decremento progresivo de la agudeza visual de bajo contraste (Sloan 5-2.5-1.25%) y de la sensibilidad al contraste (Pelli-Robson) desde el grupo control (grupo 1) hasta el grupo de diabéticos con EMCS (grupo 4), así como en los diabéticos sin y con retinopatía (grupos 2 y 3, respectivamente). Esta disminución de la sensibilidad al contraste en pacientes diabéticos es bien conocida y está en consonancia con los estudios previos de Bangstad *et al.*, Di Leo *et al.*, Dosso *et al.*, Ewing *et al.*, Harris *et al.*, Krasny *et al.* y Verrotti *et al.* (50, 155-157, 178, 189, 190). Sukha *et al.* describieron una disfunción visual de los diabéticos con retinopatía frente a aquellos sin retinopatía en el test de agudeza visual de bajo contraste Sloan 2.5% (160). Gartaganis *et al.* observaron una pérdida significativa de sensibilidad al contraste incluso en sujetos con tolerancia a la glucosa basal alterada frente a sujetos normales (191). Sin embargo, en ninguna de las variables citadas hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes control y los diabéticos sin retinopatía, por lo que nuestros resultados concordarían con la idea de que son los cambios retinianos microvasculares propios de la retinopatía diabética, y no la

hiperglucemia diabética en sí exclusivamente, los que darían origen a las pérdidas de función visual medidas mediante la sensibilidad al contraste y/o la agudeza visual. De Marco *et al.* tampoco obtuvieron una diferencia significativa entre la sensibilidad al contraste de diabéticos sin retinopatía y no diabéticos (192). Regan y Neima describieron una pérdida de sensibilidad al contraste sólo en diabéticos con retinopatía respecto a los controles (40). Por el contrario, Sokol *et al.* examinaron diabéticos tipo 2 sin EMCS y observaron que la disminución de la sensibilidad al contraste acaecía en diabéticos con y sin retinopatía respecto a controles sanos (193). Estos resultados fueron similares a los obtenidos por Di Leo *et al.* pero en pacientes diabéticos tipo 1 (50) y otros trabajos similares (152, 178). En estos estudios, la explicación radicaría en el daño neuronal a nivel de los fotorreceptores y/o células ganglionares o en la vía visual no relacionado con microangiopatía diabética de la retina clínicamente detectable.

Tampoco obtuvimos diferencias significativas entre diabéticos sin y con retinopatía (ambos sin EMCS) en las variables Sloan 1.25% y Pelli-Robson, lo que implica que la sensibilidad al contraste está alterada en la diabetes pero no se afecta por el desarrollo de cambios microvasculares retinianos, en consonancia con estudios previos (162). Son, pues, los tests de función visual de más alto contraste (ETDRS (100%) y Sloan 5 y 2.5%) los realmente discriminatorios entre la presencia o ausencia de retinopatía en diabéticos. Este hallazgo podría deberse a una afectación desigual de las células ganglionares retinianas por los cambios microvasculares de la retinopatía diabética. Las células parvocelulares son las que canalizan la información visual de alto contraste y podrían verse más alteradas que las del camino magnocelular, más

sensibles al bajo contraste. Gualtieri *et al.* describieron una alteración de la sensibilidad al contraste en diabéticos con y sin retinopatía respecto a los controles sanos (a favor de la neurodegeneración previa a la retinopatía), concluyendo que ambas vías (magno y parvocelular) son disfuncionales en la diabetes, pero no estudiaron la agudeza visual de alto y bajo contraste por separado (194).

La severidad de la retinopatía se correlacionó significativamente con la pérdida de la sensibilidad al contraste en pacientes diabéticos en nuestro estudio, en consonancia con los resultados de investigaciones previas (150, 153, 156, 195). Price *et al.* describieron también una correlación entre la severidad de la retinopatía y la disminución de la agudeza visual (196).

En nuestra tesis, hemos encontrado cierta correlación positiva significativa entre la sensibilidad al contraste y la agudeza visual de alto contraste en los grupos control ($r = -0.375$) y diabéticos con ($r = -0.326$) y sin retinopatía ($r = -0.206$) [el coeficiente de correlación lineal de Pearson es negativo porque la unidad en que se expresa la agudeza visual de alto contraste es logarítmica], resultado concordante con el estudio de Misra *et al.*, donde se observó una correlación significativa entre la agudeza visual de alto contraste logMAR y la sensibilidad al contraste en los pacientes diabéticos sin y con retinopatía diabética no proliferativa (162). Por su parte, otros autores no obtuvieron dicha correlación (150, 160, 197). Sin embargo, dichas correlaciones, pese a ser estadísticamente significativas, no son fuertes (coeficiente de Pearson < 0.7), lo que indica que ambas variables tienden levemente a aumentar o disminuir juntas, pero que pueden darse alteraciones de la sensibilidad al contraste

con mínima (pero existente) repercusión en la agudeza visual de alto contraste. Katz *et al.* obtuvieron un descenso de la sensibilidad al contraste mesópica en diabéticos tipo 2 sin retinopatía respecto a los controles en presencia de AV conservada (159). Arend *et al.* hallaron una sensibilidad al contraste anormal en diabéticos sin EMCS con agudeza visual mayor o igual a 20/25 (150). En el estudio de Hyvarinen, Laurinen y Rovamo, los pacientes con grado incipiente de retinopatía mostraron un descenso de la sensibilidad al contraste a pesar de tener agudeza visual igual o superior a la unidad (151). En los estudios llevados a cabo por Stavrou *et al.* y por Ismail y Whitaker, la agudeza visual no pudo discriminar la presencia de retinopatía entre los diabéticos o diferenciar a los diabéticos con o sin retinopatía del grupo control, mientras que la sensibilidad al contraste sí supuso una diferencia significativa (152, 161). Sokol *et al.* contrastaron una disociación entre la agudeza visual y la sensibilidad al contraste en pacientes diabéticos tipo 1 y 2 sin retinopatía o con retinopatía incipiente (193). Esto demuestra la importancia de la valoración de la sensibilidad al contraste en el estudio de la función visual de los pacientes diabéticos, como una dimensión infravalorada pero esencial y no necesariamente proporcional a la medida de la agudeza visual.

En nuestro trabajo, junto con la disminución de la sensibilidad al contraste a lo largo de nuestros cuatro grupos de estudio (controles, diabéticos sin y con retinopatía y con EMCS) no se obtuvo un incremento o descenso lineal asociado estadísticamente significativo de los grosores macular o de las capas de células ganglionares o de fibras nerviosas de la retina en ninguno de los subgrupos. Hasta nuestro conocimiento, se trata del primer estudio que explora la correlación de la sensibilidad al contraste medida con la lámina de Pelli-Robson y los grosores retinianos objetivados mediante

OCT. La sensibilidad al contraste es un aspecto de la función visual canalizado por las células ganglionares de la retina hasta centros superiores encargados del procesamiento de la información. La ausencia de correlación entre los grosores macular total o de las capas internas de la retina y la sensibilidad al contraste nos obliga a sospechar que podrían ser otras características de las neuronas retinianas diferentes del espesor de la capa que conforman las que se ven afectadas por la diabetes y/o la retinopatía diabética, pues su disfunción en esta enfermedad está claramente demostrada funcional e histopatológicamente. Adicionalmente, las células de sostén de Müller cruzan de forma vertical todas las capas de la retina, lo que incluye la capa de células ganglionares. Se ha demostrado que este tipo celular también experimenta cambios y degeneración durante el proceso mórbido de la diabetes. Dado que la OCT segmenta las capas de la retina pero no es capaz de distinguir entre las células que componen cada una de ellas porque no es una técnica histológica, podrían darse alteraciones en su estructura que influyeran en el grosor de la capa de células ganglionares, enmascarando la posible y por otra parte lógica correlación que pudiera existir entre la sensibilidad al contraste y las células ganglionares de la retina estrictamente. Van Dijk *et al.* analizaron la asociación de la función visual medida por la perimetría Rarebit y el grosor de la capa de células ganglionares en diabéticos tipo 1 con incipiente o ausente retinopatía diabética. Estos autores afirmaron que existe una pérdida de la función visual macular con su correspondiente adelgazamiento de la capa de células ganglionares de la retina en el área macular pericentral (144). Verma *et al.* describieron una correlación positiva estadísticamente significativa entre el grosor foveal y la sensibilidad retiniana media medida con microperimetría en diabéticos sin

retinopatía (126). Chihara *et al.* no pudieron encontrar relación entre la agudeza visual y la disminución del grosor de la CFNR en diabéticos (120).

Las células ganglionares transmiten la información visual a través de sus axones, que conforman la novena capa de la retina y se unen para finalmente formar el nervio óptico (axones desmielinizados). Así, teóricamente existiría una relación entre las células ganglionares de la retina y la CFNR, pues serían el soma y el axón de un mismo tipo celular. En el presente estudio, hemos obtenido una correlación positiva estadísticamente significativa entre la CFNR y la capa de células ganglionares tanto en pacientes diabéticos ($r = 0.138$) como en el grupo control ($r = 0.358$), que fue más fuerte en este último. El incremento de la apoptosis de elementos neurogliales en la retina podría provocar la pérdida precoz de grosor de la CFNR asociada a la diabetes. van Dijk *et al.* obtuvieron la misma correspondencia entre ambas variables en uno de sus estudios (112). Sin embargo, al separar los pacientes diabéticos por la presencia de retinopatía y de EMCS, en los diabéticos sin retinopatía (grupo 2) nosotros no obtuvimos correlación estadísticamente significativa entre ambas estructuras. Tampoco Chhablani *et al.* encontraron esta correlación en diabéticos tipo 2 (198). Vujosevic *et al.* describieron un adelgazamiento de la CFNR sin la disminución acompañante de las capa de células ganglionares (122). Esto probablemente se deba a que los somas de las células ganglionares y sus axones pueden exhibir diferentes respuestas temporales a los estímulos nocivos (diabetes y retinopatía diabética) debido a sus asimétricos requerimientos metabólicos, por lo que la afectación con la progresión de la enfermedad y la aparición de la retinopatía podría ser desigual entre ambas estructuras (199, 200).

Sea cual fuere la parte de las células ganglionares que se afecte de forma más precoz, parece que existe una disminución del grosor de la capa de células ganglionares (143, 145, 147) y de CFNR (147, 201) a consecuencia de los trastornos metabólicos que origina la diabetes y/o por el advenimiento de la retinopatía diabética comúnmente asociada. Nuestros resultados muestran una disminución del grosor de la capa de células ganglionares progresiva, pero no estadísticamente significativa, en los pacientes diabéticos desde aquellos sin retinopatía hasta los que presentan retinopatía y, finalmente, aquellos con EMCS. Tampoco fue significativa esta reducción de grosor respecto al grupo control ni cuando comparamos al grupo global de diabéticos sin estratificar por la presencia de retinopatía o EMCS. El estudio de Chhablani *et al.* determinó de forma similar una ausencia de diferencia estadísticamente significativa del grosor de la capa de células ganglionares y la CFNR entre los mismos subgrupos de pacientes diabéticos (198). Adicionalmente, tampoco encontramos una reducción significativa de la CFNR entre el grupo control y los diabéticos sin estratificar, similar a estudios previos (139, 141, 202). Demir *et al.* sí obtuvieron una disminución del grosor de la capa de células ganglionares y de la CFNR en diabéticos tipo 2 frente a controles pero sus resultados tampoco fueron estadísticamente significativos (146). Probablemente la falta de significación estadística en este punto se deba a la alta dispersión de la variable expresada mediante el elevado valor del error estándar de la media en cada uno de los grupos de estudio. Sin embargo, de forma paradójica, la media del grosor de células ganglionares, y también de la capa de CFNR, fue mayor en el grupo de diabéticos sin retinopatía que en el grupo control, volviendo a disminuir incluso por debajo del valor del grupo control en los diabéticos con retinopatía. Esto podría explicarse por la presencia de ciertos cambios morfológicos preapoptóticos en

ambas capas, como una fase inicial de la apoptosis de estas células, que junto con las alteraciones del flujo axonal retrógrado y la hiperpermeabilidad capilar propia de la diabetes, podrían incrementar el grosor de estas capas por un edema retiniano inicial subclínico en el estadio prerretinopático de la enfermedad. Araszkievicz *et al.* también obtuvieron un incremento del grosor macular a expensas de la capa de células ganglionares y la CFNR en diabéticos tipo 1 sin retinopatía respecto a los controles, con un adelgazamiento de las mismas en los diabéticos con retinopatía comparado con el grupo sin retinopatía (203). Por el contrario, Takahashi *et al.* observaron que la CFNR de pacientes con diabetes es más delgada comparada con los controles y sugirieron que un aumento de la frecuencia de apoptosis en la diabetes temprana podría explicar el hallazgo (140).

Por otra parte, nuestros resultados mostraron un descenso de la CFNR significativo únicamente al comparar los pacientes diabéticos sin y con retinopatía (grupos 2 y 3), pero no respecto al grupo control. Esto nos indicaría la influencia negativa de la aparición de retinopatía en diabéticos sobre el grosor de la CFNR, siendo la microangiopatía la responsable de la alteración de dicha estructura neural de la retina. Tal resultado es consistente con el de van Dijk *et al.*, quienes describieron un adelgazamiento de la CFNR en sujetos con signos aparentes de daño microvascular pero no en aquellos diabéticos sin retinopatía (112-114), pero contrario con el de Takis *et al.*, quienes no obtuvieron diferencias significativas entre diabéticos con y sin retinopatía en el valor del grosor de la CFNR (124). Además, Cabrera *et al.* observaron una reducción significativa de la capa de células ganglionares y de la CFNR en diabéticos con retinopatía leve respecto a aquellos sin retinopatía (204). Un estudio

llevado a cabo empleando un escáner de la retina por polarimetría láser reveló una disminución del grosor de la CFNR con el desarrollo de la retinopatía diabética (142). Opuestos a los resultados de nuestro estudio, no son pocas las investigaciones que intentan explicar que la disminución del grosor neuronal retiniano podría contribuir a la patogénesis de la alteración microangiopática retiniana, encontrando alteraciones de ambas capas, con la consiguiente disfunción neural (205), incluso en diabéticos sin retinopatía respecto a pacientes sanos (92, 105, 116, 120, 121, 123, 124, 126, 137, 138, 141, 142, 185, 198, 206). De todas formas, no es fácil dilucidar cuál de los cambios tiene lugar previamente, pues si bien la apoptosis neuronal puede preceder a la patología microvascular retiniana, tampoco se podría excluir la posibilidad de que una alteración vascular sutil pero clínicamente indetectable pudiera existir antes o de forma concurrente con el adelgazamiento del complejo células ganglionares-CFNR.

En el presente estudio hemos obtenido una correlación negativa estadísticamente significativa de la severidad de la retinopatía diabética con el grosor de la CFNR, no así con el de la capa de células ganglionares. Sin embargo, la media de ambas variables fue descendente con progresivos grados de retinopatía diabética salvo aquellos pacientes con estadio grave, que presentaron mayor grosor de la capa de células ganglionares que en formas más leves de la enfermedad, posiblemente debido a la presencia de edema macular (que ocurrió predominantemente en la retinopatía severa). La pérdida de las células ganglionares es, por tanto, progresiva con subsecuentes formas severas de la enfermedad, dando idea de que la retinopatía diabética y la neurodegeneración se desarrollan lentamente y constituyen complicaciones tardías de la diabetes, sugiriendo que ambos están estrechamente

relacionados. Una vez establecido, cada proceso probablemente contribuye la progresión del otro. Por ello, la apoptosis neuronal podría ser una diana importante para nuevas intervenciones terapéuticas encaminadas a la prevención de ambas morbilidades. Consistente con nuestros resultados, esta correlación entre la severidad de la retinopatía diabética y el grosor de las capas retinianas internas ha sido investigada en algunos trabajos con conclusiones similares (120, 121, 137-142). En uno de ellos se llevó a cabo un análisis multivariante con otros factores llegando a la conclusión de que el grado de retinopatía diabética era la principal variable explicatoria del descenso de los grosores de ambas capas (113). Contrario a lo expuesto, otros autores no hallaron tal correlación significativa en sus trabajos (146, 147, 149).

En nuestro trabajo, hemos observado un incremento del grosor foveal total en pacientes diabéticos sin y con retinopatía y con EMCS (incremento progresivo) respecto a controles sanos, pero no estadísticamente significativo entre los tres primeros grupos. Este aumento del grosor macular en diabéticos es secundario al acúmulo intersticial intrarretiniano de fluido por la extravasación crónica debido a hiperpermeabilidad capilar que acompaña a la diabetes, incluso en ausencia de edema macular franco o EMCS. Gella *et al.* describieron un engrosamiento macular en diabéticos con retinopatía frente a sin retinopatía, además correlacionado con el grado de la retinopatía diabética (149). Lattanzio *et al.* hallaron un espesor macular mayor en diabéticos sin EMCS frente a controles (118). El incremento del espesor macular en pacientes diabéticos versus controles fue descrito también en los trabajos de Sugimoto *et al.*, Fritsche *et al.*, y Kashani *et al.* (141, 207, 208). Schaudig *et al.* encontraron que

los ojos con retinopatía diabética mostraban grosores maculares mayores que los controles; no así cuando el paciente diabético no tenía retinopatía (209). Sin embargo, otros trabajos ofrecieron resultados inconsistentes con los de nuestra tesis. Massin *et al.*, Sng *et al.*, Bressler *et al.*, Kashani *et al.*, Asefzadeh *et al.* y Pires *et al.* no observaron diferencias significativas en el grosor macular en ojos de diabéticos con o sin retinopatía respecto a los controles (208, 210-214). Biallosterki *et al.* incluso obtuvieron un grosor macular menor en aquellos diabéticos con retinopatía incipiente comparado con controles, hipotetizando que ello se debía a la pérdida neuronal en los estadios precoces de la retinopatía diabética (206). Oshitari *et al.* examinaron la diabetes sin retinopatía llegando a la conclusión de que estos pacientes tienen un espesor macular hasta 15 micras más delgado que en los controles (137). Otros trabajos también publicaron menores espesores maculares en diabéticos que en los controles (126, 185, 215, 216). Tal inconsistencia puede deberse, entre otros factores, a la falta de ajuste de los cálculos por factores como la edad, el género, la etnia o el error refractivo, pudiendo actuar como confusores.

El grado de retinopatía diabética también mostró relación significativa positiva con el espesor foveal en nuestro trabajo, congruente con el incremento de la fuga capilar conforme la retinopatía diabética avanza. Dicha correlación fue similar a la obtenida en los trabajos de Lim *et al.*, Pires *et al.*, Sng *et al.* y Browning *et al.* (212, 216-218). Sánchez-Tocino *et al.* demostraron que los ojos diabéticos tenían grosores foveales que aumentaban con la severidad de la retinopatía y con la propia presencia de la diabetes pero las diferencias entre los distintos grupos de diabéticos no alcanzaron la significación estadística (219). Shimura *et al.* observaron que el espesor

foveal era mayor en ojos con retinopatía severa no proliferativa o proliferativa precoz que en ojos de pacientes no diabéticos (220).

La duración de la diabetes no se asoció de forma significativa con el adelgazamiento de la capa de células ganglionares ni de la CFNR, a excepción de una muy débil correlación estadísticamente (pero no clínicamente) significativa positiva con el grosor de la capa de células ganglionares en el grupo de diabéticos sin retinopatía ($r = 0.160$). Una posible explicación es que en los diabéticos tipo 2 -el 63.8% de todos los pacientes diabéticos de nuestra muestra-, el metabolismo de la glucosa puede verse alterado años antes del diagnóstico. La duración de la enfermedad es, por tanto, incierta y la evaluación de una posible correlación entre el adelgazamiento de las capas internas de la retina y la duración de la diabetes se volvería menos precisa. En el análisis multivariante realizado en el trabajo de Takis *et al.*, la duración de la diabetes fue factor significativamente asociado al adelgazamiento de ambas capas en pacientes diabéticos (124); lo mismo ocurrió en el análisis bivariante del estudio de Salvi *et al.* (147). Chhablani *et al.* y Srinivasan *et al.* tampoco observaron tal correlación (148, 198). En contraposición, van Dijk *et al.* obtuvo una asociación significativa con la disminución de grosor de la capa de células ganglionares (112), al igual que Asefzadeh *et al.* con el grosor de la CFNR en diabéticos tipo 2 (185) y Biallostowski *et al.* en los diabéticos tipo 1 (206). Araszkievicz *et al.* hallaron una disminución de grosor únicamente del sector nasal de la CFNR en relación con la duración de la enfermedad en pacientes diabéticos (203).

El desarrollo y la severidad de las lesiones vasculares de la retinopatía diabética se han asociado intensamente con el control glucémico. Debido a la unidad neurovascular retiniana como elemento punible por la diabetes, es de interés explorar la posible repercusión que el control metabólico puede tener sobre las células nerviosas retinianas encargadas de la función visual. No hemos obtenido significación estadística en la correlación entre la hemoglobina glicosilada y el adelgazamiento de las capas internas de la retina en los pacientes diabéticos de nuestra muestra estratificando por subgrupos (sin y con retinopatía y con EMCS); sólo en los pacientes diabéticos con retinopatía obtuvimos correlación entre la disminución de la CFNR y la hemoglobina glicosilada, probablemente porque los axones de las células ganglionares sean más sensibles al insulto metabólico y hemodinámico de la diabetes y los efectos nocivos de la hiperglucemia sobre la retina que los somas neuronales. Es posible asimismo que la hemoglobina glicosilada refleje sólo los valores medios de la glucemia de los últimos 3 meses sin mostrar sus fluctuaciones, por lo que no constituye el perfecto determinante de un buen control metabólico. Diversos grupos han estudiado la controvertida influencia de la hemoglobina glicosilada sobre las capas internas de la retina, obteniendo tanto correlaciones significativas (142, 179, 180, 221) como ausencia de correlación (120, 123, 147, 148, 203).

El grosor macular sólo fue afectado por la duración de la diabetes de forma significativa y con una fuerte correlación en nuestro grupo de diabéticos con EMCS, lo cual es concordante con el incremento de la incidencia de EMCS conforme aumentan los años de evolución de la enfermedad. Los resultados de otros investigadores son bastante dispares a este respecto, no encontrando correlación (212) o incluso una

correlación negativa entre ambas variables (185). Por otra parte, y en consonancia con el párrafo anterior, la hemoglobina glicosilada no obtuvo correlación significativa con el grosor macular en ninguno de los grupos de nuestro estudio, consistente con los estudios llevados a cabo por Asefzadeh *et al.* y Sng *et al.* (185, 212) , lo que podría deberse a la confusión por la severidad de la retinopatía diabética, factor por el cual no se ajustaron estos trabajos. Contrario a nuestras conclusiones, Verma *et al.*, Moon *et al.* y Yeung *et al.* sí encontraron dicha asociación significativa (126, 181, 182).

Edema macular diabético

El edema macular diabético (EMD) es la complicación ocular de la diabetes que más compromete la función visual. El proceso patológico de la formación del EMD tiene varios componentes principales: el evento primario es la perversión de la barrera hematorretiniana (en parte por un aumento del factor de crecimiento vascular endotelial (222, 223)) con un subsiguiente incremento de la fuga pasiva y acumulación de agua, sales y lipoproteínas en el compartimento extracelular (224). El gold estándar tradicional para su diagnóstico era la visualización directa por oftalmoscopia, lo cual no permitía la visualización de los cambios neurogliales. Con el desarrollo de la OCT podemos, además, obtener información de la morfología de las capas retinianas y sobre la presencia de fluido intrarretiniano, importante para realizar el diagnóstico de EMD (225); además, en presencia de una buena colaboración del paciente, se podría incluso realizar en condiciones de miosis (226). Obtuvimos, como era esperable, diferencias estadísticamente significativas entre el grosor foveal entre los diabéticos con EMCS y el grupo control, los diabéticos sin y con retinopatía diabética, debido al fluido intrarretiniano y los posibles espacios quísticos. Similares conclusiones obtuvo el

grupo de trabajo de Min *et al.* (174) y también el de Oshima *et al.*, el cual reportó un incremento del grosor macular en diabéticos con retinopatía incluso en ausencia de EMCS frente a controles (173).

La fuga de fluido intrarretiniano en pacientes diabéticos se incrementa con la severidad de la retinopatía diabética, en nuestro estudio correlacionada positivamente con el grosor macular y con la presencia de EMCS. Esta asociación también fue observada por Alkuraya *et al.* al estudiar el EMD, obteniendo mayores espesores maculares en presencia de EMCS y en mayores grados de retinopatía que en controles y diabéticos sin retinopatía (172).

En relación a los tests de sensibilidad y agudeza visual, nuestros resultados mostraron en los pacientes con EMCS diferencias significativas en las AV de alto (ETDRS) y bajo contraste (Sloan 5, 2.5 y 1.25%) y en la sensibilidad al contraste (Pelli-Robson) respecto a los otros tres grupos de estudio (controles y diabéticos sin y con retinopatía, respectivamente). A pesar del pequeño tamaño muestral del grupo de diabéticos con EMCS, hemos obtenido significación estadística en todos los parámetros de función visual, por lo que cualquiera de ellos sería discriminatorio ante la sospecha de un EMCS dudoso o no visible en oftalmoscopia. La importancia de este hallazgo radica en que, ante la falta de medios (oftalmoscopio, lámpara de hendidura, OCT, angiógrafo) que nos dieran un diagnóstico certero del EMCS, podríamos basarnos en estos sencillos y asequibles tests en la toma de decisiones terapéuticas.

Ha sido ampliamente descrita la correlación entre la agudeza visual y/o la sensibilidad al contraste y el grosor macular en pacientes diabéticos con EMCS (117, 163, 166-173, 227-229), evidenciando la disfunción visual en presencia de una alteración morfológica en términos de grosor macular, fluido intrarretiniano y severidad de la retinopatía diabética. Sin embargo, nosotros no hemos hallado correlación estadísticamente significativa entre el grosor macular y la agudeza visual y/o la sensibilidad al contraste, posiblemente debido al pequeño tamaño muestral. Kim *et al.* describieron una correlación del grosor macular con la agudeza visual pero no con la sensibilidad al contraste, medida por microperimetría, en pacientes con EMCS, sí hallando relación entre la propia agudeza visual y la sensibilidad al contraste (164). El grupo de Koleva-Georgieva *et al.* describió a su vez una incorrelación entre el espesor macular y la agudeza visual (230), que también atribuyó al pequeño número de pacientes estudiados y al hecho de que un 60% presentaban isquemia macular. Por su parte, Murakami *et al.* encontraron dicha correlación pero entre agudeza visual y grosor macular parafoveal en diabéticos con EMCS (231).

Si bien el edema macular diabético supone un engrosamiento macular, este puede ser debido a capas internas o externas (o ambas), y es de interés conocer el estado de la CFNR y/o de la capa de células ganglionares en este subgrupo de pacientes diabéticos en relación con estos cambios de grosor. Habiendo obtenido una correlación lineal fuertemente positiva entre la CFNR y el grosor de células ganglionares en el grupo de diabéticos con EMCS, interesantemente el grosor de la CFNR fue mayor y el de la capa de células ganglionares menor respecto a los diabéticos con y sin retinopatía (sin EMCS) y al grupo control (no estadísticamente significativo).

Puesto que la alteración de la barrera hematorretiniana es el paso final en la génesis del EMD, es posible que la disfunción de la barrera hematorretiniana interna en la CFNR cause edema de esta capa, resultando en un engrosamiento de la misma. Hwang *et al.* describieron asimismo un incremento del grosor de la CFNR en presencia de EMD, además correlacionado con el engrosamiento macular (175). Sin embargo, Somfai *et al.* observaron que la CFNR no mostró cambios en los ojos con EMCS empleando el algoritmo de segmentación de las capas retinianas, aunque su medición fue a nivel foveal y no peripapilar (232).

El tiempo de evolución de la diabetes se correlacionó de forma fuerte y positiva con el grosor macular foveal y con los tests de agudeza visual de bajo contraste Sloan 5 y 2.5% (logMAR), mientras que el control metabólico (hemoglobina glicosilada), sólo mostró una correlación significativa con los tests de más alto contraste (ETDRS y Sloan 5 y 2.5%) en los ojos con EMCS de nuestro estudio. Ambas variables, pues, alteran de forma significativa la capacidad funcional de la retina, probablemente a raíz de los cambios morfológicos y hemodinámicos sobre la retina que produce la diabetes mal controlada a largo plazo. Una débil correlación positiva fue obtenida por Islam *et al.* entre el grosor macular y los años de evolución de la diabetes en presencia de EMCS (163).





6. CONCLUSIONES



1.- Los tests de agudeza visual de más alto contraste podrían utilizarse como elementos discriminatorios de la presencia o ausencia de retinopatía diabética.

2.- La sensibilidad al contraste se ve afectada en la diabetes mellitus de forma independiente a la alteración de los grosores retinianos y al desarrollo de retinopatía diabética, siendo más sensible que la agudeza visual a la hiperglucemia.

3.- La agudeza visual de alto y bajo contraste y la sensibilidad al contraste pueden discriminar la presencia de edema macular clínicamente significativo en los pacientes diabéticos.

4.- Existe una disociación en la diabetes entre la sensibilidad al contraste y los grosores macular y de las capas de células ganglionares y de fibras nerviosas de la retina.

5.- Las capas de fibras nerviosas y de células ganglionares de la retina tienden a mantener un paralelismo en su alteración en el grupo de pacientes diabéticos.

6.- La agudeza visual y la sensibilidad al contraste son funciones visuales independientes en los pacientes diabéticos.

7.- En estadios prerretinopáticos, se produce un incremento del grosor de las capas neuronales internas de la retina.







7. ANEXOS





Dra. Dña. Gloria Luque Fernández, Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA:

Que en la sesión de CEI de fecha: 27/10/2016 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: Teresa Mª Lupión Durán, referido al Proyecto de Investigación: "Estudio de los tests de sensibilidad al contraste y tomografía de coherencia óptica en pacientes diabéticos".

Este Comité lo considera ético y metodológicamente correcto.

Los datos de los pacientes deberán estar debidamente disociados.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

- | | |
|---|--|
| Dra. Ana Alonso Torres (UGC Neurociencias) | Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia) |
| Dr. Miguel Angel Berciano Guerrero (UGC Oncología Clínica) | Dra. Mª Mercedes Márquez Castilla (Médico Familia) |
| Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica) | Dr. Fermín Mayoral Cleries (UGC Salud Mental) |
| Dra. Paloma Campo Mozo (UGC Alegria) | |
| Dra. Mª Angeles Gertrudis Díez (Médico Familia) | |
| Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia) | |
| Dr. José C. Fernández García (UGC Endocrinología y Nutrición) | |
| Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación) | |
| Dr. Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UCI) | |
| Dña. Inmaculada Lupiáñez Pérez (Enfermera) | |
| Dra. Eva Mingot Castellanos (UGC Hematología) | |
| Dr. Victor Navas López (UGC Pediatría) | |
| Dr. Antonio Pérez Rielo (UGC UCI) | |
| D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado) | |
| Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio) | |
| Dra. Leonor Ruiz Sicilia (UGC Salud Mental) | |
| Dña. Virginia Salinas Pérez (UGC Neurociencias-Enfermera) | |
| Dr. Benito Soriano Fernández (Médico Familia) | |

Lo que firmo en Málaga, a 14 de Noviembre de 2016

Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI







8. BIBLIOGRAFÍA



1. Bélgica: International Diabetes Federation; 2015 [16 oct 2016]. Available from: www.diabetesatlas.org.
2. Rojo-Martínez G, Valdés-Hernández S. Epidemiología de la diabetes tipo 2. Sociedad Española de Diabetes Tratado SED de Diabetes Mellitus. Madrid: Editorial Panamericana; 2016.
3. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison: Principios de Medicina Interna. 19º ed. México: McGraw-Hill; 2016.
4. Kanski J, Bowling B. Oftalmología Clínica: Un Enfoque Sistemático. 8º ed. España: Elsevier; 2016.
5. Simó-Servat O, Simó R, Hernández C. Circulating Biomarkers of Diabetic Retinopathy: An Overview Based on Physiopathology. Journal of Diabetes Research. 2016;2016:5263798.
6. Jenkins A, Joglekar M, Hardikar A, Keech A, O'Neal D, Januszewski A. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. The Review of Diabetic Studies. 2015;12(1-2):159-95.
7. Bonafonte S, García C. Retinopatía diabética. 1º ed. Madrid: Harcourt Brace; 1998.
8. Lott ME, Slocomb JE, Shivkumar V, Smith B, Gabbay RA, Quillen D, et al. Comparison of retinal vasodilator and constrictor responses in type 2 diabetes. Acta Ophthalmologica. 2012;90(6):e434-e41.
9. Gardner TW, Davila JR. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2017;255(1):1-6.

10. Bek T. Transretinal histopathological changes in capillary-free areas of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmologica*. 1994;72(4):409-15.
11. Dodo Y, Murakami T, Uji A, Yoshitake S, Yoshimura N. Disorganized Retinal Lamellar Structures in Nonperfused Areas of Diabetic Retinopathy Morphologic Changes on SD-OCT Images in NPAs in DR. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(3):2012-20.
12. Scarinci F, Jampol LM, Linsenmeier RA, Fawzi AA. Association of diabetic macular nonperfusion with outer retinal disruption on optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmology*. 2015;133(9):1036-44.
13. Rodríguez-Poncelas A, Miravet-Jiménez S, Casellas A, Barrot-De La Puente JF, Franch-Nadal J, López-Simarro F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from retinal photographs in Catalonia (Spain). *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(12):1628-33.
14. Malone JI, Morrison AD, Pavan PR, Cuthbertson DD. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years' duration screened for the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2001;24(3):522-6.
15. Vila L, Viguera J, Alemán R. Retinopatía diabética y ceguera en España. *Epidemiología y prevención. Endocrinología y Nutrición*. 2008;55(10):459-75.
16. Rubino A, Rousculp M, Davis K, Wang J, Girach A. Diagnosed diabetic retinopathy in France, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Primary Care Diabetes*. 2007;1(2):75-80.
17. Cheung N, Mitchell P, Wong T. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124-36.

18. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and Vision*. 2015;2(1):2-17.
19. Keel S, Itsiopoulos C, Koklanis K, Vukicevic M, Cameron F, Brazionis L. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in a hospital-based population of Australian children and adolescents with type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2016;29(10):1135-42.
20. Wat N, Wong R, Wong I. Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors. *Hong Kong Medical Journal*. 2016;22(6):89-99.
21. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII: the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1859-68.
22. Broe R, Rasmussen ML, Frydkjaer-Olsen U, Olsen BS, Mortensen HB, Peto T, et al. The 16-year incidence, progression and regression of diabetic retinopathy in a young population-based Danish cohort with type 1 diabetes mellitus: the Danish cohort of pediatric diabetes 1987 (DCPD1987). *Acta Diabetologica*. 2014;51(3):413-20.
23. Smith-Palmer J, Brändle M, Trevisan R, Federici MO, Liabat S, Valentine W. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014;105(3):273-84.
24. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(11):1496-504.
25. Mangione C, Lee P, Gutierrez P, Spritzer K, Berry S, Hays R. National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators. Development of the

25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Archives of Ophthalmology. 2001;119(7):1050-8.

26. Trento M, Durando O, Lavecchia S, Charrier L, Cavallo F, Costa MA, et al. Vision related quality of life in patients with type 2 diabetes in the EUROCONDOR trial. Endocrine. 2016 Sep 14. [Epub ahead of print]. Disponible en <http://link.springer.com/article/10.1007/s12020-016-1097-0>.

27. Trento M, Passera P, Trevisan M, Schellino F, Sitia E, Albani S, et al. Quality of life, impaired vision and social role in people with diabetes: a multicenter observational study. Acta Diabetologica. 2013;50(6):873-7.

28. Finger RP, Fenwick E, Marella M, Dirani M, Holz FG, Chiang PPC, et al. The impact of vision impairment on vision-specific quality of life in Germany. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2011;52(6):3613-9.

29. Gabrielian A, Hariprasad S, Jager R, Green J, Mieler W. The utility of visual function questionnaire in the assessment of the impact of diabetic retinopathy on vision-related quality of life. Eye. 2010;24(1):29-35.

30. Hariprasad SM, Mieler W, Grassi M, Green J, Jager R, Miller L. Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema. British Journal of Ophthalmology. 2008;92(1):89-92.

31. Pareja-Ríos A, López-Gálvez M. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía diabética y edema macular Guías de práctica clínica de la SERV. 2015.

32. España M, Fernández-Baca I. OCT en las enfermedades retinianas y del nervio óptico. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2007.

33. Sociedad Española de Retina y Vítreo. Monográfico de la 13ª Reunión de la Eye Complications Study Group. *Revista Española de Patología Macular*. 2013;4(5):481-531.
34. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Seminars in Ophthalmology*. 2004;19(1-2):13-20.
35. Felipe-Marcet A. La calidad de la imagen: agudeza visual. *Óptica Fisiológica*. Valencia: Universidad de Valencia; 2016.
36. Strasburger H, Rentschler I, Jüttner M. Peripheral vision and pattern recognition: A review. *Journal of Vision*. 2011;11(5):13,1-82.
37. Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J, et al. Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society clinical outcomes assessment task force. *Annals of Neurology*. 1997;42(3):379-82.
38. Barrio A, Antona B, Puell MC. Repeatability of mesopic visual acuity measurements using high-and low-contrast ETDRS letter charts. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2015;253(5):791-5.
39. Applegate RA, Marsack JD, Thibos LN. Metrics of retinal image quality predict visual performance in eyes with 20/17 or better visual acuity. *Optometry and Vision Science: Official Publication of the American Academy of Optometry*. 2006;83(9):635-40.
40. Regan D, Neima D. Low-contrast letter charts in early diabetic retinopathy, ocular hypertension, glaucoma, and Parkinson's disease. *British Journal of Ophthalmology*. 1984;68(12):885-9.
41. Balcer LJ, Baier ML, Pelak VS, Fox RJ, Shuwairi S, Galetta SL, et al. New low-contrast vision charts: reliability and test characteristics in patients with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2000;6(3):163-71.

42. Balcer L, Baier M, Cohen J, Kooijmans M, Sandrock A, Nano-Schiavi M, et al. Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Neurology*. 2003;61(10):1367-73.
43. Baier M, Cutter G, Rudick R, Miller D, Cohen J, Weinstock-Guttman B, et al. Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2005;64(6):992-5.
44. Balcer LJ, Frohman EM. Evaluating loss of visual function in Multiple Sclerosis as measured by low-contrast letter acuity. *Neurology*. 2010;74(suppl 3):s16-s23.
45. Wieder L, Gäde G, Pech LM, Zimmermann H, Wernecke KD, Dörr JM, et al. Low contrast visual acuity testing is associated with cognitive performance in Multiple Sclerosis: a cross-sectional pilot study. *BMC Neurology*. 2013;13:167.
46. Leat S, Shute R, Westall C. *Assesing children's vision: a handbook*. 1st ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 1999.
47. Ginsburg AP. Vision channels, contrast sensitivity, and functional vision. *Human Vision and Electronic Imaging IX*. 2004;5292:15-25.
48. Najib J, Majaj D, Pelli G, Peri K, Palomares M. The role of spatial frequency channels in letter identification. *Vision Research*. 2002;42(9):1165-84.
49. Borish I. *Nutrición y desarrollo visual*. 1st ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 1975.
50. Di Leo MA, Caputo S, Falsini B, Porciatti V, Minnella A, Greco AV, et al. Nonselective loss of contrast sensitivity in visual system testing in early type I diabetes. *Diabetes Care*. 1992;15(5):620-5.
51. Pelli D, Robson J. The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity. *Clinical Vision Sciences*. 1988;2(3):187-99.

52. Mora JC, Aregall MC. Pruebas electrofisiológicas: ¿qué, cuándo, cómo y por qué? *Annals d'Oftalmologia*. 2005;13(1):8-29.
53. McAnany JJ, Alexander KR. Contrast sensitivity for letter optotypes vs. gratings under conditions biased toward parvocellular and magnocellular pathways. *Vision Research*. 2006;46(10):1574-84.
54. Shapley R, Victor J. The effect of contrast on the transfer properties of cat retinal ganglion cells. *The Journal of Physiology*. 1978;285:275-98.
55. Kaplan E, Shapley RM. The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1986;83(8):2755-7.
56. Boynton GM, Demb JB, Glover GH, Heeger DJ. Neuronal basis of contrast discrimination. *Vision Research*. 1999;39(2):257-69.
57. Leat SJ, Wegmann D. Clinical testing of contrast sensitivity in children: age-related norms and validity. *Optometry & Vision Science*. 2004;81(4):245-54.
58. Schmolesky MT, Wang Y, Pu M, Leventhal AG. Degradation of stimulus selectivity of visual cortical cells in senescent rhesus monkeys. *Nature Neuroscience*. 2000;3(4):384-90.
59. Hua T, Li X, He L, Zhou Y, Wang Y, Leventhal AG. Functional degradation of visual cortical cells in old cats. *Neurobiology of Aging*. 2006;27(1):155-62.
60. Wang H, Xie X, Li X, Chen B, Zhou Y. Functional degradation of visual cortical cells in aged rats. *Brain Research*. 2006;1122(1):93-8.
61. Wang Z, Yao Z, Yuan N, Liang Z, Li G, Zhou Y. Declined contrast sensitivity of neurons along the visual pathway in aging cats. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014;6(163):1-11.

62. Higgins K, Jaffe M, Caruso R, der Monasterio F. Ageing and spatial contrast sensitivity loss. *Journal of the Optical Society of America*. 1983;73-88.
63. Elliott DB. Contrast sensitivity decline with ageing: a neural or optical phenomenon? *Ophthalmic and Physiological Optics*. 1987;7(4):415-9.
64. López Y. Importancia de la valoración de sensibilidad al contraste en la práctica optométrica. *Ciencia & Tecnología para la Salud Visual y Ocular*. 2009;7(2):99-114.
65. Owsley C. Contrast sensitivity. *Ophthalmology Clinics*. 2003;16(2):171-7.
66. Mäntyjärvi M, Laitinen T. Normal values for the Pelli-Robson contrast sensitivity test. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2001;27(2):261-6.
67. Chandrakumar M, Colpa L, Reginald YA, Goltz HC, Wong AM. Measuring Contrast Sensitivity Using the M&S Smart System II versus the Pelli-Robson Chart. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2160-1. e1.
68. Gutiérrez M, Aparicio J, Menéndez J, Matesanz B, Arranz I, Vizmanos J, et al. Invariancia de la sensibilidad al contraste frente a cambios en la luminancia de entorno. *Óptica Pura y Aplicada*. 2008;41:1-7.
69. Soler-García A, González-Gómez A, Figueroa-Ortiz L, García-Ben A, García-Campos J. Relación entre el test de sensibilidad al contraste y el nivel de gravedad en pacientes con esclerosis múltiple. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2014;89(9):347-51.
70. Regan D, Neima D. Low-contrast letter charts as a test of visual function. *Ophthalmology*. 1983;90(10):1192-200.
71. Bodis-Wollner I, Diamond SP. The measurement of spatial contrast sensitivity in cases of blurred vision associated with cerebral lesions. *Brain: a Journal of Neurology*. 1976;99(4):695-710.

72. Elliott DB, Whitaker D, Bonette L. Differences in the legibility of letters at contrast threshold using the Pelli-Robson chart. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 1990;10(4):323-6.
73. Optical Coherence Tomography: American Academy of Ophthalmology; 2016 [updated Oct 10th, 2016; cited 2016 Nov 1st]. Available from: <http://www.aao.org/eye-health/treatments/during-optical-coherence-tomography>.
74. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science (New York, NY)*. 1991;254(5035):1178-81.
75. Povazay B, Bizheva K, Unterhuber A, Hermann B, Sattmann H, Fercher AF, et al. Submicrometer axial resolution optical coherence tomography. *Optics Letters*. 2002;27(20):1800-2.
76. Yang C. Molecular contrast optical coherence tomography: a review. *Photochemistry and Photobiology*. 2005;81(2):215-37.
77. Murthy R, Haji S, Sambhav K, Grover S, Chalam K. Clinical applications of spectral domain optical coherence tomography in retinal diseases. *Biomedical Journal*. 2016;39(2):107-20.
78. Amat P, Lugo F, De La Vega G, Montero J, Ruiz J. Descripción de nuevos sistemas de tomografía de coherencia óptica. *Studium Ophthalmologicum*. 2008;26(3):157-62.
79. Forte R, Cennamo G, Finelli M, de Crecchio G. Comparison of time domain Stratus OCT and spectral domain SLO/OCT for assessment of macular thickness and volume. *Eye*. 2009;23(11):2071-8.

80. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *Journal of Biomedical Optics*. 2002;7(3):457-63.
81. Leung CK, Cheung CYI, Weinreb RN, Lee G, Lin D, Pang CP, et al. Comparison of macular thickness measurements between time domain and spectral domain optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008;49(11):4893-7.
82. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY, Wong WT. Evaluation of time domain and spectral domain optical coherence tomography in the measurement of diabetic macular edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008;49(10):4290-6.
83. Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, Ko T, Schuman JS, Kowalczyk A, et al. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1734-46.
84. Hunter A, Chin EK, Telander DG. Macular edema in the era of spectral-domain optical coherence tomography. *Clinical Ophthalmology*. 2013;7:2085-9.
85. Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Spectral-domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. *Ophthalmologica*. 2010;224(6):333-40.
86. Badaró E, Novais E, Prodocimo LM, Sallum JMF. Spectral-domain optical coherence tomography for macular edema. *The Scientific World Journal*. 2014;2014:191847.
87. Abreu-González R, Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, López JD, Guajardo LL. Swept Source OCT versus Spectral Domain OCT: mitos y realidades. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2016;91(10):459-60.

88. Barteselli G, Bartsch DU, Weinreb RN, Camacho N, Nezgoda JT, Marvasti AH, et al. Real-time full-depth visualization of posterior ocular structures: comparison between full-depth imaging spectral domain optical coherence tomography and swept-source optical coherence tomography. *Retina*. 2016;36(6):1153-61.
89. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl 1):s84-s87.
90. Sima A, Zhang W-X, Cherian P, Chakrabarti S. Impaired visual evoked potential and primary axonopathy of the optic nerve in the diabetic BB/W-rat. *Diabetologia*. 1992;35(7):602-7.
91. Kamijo M, Cherian P, Sima A. The preventive effect of aldose reductase inhibition on diabetic optic neuropathy in the BB/W-rat. *Diabetologia*. 1993;36(10):893-8.
92. Hammes H, Federoff H, Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes. *Molecular Medicine*. 1995;1(5):527-34.
93. Barber AJ, Antonetti DA, Kern TS, Reiter CE, Soans RS, Krady JK, et al. The Ins2Akita mouse as a model of early retinal complications in diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(6):2210-8.
94. Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, Antonetti DA. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2000;28(1):3-8.
95. Zeng X, NG Y, Ling E. Neuronal and microglial response in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Visual Neuroscience*. 2000;17(03):463-71.

96. Aizu Y, Oyanagi K, Hu J, Nakagawa H. Degeneration of retinal neuronal processes and pigment epithelium in the early stage of the streptozotocin-diabetic rats. *Neuropathology*. 2002;22(3):161-70.
97. Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, Adeboje A, Lorenzi M. A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat. *Diabetes*. 2003;52(2):506-11.
98. Park SH, Park JW, Park SJ, Kim KY, Chung JW, Chun MH, et al. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Diabetologia*. 2003;46(9):1260-8.
99. Kusner LL, Sarthy VP, Mohr S. Nuclear translocation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: a role in high glucose-induced apoptosis in retinal Muller cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004;45(5):1553-61.
100. Martin PM, Roon P, Van Ells TK, Ganapathy V, Smith SB. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004;45(9):3330-6.
101. Seki M, Tanaka T, Nawa H, Usui T, Fukuchi T, Ikeda K, et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in early retinal neuropathy of streptozotocin-induced diabetes in rats therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor for dopaminergic amacrine cells. *Diabetes*. 2004;53(9):2412-9.
102. Gastinger MJ, Singh RS, Barber AJ. Loss of cholinergic and dopaminergic amacrine cells in streptozotocin-diabetic rat and Ins2Akita-diabetic mouse retinas. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006;47(7):3143-50.

103. Greenstein VC, Thomas SR, Blaustein H, Koenig K, Carr RE. Effects of early diabetic retinopathy on rod system sensitivity. *Optometry & Vision Science*. 1993;70(1):18-23.
104. Jackson GR, Scott IU, Quillen DA, Walter LE, Gardner TW. Inner retinal visual dysfunction is a sensitive marker of non-proliferative diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2012;96(5):699-703.
105. Bronson-Castain KW, Bearnse Jr MA, Neuville J, Jonasdottir S, King-Hooper B, Barez S, et al. Adolescents with type 2 diabetes: early indications of focal retinal neuropathy, retinal thinning and venular dilation. *Retina*. 2009;29(5):618-26.
106. Harrison WW, Bearnse MA, Ng JS, Jewell NP, Barez S, Burger D, et al. Multifocal electroretinograms predict onset of diabetic retinopathy in adult patients with diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(2):772-7.
107. Shirao Y, Kawasaki K. Electrical responses from diabetic retina. *Progress in Retinal and Eye Research*. 1998;17(1):59-76.
108. Li Q, Zemel E, Miller B, Perlman I. Early retinal damage in experimental diabetes: electroretinographical and morphological observations. *Experimental Eye Research*. 2002;74(5):615-25.
109. Hancock HA, Kraft TW. Oscillatory potential analysis and ERGs of normal and diabetic rats. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004;45(3):1002-8.
110. Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, Lee SE, Donmoyer CM, Ma W, et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(8):2916-24.

111. Phipps JA, Yee P, Fletcher EL, Vingrys AJ. Rod photoreceptor dysfunction in diabetes: activation, deactivation, and dark adaptation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006;47(7):3187-94.
112. Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Garvin MK, Sonka M, Lee K, et al. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010;51(7):3660-5.
113. Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Stehouwer M, Garvin MK, Sonka M, et al. Early Neurodegeneration in the Retina of Type 2 Diabetic Patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(6):2715-9.
114. Van Dijk HW, Kok PH, Garvin M, Sonka M, DeVries JH, Michels RP, et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2009;50(7):3404-9.
115. Cunha-Vaz J, De Abreu JF, Campos A. Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. *British Journal of Ophthalmology*. 1975;59(11):649-56.
116. Lopes de Faria J, Russ H, Costa V. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2002;86(7):725-8.
117. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina*. 2002;22(6):759-67.
118. Lattanzio R, Brancato R, Pierro L, Bandello F, Iaccher B, Fiore T, et al. Macular thickness measured by optical coherence tomography (OCT) in diabetic patients. *European Journal of Ophthalmology*. 2001;12(6):482-7.

119. Villain MA, Greenfield DS. Peripapillary nerve fiber layer thickness measurement reproducibility using optical coherence tomography. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2003;34(1):33-7.
120. Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, Matsumura M. Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1993;100(8):1147-51.
121. Ng DS, Chiang PP, Tan G, Cheung C, Cheng CY, Cheung CY, et al. Retinal ganglion cell neuronal damage in diabetes and diabetic retinopathy. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2016;44(4):243-50.
122. Vujosevic S, Midená E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Müller cells alterations. *Journal of Diabetes Research*. 2013;2013: 905058.
123. Chen X, Nie C, Gong Y, Zhang Y, Jin X, Wei S, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer changes in preclinical diabetic retinopathy: a meta-analysis. *PloS One*. 2015;10(5):e0125919.
124. Takis A, Alonistiotis S, Panagiotidis D, Ioannou N, Papaconstantinou D, Theodossiadis P. Comparison of the nerve fiber layer of type 2 diabetic patients without glaucoma with normal subjects of the same age and sex. *Clinical Ophthalmology*. 2014;8:455-63.
125. Leclaire-Collet A, Audo I, Aout M, Girmens JF, Sofroni R, Erginay A, et al. Evaluation of retinal function and flicker light-induced retinal vascular response in normotensive patients with diabetes without retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(6):2861-7.

126. Verma A, Rani P, Raman R, Pal S, Laxmi G, Gupta M, et al. Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) Study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy. *Eye*. 2009;23(9):1824-30.
127. Hardy K, Lipton J, Scase M, Foster D, Scarpello J. Detection of colour vision abnormalities in uncomplicated type 1 diabetic patients with angiographically normal retinas. *British Journal of Ophthalmology*. 1992;76(8):461-4.
128. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003;27(2):283-90.
129. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *Journal of Clinical Investigation*. 1998;102(4):783-91.
130. Fletcher EL, Phipps JA, Ward MM, Puthussery T, Wilkinson-Berka JL. Neuronal and glial cell abnormality as predictors of progression of diabetic retinopathy. *Current Pharmaceutical Design*. 2007;13(26):2699-712.
131. Silva KC, Rosales MA, Biswas SK, Lopes de Faria JB, Lopes de Faria JM. Diabetic retinal neurodegeneration is associated with mitochondrial oxidative stress and is improved by an angiotensin receptor blocker in a model combining hypertension and diabetes. *Diabetes*. 2009;58(6):1382-90.
132. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, Girkin CA, Leung CK, Liebmann JM, et al. Profile and predictors of normal ganglion cell–inner plexiform layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(11):7872-9.

133. Sahin SB, Sahin OZ, Ayaz T, Karadag Z, Türkyılmaz K, Aktas E, et al. The relationship between retinal nerve fiber layer thickness and carotid intima media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014;106(3):583-9.
134. Toprak I, Yildirim C, Yaylali V. Optic disc topographic analysis in diabetic patients. *International Ophthalmology*. 2012;32(6):559-64.
135. Verma A, Shan Z, Lei B, Yuan L, Liu X, Nakagawa T, et al. ACE2 and Ang-(1-7) confer protection against development of diabetic retinopathy. *Molecular Therapy*. 2012;20(1):28-36.
136. De Clerck EE, Schouten JS, Berendschot TT, Kessels AG, Nuijts RM, Beckers HJ, et al. New ophthalmologic imaging techniques for detection and monitoring of neurodegenerative changes in diabetes: a systematic review. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(8):653-63.
137. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye*. 2009;23(4):884-9.
138. Park HYL, Kim IT, Park CK. Early diabetic changes in the nerve fibre layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography. *British Journal of Ophthalmology*. 2011;95(9):1223-8.
139. Takahashi H, Chihara E. Impact of diabetic retinopathy on quantitative retinal nerve fiber layer measurement and glaucoma screening. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008;49(2):687-92.

140. Takahashi H, Goto T, Shoji T, Tanito M, Park M, Chihara E. Diabetes-associated retinal nerve fiber damage evaluated with scanning laser polarimetry. *American Journal of Ophthalmology*. 2006;142(1):88-94.
141. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, Wakitani Y, Takahashi C, Uji Y. Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy. *Ophthalmologica*. 2005;219(6):379-85.
142. Özdek S, Lonneville Y, Önoğlu M, Yetkin I, Hasanreisoglu B. Assessment of nerve fiber layer in diabetic patients with scanning laser polarimetry. *Eye*. 2002;16(6):761-5.
143. Meyer-Rüsenberg B, Pavlidis M, Stupp T, Thanos S. Pathological changes in human retinal ganglion cells associated with diabetic and hypertensive retinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2006;245(7):1009-18.
144. Van Dijk HW, Verbraak FD, Stehouwer M, Kok PH, Garvin MK, Sonka M, et al. Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1 and no or minimal diabetic retinopathy. *Vision Research*. 2011;51(2):224-8.
145. Kern TS, Barber AJ. Retinal ganglion cells in diabetes. *The Journal of Physiology*. 2008;586(18):4401-8.
146. Demir M, Oba E, Sensoz H, Ozdal E. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2014;62(6):719-20.
147. Salvi L, Plateroti P, Balducci S, Bollanti L, Conti FG, Vitale M, et al. Abnormalities of retinal ganglion cell complex at optical coherence tomography in patients with type 2 diabetes: a sign of diabetic polyneuropathy, not retinopathy. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2016;30(3):469-76.

148. Srinivasan S, Pritchard N, Sampson GP, Edwards K, Vagenas D, Russell AW, et al. Focal loss volume of ganglion cell complex in diabetic neuropathy. *Clinical and Experimental Optometry*. 2016;99(6):526-34.
149. Gella L, Raman R, Pal S, Ganesan S, Sharma T. Contrast sensitivity and its determinants in people with diabetes: SN-DREAMS-II, Report No 6. *Eye*. 2016 Nov 18. [Epub ahead of print] Disponible en: <http://www.nature.com/eye/journal/vaop/ncurrent/full/eye2016252a.html>
150. Arend O, Remky A, Evans D, Stüber R, Harris A. Contrast sensitivity loss is coupled with capillary dropout in patients with diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1997;38(9):1819-24.
151. Hyvärinen L, Laurinen P, Rovamo J. Contrast sensitivity in evaluation of visual impairment due to diabetes. *Acta Ophthalmologica*. 1983;61(1):94-101.
152. Stavrou EP, Wood JM. Letter contrast sensitivity changes in early diabetic retinopathy. *Clinical and Experimental Optometry*. 2003;86(3):152-6.
153. Brinchmann-Hansen O, Bangstad HJ, Hultgren S, Fletcher R, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KF, et al. Psychophysical visual function, retinopathy, and glycemic control in insulin-dependent diabetics with normal visual acuity. *Acta Ophthalmologica*. 1993;71(2):230-7.
154. Liska V, Dostalek M. Are contrast sensitivity functions impaired in insulin dependent diabetics without diabetic retinopathy? *Acta Medica*. 1998;42(4):133-8.
155. Bangstad HJ, Brinchmann-Hansen O, Hultgren S, Dahl-Jørgensen K, Hanssen K. Impaired contrast sensitivity in adolescents and young Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Acta Ophthalmologica*. 1994;72(6):668-73.

156. Ewing FM, Deary IJ, Strachan MW, Frier BM. Seeing beyond retinopathy in diabetes: electrophysiological and psychophysical abnormalities and alterations in vision. *Endocrine Reviews*. 1998;19(4):462-76.
157. Verrotti A, Lobefalo L, Petitti MT, Mastropasqua L, Morgese G, Chiarelli F, et al. Relationship between contrast sensitivity and metabolic control in diabetics with and without retinopathy. *Annals of Medicine*. 1998;30(4):369-74.
158. Georgakopoulos CD, Eliopoulou MI, Exarchou AM, Tzimis V, Pharmakakis NM, Spiliotis BE. Decreased contrast sensitivity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2011;48(2):92-7.
159. Katz G, Levkovitch-Verbin H, Treister G, Belkin M, Ilany J, Polat U. Mesopic foveal contrast sensitivity is impaired in diabetic patients without retinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2010;248(12):1699-703.
160. Sukha AY, Rubin A. High, medium, and low contrast visual acuities in diabetic retinal disease. *Optometry & Vision Science*. 2009;86(9):1086-95.
161. Ismail GM, Whitaker D. Early detection of changes in visual function in diabetes mellitus. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 1998;18(1):3-12.
162. Misra S, Saxena S, Kishore P, Bhasker SK, Misra A, Meyer CH. Association of contrast sensitivity with LogMAR visual acuity and glycosylated hemoglobin in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of Ocular Biology, Diseases and Informatics*. 2010;3(2):60-3.
163. Islam F, Ashraf M, Zafar S, Masood H, Qureshi N. Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema: An Optical Coherence Tomography-Based Study. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2016;26(7):598-601.

164. Kim YH, Yun C, Kim JT, Kim SW, Oh J, Huh K. The correlation between retinal sensitivity assessed by microperimetry and contrast sensitivity in diabetic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*. 2014;98(12):1618-24.
165. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Browning DJ, Glassman A. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(3):525-36.
166. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Archives of Ophthalmology*. 1995;113(8):1019-29.
167. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*. 1999;127(6):688-93.
168. Özdek Ş, Erdiñç MA, Gürelik G, Aydın B, Bahçeci U, Hasanreisöđlu B. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica*. 2005;219(2):86-92.
169. Catier A, Tadayoni R, Paques M, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, et al. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*. 2005;140(2):200-6.
170. Hussain A, Hussain N, Nutheti R. Comparison of mean macular thickness using optical coherence tomography and visual acuity in diabetic retinopathy. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2005;33(3):240-45.
171. Kakinoki M, Miyake T, Sawada O, Sawada T, Kawamura H, Ohji M. Comparison of macular thickness in diabetic macular edema using spectral-domain optical

coherence tomography and time-domain optical coherence tomography. *Journal of Ophthalmology*. 2012;2012: 959721.

172. Alkuraya H, Kangave D, El-Asrar AMA. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *International Ophthalmology*. 2005;26(3):93-9.

173. Oshima Y, Emi K, Yamanishi S, Motokura M. Quantitative assessment of macular thickness in normal subjects and patients with diabetic retinopathy by scanning retinal thickness analyser. *British Journal of Ophthalmology*. 1999;83(1):54-61.

174. Min JK, Lee S, Kim JS, Woo JM, Yang HS. Effects of diabetic macular edema on repeatability of retinal nerve fiber layer thickness measurements at the macular and peripapillary area using swept-source optical coherence tomography. *Current Eye Research*. 2016:1-8.

175. Hwang DJ, Lee EJ, Lee SY, Park KH, Woo SJ. Effect of diabetic macular edema on peripapillary retinal nerve fiber layer thickness profiles. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(7):4213-9.

176. Vujosevic S, Casciano M, Pilotto E, Boccassini B, Varano M, Mideni E. Diabetic macular edema: fundus autofluorescence and functional correlations. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(1):442-8.

177. Yohannan J, Bittencourt M, Sepah YJ, Hatem E, Sophie R, Moradi A, et al. Association of retinal sensitivity to integrity of photoreceptor inner/outer segment junction in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120(6):1254-61.

178. Dosso AA, Bonvin ER, Morel Y, Golay A, Assal JP, Leuenberger PM. Risk factors associated with contrast sensitivity loss in diabetic patients. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1996;234(5):300-5.
179. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, Narushima C, Uji Y. Retinal nerve fiber layer decrease during glycemic control in type 2 diabetes. *Journal of Ophthalmology*. 2010;2010:569215.
180. Lonneville YH, Özdek SC, Onol M, Yetkin I, Gürelik G, Hasanreisoglu B. The effect of blood glucose regulation on retinal nerve fiber layer thickness in diabetic patients. *Ophthalmologica*. 2003;217(5):347-50.
181. Yeung L, Sun CC, Ku WC, Chuang LH, Chen CH, Huang BY, et al. Associations between chronic glycosylated haemoglobin level and macular volume in diabetes patients without macular oedema. *Acta Ophthalmologica*. 2010;88(7):753-8.
182. Moon SW, Kim HY, Kim SW, Oh J, Huh K, Oh IK. The change of macular thickness measured by optical coherence tomography in relation to glycemic control in diabetic patients. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2011;249(6):839-48.
183. Chou TH, Wu PC, Kuo JZ, Lai C, Kuo CM. Relationship of diabetic macular oedema with glycosylated haemoglobin. *Eye*. 2009;23(6):1360-3.
184. Turgut B, Gul FC, Ilhan N, Demir T, Celiker U. Comparison of serum glycosilated hemoglobin levels in patients with diabetic cystoid macular edema with and without serous macular detachment. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2010;58(5):381-4.
185. Asefzadeh B, Fisch BM, Parenteau CE, Cavallerano AA. Macular thickness and systemic markers for diabetes in individuals with no or mild diabetic retinopathy. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2008;36(5):455-63.

186. Plainis S, Kontadakis G, Feloni E, Giannakopoulou T, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG, et al. Comparison of visual acuity charts in young adults and patients with diabetic retinopathy. *Optometry & Vision Science*. 2013;90(2):174-8.
187. Sinclair AJ, Bayer AJ, Girling AJ, Woodhouse KW. Older adults, diabetes mellitus and visual acuity: a community-based case-control study. *Age and Ageing*. 2000;29(4):335-9.
188. Trick GL, Burde RM, Cordon MO, Santiago JV, Kilo C. The relationship between hue discrimination and contrast sensitivity deficits in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 1988;95(5):693-8.
189. Harris A, Arend O, Danis RP, Evans D, Wolf S, Martin BJ. Hyperoxia improves contrast sensitivity in early diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 1996;80(3):209-13.
190. Krasny J, Andel M, Brunnerova R, Cihelkova I, Dominek Z, Lebl J, et al. The contrast sensitivity test in early detection of ocular changes in the relation to the type I diabetes mellitus compensation in children, teenagers, and young adults. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2007;1(3):232-6.
191. Gartaganis SP, Psyrojannis AJ, Koliopoulos JX, Mela EK. Contrast sensitivity function in patients with impaired oral glucose tolerance. *Optometry & Vision Science*. 2001;78(3):157-61.
192. De Marco R, Capasso L, Magli A, Franzese A, Gasparini N, Ambrosio G. Measuring contrast sensitivity in aretinopathic patients with Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Documenta Ophthalmologica*. 1997;93(3):199-209.

193. Sokol S, Moskowitz A, Skarf B, Evans R, Molitch M, Senior B. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1985;103(1):51-4.
194. Gualtieri M, Bandeira M, Hamer RD, Damico FM, Moura ALA, Ventura DF. Contrast sensitivity mediated by inferred magno-and parvocellular pathways in type 2 diabetics with and without nonproliferative retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(2):1151-5.
195. Ghafour I, Foulds W, Allan D, McClure E. Contrast sensitivity in diabetic subjects with and without retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 1982;66(8):492-5.
196. Price J, Stauffer H, Hogan W, Lawrence J. Correlation coefficients between retinal lesions and visual acuity in diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 1972;56(1):21-4.
197. North RV, Farrell U, Banford D, Jones C, Gregory JW, Butler G, et al. Visual function in young IDDM patients over 8 years of age: A 4-year longitudinal study. *Diabetes Care*. 1997;20(11):1724-30.
198. Chhablani J, Sharma A, Goud A, Peguda HK, Rao HL, Begum VU, et al. Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(11):6333-8.
199. Bristow EA, Griffiths PG, Andrews RM, Johnson MA, Turnbull DM. The distribution of mitochondrial activity in relation to optic nerve structure. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(6):791-6.
200. Kalesnykas G, Oglesby EN, Zack DJ, Cone FE, Steinhart MR, Tian J, et al. Retinal Ganglion Cell Morphology after Optic Nerve Crush and Experimental Glaucoma. *Retinal*

Ganglion Cell Morphology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(7):3847-57.

201. Jeon SJ, Kwon JW, La TY, Park CK, Choi JA. Characteristics of Retinal Nerve Fiber Layer Defect in Nonglaucomatous Eyes With Type II Diabetes. Evidence of Early Neurodegeneration in Diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(10):4008-15.

202. Lung JC, Swann PG, Wong D, Chan HH. Global flash multifocal electroretinogram: early detection of local functional changes and its correlations with optical coherence tomography and visual field tests in diabetic eyes. *Documenta Ophthalmologica*. 2012;125(2):123-35.

203. Araszkievicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Meller M, Bernardczyk-Meller J, Pilacinski S, Rogowicz-Frontczak A, et al. Neurodegeneration of the retina in type 1 diabetic patients. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2012;122(10):464-70.

204. Cabrera DeBuc D, Somfai GM. Early detection of retinal thickness changes in diabetes using optical coherence tomography. *Medical Science Monitor*. 2010;16(3):MT15-MT21.

205. Lecleire-Collet A, Audo I, Aout M, Girmens JF, Sofroni R, Erginay A, et al. Evaluation of retinal function and flicker light-induced retinal vascular response in normotensive patients with diabetes without retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(6):2861-7.

206. Biallosterski C, Van Velthoven ME, Michels RP, Schlingemann RO, DeVries JH, Verbraak FD. Decreased optical coherence tomography-measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2007;91(9):1135-8.

207. Fritsche P, van der Heijde E R, Polak BC. Retinal thickness analysis (RTA): an objective method to assess and quantify the retinal thickness in healthy controls and in diabetics without diabetic retinopathy. *Retina*. 2002;22(6):768-71.
208. Kashani AH, Zimmer-Galler IE, Shah SM, Dustin L, Do DV, Elliott D, et al. Retinal thickness analysis by race, gender, and age using Stratus OCT. *American Journal of Ophthalmology*. 2010;149(3):496-502.
209. Schaudig UH, Glaefke C, Scholz F, Richard G. Optical coherence tomography for retinal thickness measurement in diabetic patients without clinically significant macular edema. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2000;31(3):182-6.
210. Massin P, Erginay A, Haouchine B, Mehidi AB, Paques M, Gaudric A. Retinal thickness in healthy and diabetic subjects measured using optical coherence tomography mapping software. *European Journal of Ophthalmology*. 2001;12(2):102-8.
211. Pires I, Bernardes RC, Lobo CL, Soares MA, Cunha-Vaz JG. Retinal thickness in eyes with mild nonproliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison of measurements obtained by retinal thickness analysis and optical coherence tomography. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(10):1301-6.
212. Sng C, Cheung C, Man R, Wong W, Lavanya R, Mitchell P, et al. Influence of diabetes on macular thickness measured using optical coherence tomography: the Singapore Indian Eye Study. *Eye*. 2012;26(5):690-8.
213. Bressler NM, Edwards AR, Antoszyk AN, Beck RW, Browning DJ, Ciardella AP, et al. Retinal thickness on Stratus optical coherence tomography in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2008;145(5):894-901.

214. Asefzadeh B, Fisch BM, Parenteau CE, Cavallerano AA. Macular thickness and systemic markers for diabetes in individuals with no or mild diabetic retinopathy. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2008;36(5):455-63.
215. Nilsson M, von Wendt G, Wanger P, Martin L. Early detection of macular changes in patients with diabetes using Rarebit Fovea Test and optical coherence tomography. *British Journal of Ophthalmology*. 2007;91(12):1596-8.
216. Browning DJ, Fraser CM, Clark S. The relationship of macular thickness to clinically graded diabetic retinopathy severity in eyes without clinically detected diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115(3):533-9.
217. Lim JI, Zelkha R, Niec M, Setlur V, Shahidi M. Inner and outer retinal thickness mapping of nonproliferative diabetic retinopathy by spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2015;46(3):316-20.
218. Pires I, Santos AR, Nunes S, Lobo C. Macular thickness measured by stratus optical coherence tomography in patients with diabetes type 2 and mild nonproliferative retinopathy without clinical evidence of macular edema. *Ophthalmologica*. 2013;229(4):181-6.
219. Sánchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, Moreno-Montanés J, García-Layana A. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2002;43(5):1588-94.
220. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Kano T, Ohta S, Tamai M. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology*. 2003;110(12):2386-94.

221. Howell SJ, Mekhail MN, Azem R, Ward NL, Kern TS. Degeneration of retinal ganglion cells in diabetic dogs and mice: relationship to glycemic control and retinal capillary degeneration. *Molecular Vision*. 2013;19:1413-21.
222. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(22):1480-7.
223. Liu MM, Wolfson Y, Bressler SB, Do DV, Ying HS, Bressler NM. Comparison of Time-and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Management of Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(3):1370-7.
224. Hodzic-Hadzibegovic D, Sander BA, Lund-Andersen H. Diabetic macular oedema quantified with spectral-domain optical coherence tomography—evaluation of boundary line artefacts and the effect on retinal thickness. *Acta Ophthalmologica*. 2015;93(1):74-82.
225. Hernández-Martínez C, Palazón-Bru A, Azrak C, Navarro-Navarro A, Baeza-Díaz MV, Martínez-Toldos JJ, et al. Detection of diabetic macular oedema: validation of optical coherence tomography using both foveal thickness and intraretinal fluid. *PeerJ*. 2015;3:e1394.
226. Medina FJ, Callén C, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ, Callén MJ, del Valle FG. Use of nonmydriatic spectral-domain optical coherence tomography for diagnosing diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*. 2012;153(3):536-43.
227. Browning D, Glassman A, Aiello L, Bressler N, Bressler S, Danis R, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Optical coherence tomography measurements and analysis methods in optical coherence tomography studies of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1366-71.

228. Diabetic Retinopathy Clinical Research, Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(3):525-36.
229. Kang SW, Park CY, Ham DI. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*. 2004;137(2):313-22.
230. Koleva-Georgieva D, Sivkova N. Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2009;247(11):1461-9.
231. Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Horii T, Yoshimura N. Association of pathomorphology, photoreceptor status, and retinal thickness with visual acuity in diabetic retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2011;151(2):310-7.
232. Somfai GM, Tátrai E, Ferencz M, Puliafito CA, DeBuc DC. Retinal layer thickness changes in eyes with preserved visual acuity and diffuse diabetic macular edema on optical coherence tomography. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2010;41(6):593-7.

