

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y  
Quirúrgicas



**ESTUDIO DE VALIDEZ DEL 3D OCT-1 MAESTRO EN EL  
DIAGNÓSTICO DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO  
USANDO EL ESPESOR FOVEAL Y EL LÍQUIDO  
INTRARRETINIANO.**

**TESIS DOCTORAL CON UN CONJUNTO  
DE PUBLICACIONES REALIZADA POR:**

Carmen Hernández Martínez

**DIRIGIDA POR LOS PROFESORES:**

D. Vicente Francisco Gil Guillén (Director)

D. Manuel Vicente Baeza Díaz (Codirector)

D. Antonio Palazón Bru (Codirector)

**San Juan de Alicante, 2018**



Esta tesis doctoral está basada en dos artículos científicos y se presenta por compendio de publicaciones:

Hernández-Martínez C, Palazón-Bru A, Azrak C, Navarro-Navarro A, Baeza-Díaz MV, Martínez-Toldos JJ, Gil-Guillén VF. External validation of cut-off points for foveal thickness taking into account the intraretinal fluid using optical coherence tomography to diagnose diabetic macular oedema. PeerJ. 2017; 12; 5: e3922. doi: 10.7717/peerj.3922.

Hernández-Martínez C, Palazón-Bru A, Azrak C, Navarro-Navarro A, Baeza-Díaz MV, Martínez-Toldos JJ, Gil-Guillén VF. Detection of diabetic macular oedema: validation of optical coherence tomography using both foveal thickness and intraretinal fluid. PeerJ. 2015; 3: e1394. doi: 10.7717/peerj.1394.





Los Profesores Doctores D. Vicente Francisco Gil Guillén, D. Manuel Vicente Baeza Díaz y D. Antonio Palazón Bru, como Director y Codirectores de Tesis Doctoral, respectivamente

CERTIFICAN:

Que el trabajo “ESTUDIO DE VALIDEZ DEL 3D OCT-1 MAESTRO EN EL DIAGNÓSTICO DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO USANDO EL ESPESOR FOVEAL Y EL LÍQUIDO INTRARRETINIANO “, realizado por Dña. Carmen Hernández Martínez ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección/codirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral por compendio de publicaciones en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en Sant Joan d' Alacant a Uno de Julio de Dos Mil Dieciocho.

Prof. Dr. D. Vicente  
Francisco Gil Guillén  
Director

Dr. D. Manuel Vicente  
Baeza Díaz  
Codirector

Prof. Dr. D. Antonio  
Palazón Bru  
Codirector





La Comisión Académica del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández representada por su Coordinador, el Prof. Dr. D. Félix Gutiérrez Rodero,

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral por compendio de publicaciones del trabajo “ESTUDIO DE VALIDEZ DEL 3D OCT-1 MAESTRO EN EL DIAGNÓSTICO DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO USANDO EL ESPESOR FOVEAL Y EL LÍQUIDO INTRARRETINIANO” realizado por Dña. Carmen Hernández Martínez bajo la dirección/codirección de los Profesores Doctores D. Vicente Francisco Gil Guillén, D. Manuel Vicente Baeza Díaz y D. Antonio Palazón Bru.

Lo que firmo en Sant Joan d’ Alacant a Uno de Julio de Dos Mil Dieciocho

Prof. Dr. D. Félix Gutiérrez Rodero  
Coordinador del Programa de Doctorado Salud Pública, Ciencias  
Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández



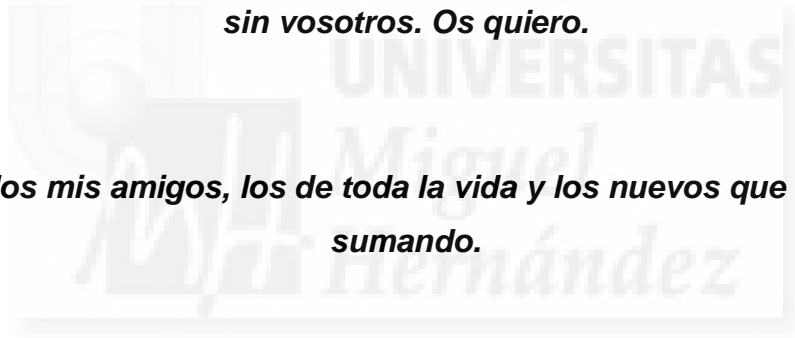


***A ti cariño, César, porque siempre has sido un apoyo fundamental en todos los aspectos de mi vida, porque me haces ser mejor persona y porque me haces tremendamente feliz a tu lado. Te quiero con locura.***

***A mi querida hermana Teresa, tan lejos y tan cerca al mismo tiempo, soy muy afortunada de tenerte en mi vida. Te quiero.***

***A mis padres, Pepe y Encarna, porque habéis sido un pilar muy fuerte en mi vida, y conseguir todo lo que he conseguido no hubiera sido posible sin vosotros. Os quiero.***

***A todos mis amigos, los de toda la vida y los nuevos que se van sumando.***





**Mis agradecimientos a:**

***A Antonio Palazón Bru, por convertir lo casi imposible en realidad, por tu gran apoyo y amistad.***

***A Manolo Baeza, por plantar la semilla que ha dado de frutos este trabajo, por estar siempre ahí, dispuesto a escuchar, dar consejos y echarnos unas risas.***

***Al profesor Vicente Francisco Gil Guillén por confiar en mi para este proyecto.***

***A mi compañera Aida, por hacer que las horas de trabajo a tu lado sean un disfrute.***

***A José Juan Martínez Toldos por su ayuda y apoyo en este trabajo.***

***A mis compañeros y amigos del Hospital General Universitario de Elche, que hicieron de mi residencia, unos de los mejores años de vida.***

***A María Repice y a Ian Johnstone por su colaboración en la traducción y edición de los artículos científicos publicados en esta tesis.***





*Soy una gran creyente en la suerte. Cuanto más trabajo, más parezco tener.*

**Stephen Leacock.**



# ÍNDICE

1. RESUMEN EN CASTELLANO.....	17
2. RESUMEN EN INGLÉS.....	21
3. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	25
4. GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	29
5. INTRODUCCIÓN.....	33
5.1. Diabetes mellitus.....	35
5.1.1 Concepto y tipos de diabetes.....	35
5.1.2 Prevalencia e incidencia de la diabetes mellitus.....	38
5.2. Anatomía de la retina.....	40
5.3. Retinopatía diabética.....	43
5.3.1. Concepto, etiopatogenia y epidemiología.....	43
5.3.2. Clasificación.....	46
5.4. Edema macular diabético.....	49
5.4.1. Concepto, etiopatogenia y epidemiología.....	49
5.4.2 Clasificación.....	52
5.4.3 Técnicas diagnósticas del edema macular diabético.....	58
5.4.3.1 Tomografía de coherencia óptica.....	64
5.4.4 Tratamiento del edema macular diabético.....	67
5.5. Cribado de la retinopatía diabética y el edema macular diabético a través de telemedicina.....	75
6. OBJETIVOS.....	79

6.1. Objetivo principal.....	81
6.2. Objetivos secundarios.....	81
7. JUSTIFICACIÓN.....	83
8. HIPÓTESIS.....	87
9. RESUMEN DE LAS PUBLICACIONES PRESENTADAS.....	91
9.1. Métodos.....	93
9.2. Resultados.....	98
9.3. Discusión.....	104
10. CONCLUSIÓN.....	109
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	113
12. ANEXOS (TRANSCRIPCIÓN DE LAS PUBLICACIONES).....	135





# 1. RESUMEN EN CASTELLANO





Hay dos complicaciones principales asociadas a la pérdida de visión en la diabetes, la retinopatía diabética proliferativa y el edema macular diabético, siendo éste último la primera causa de baja visión en los pacientes diabéticos. El método diagnóstico de referencia (Gold Standard) del edema macular diabético se basa en la exploración estereoscópica del fondo de ojo con una lente de magnificación de contacto o no contacto con la pupila en midriasis. Se han utilizado retinografías para el cribado de la retinopatía diabética y del edema macular, sin embargo, el engrosamiento difuso o en forma de quistes de la retina como primer signo de edema macular diabético puede pasar desapercibido con este método de exploración, ya que sólo permite detectar edema macular por la presencia de exudados duros o signos indirectos como hemorragias o microaneurismas a nivel macular.

La llegada de la tomografía de coherencia óptica (OCT, optical coherence tomography) ha supuesto un cambio tanto en el diagnóstico como en el manejo del edema macular diabético. La OCT permite obtener imágenes de cortes transversales de la retina en alta resolución. Con ellos podemos conocer tanto el espesor retiniano como su morfología, así como la presencia o no de líquido intrarretiniano. Algunos aparatos de OCT realizan simultáneamente una fotografía de la retina y el corte transversal de la misma, ambos combinados constituyen una herramienta excepcional en el diagnóstico de edema macular. Es por ello que se puede plantear su uso como un método de cribado de edema macular diabético en atención primaria, pues solventa los déficits de los otros métodos descritos anteriormente. Sin embargo, faltan estudios que valoren la validez de la OCT como método diagnóstico del edema macular usando tanto el espesor foveal como la presencia de líquido intrarretiniano. Por ese motivo decidimos realizar un estudio validando el OCT (3D OCT-1 Maestro; Topcon Corporation®, Itabashi, Tokyo, Japan) para el diagnóstico de edema macular diabético usando ambos parámetros. Además, este OCT realiza de forma simultánea una retinografía y el enfoque es automático, facilitando la adquisición de imágenes sin entrenamiento previo, pudiendo constituir

una herramienta excelente para el cribado de edema macular diabético y retinopatía diabética en atención primaria.

Se tomó una muestra de 277 ojos procedente de los centros de atención primaria en el área de salud de Elche (España). Se recogieron los siguientes datos: presencia de edema macular diabético medido por exploración estereoscópica del fondo de ojo con la pupila en midriasis por un oftalmólogo experto en retina y por otro lado medimos con la OCT el espesor foveal y la presencia de fluido intrarretiniano. Se detectaron un total de 37 ojos con edema macular diabético. Se construyó un modelo de regresión logística binario y se obtuvieron puntos de corte para detectar edema macular diabético en función de la presencia de este líquido (90  $\mu\text{m}$  en presencia de líquido y 310  $\mu\text{m}$  cuando no aparezca). El modelo fue validado interna y externamente mediante bootstrapping, calculando los parámetros más relevantes en una prueba diagnóstica (sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidades y área bajo la curva ROC). Los resultados que obtuvimos en la validación interna fueron: sensibilidad, 0.83, especificidad, 0.89, cociente de probabilidad positivo, 7.34, cociente de probabilidad negativo, 0.19, área bajo la curva ROC, 0.88.

Por otro lado, en una muestra de 134 ojos de pacientes diabéticos tratados en el servicio de oftalmología del área de salud de Elche (España) se le realizó la validación externa de los puntos de corte construidos anteriormente, obteniéndose los siguientes resultados: sensibilidad, 0.75, especificidad, 0.95, cociente de probabilidad positivo, 14.31, cociente de probabilidad negativo, 0.26, área bajo la curva ROC, 0.88.

En conclusión, podemos decir que hemos elaborado una herramienta que discrimina de forma precisa entre los pacientes que tienen edema macular y los que no, pudiendo establecerse como método de cribado en atención primaria. No obstante, deben de realizarse estudios de validación externa en otras áreas geográficas, para generalizar los resultados obtenidos a la práctica clínica habitual.

## 2. RESUMEN EN INGLÉS





The two main complications associated with loss of vision in persons with diabetes are proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular oedema; this latter is the leading cause of poor vision in diabetic patients. The gold standard for diagnosis of diabetic macular oedema is based on stereoscopic examination of the fundus of the eye using a magnifying lens, with or without contact, with the pupil in mydriasis. Although retinography is commonly used for the screening of diabetic retinopathy and macular oedema, diffuse thickening or thickening in the form of retinal cysts as the initial sign of diabetic macular oedema may go unnoticed using this method, as it only allows the detection of macular oedema in the presence of hard exudates or indirect signs like macular haemorrhage or microaneurysms. The implantation of optical coherence tomography (OCT) has led to changes in both the diagnosis and the management of diabetic macular oedema. OCT provides high resolution cross-sectional images of the retina, enabling determination of both the retinal thickness and its morphology, in addition to showing the presence or absence of intraretinal fluid. Some OCT devices can produce a photograph of the retina as well as a cross-sectional image at the same time. Both combined are an exceptional tool in the diagnosis of macular oedema. This facet suggests that it can be used as a screening method for diabetic macular oedema in the primary care setting, as it would overcome the deficits of the other methods described. Nevertheless, studies are lacking that assess the validity of OCT as a diagnostic method for macular oedema using both foveal thickness and the presence of intraretinal fluid. Accordingly, we undertook a study to validate the use of OCT (3D OCT-1 Maestro; Topcon Corporation®, Itabashi, Tokyo, Japan) for the diagnosis of diabetic macular oedema using these two parameters. Furthermore, this OCT device gives a simultaneous retinography and the focus is automatic, thereby enabling image acquisition with no prior training. Consequently, it could be an excellent tool for the screening of diabetic macular oedema and diabetic retinopathy in primary care.

The study comprised a sample of 277 eyes of patients visiting their primary health care centres in Elche (Spain). The following data were recorded: presence of diabetic macular oedema as measured by stereoscopic study of

the fundus of the eye with the pupil in mydriasis, done by an ophthalmologist expert in the retina; and the foveal thickness and the presence of intraretinal fluid as measured by OCT. A total of 37 eyes were found to have diabetic macular oedema. A binary logistic regression model was constructed and cut-off points obtained to detect diabetic macular oedema according to the presence of intraretinal fluid (90  $\mu\text{m}$  in the presence of fluid and 310  $\mu\text{m}$  otherwise). The model was validated internally and externally by bootstrapping, calculating the most relevant parameters in a diagnostic test (sensitivity, specificity, likelihood ratios and area under the ROC curve). The results in the internal validation were: sensitivity, 0.83, specificity, 0.89, positive likelihood ratio, 7.34, negative likelihood ratio, 0.19, area under the ROC curve, 0.88.

In a sample of 134 eyes of diabetic patients treated in the ophthalmology service of the Elche health area (Spain) we undertook external validation of the previously constructed cut-off points. The results were: sensitivity, 0.75, specificity, 0.95, positive likelihood ratio, 14.31, negative likelihood ratio, 0.26, area under the ROC curve, 0.88.

In conclusion, we have elaborated a tool to discriminate precisely between patients who do or do not have macular oedema. This tool can be used as a screening method in primary care. Nonetheless, external validation studies should be undertaken in other geographical areas before the results reported here can be generalised to usual clinical practice.



### 3. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS





Figura 1: retinopatía diabética no proliferativa moderada. Se aprecian hemorragias, microaneurismas y arrosamiento venoso.....	48
Figura 2: retinopatía diabética proliferativa. Se distinguen neovasos a nivel de papila.....	48
Figura 3: edema macular E1, esponjiforme.....	55
Figura 4: edema macular E3, con desprendimiento neurosensorial.....	56
Figura 5: oftalmoscopio indirecto y lente de 28 dioptrías.....	59
Figura 6: lámpara de hendidura, lente de 3 espejos de Goldman y lente de 78 dioptrías utilizadas para explorar con biomicroscopía la presencia de retinopatía diabética o edema macular diabético.....	60
Figura 7: retinógrafo no midriático TRC-NW400 de Topcon®.....	61
Figura 8: 3D OCT-1 Maestro de Topcon: realiza retinografía y tomografía de coherencia óptica de forma simultánea y automática.....	66
Figura 9: imagen obtenida de la OCT 3D Maestro de Topcon®, donde podemos ver el B-scan, la retinografía y el mapa de espesor macular.....	67
Figura 10: paciente con exudación en forma de circinada en rama 2º de arcada temporal superior, sin provocar edema macular. Es candidato a terapia láser.....	69
Figura 11: Curva ROC de las probabilidades pronosticadas de edema macular obtenidas a través del modelo de regresión.....	100
Figura 12: Puntos de corte para el espesor foveal en función de la presencia de líquido intrarretiniano para detectar edema macular diabético con la tomografía de coherencia óptica .....	101

Figura 13: Parámetros de relevancia clínica para valorar la prueba diagnóstica construida.....	104
Tabla 1: Características descriptivas de los ojos de los pacientes diabéticos analizados .....	99
Tabla 2: Comparativa de las características descriptivas de la muestra de validación externa con la original .....	103



## 4. GLOSARIO DE ABREVIATURAS





ADA: American Diabetes Association (Asociación Americana de Diabetes)

AGF: angiografía fluoresceínica

AUC: área under the curve (área bajo la curva)

AVM: adhesión vitreomacular

CNM: cámaras no midriáticas

CPN: cociente de probabilidad negativo

CPP: cociente de probabilidad positivo

D: dioptrías

DD: diámetro de disco

DM: diabetes mellitus

EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento)

EMCS: edema macular clínicamente significativo

EMD: edema macular diabético

EPR: epitelio pigmentario de la retina

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudio del Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética)

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos)

FT: foveal thickness (espesor foveal)

GDRPG: Global Diabetic Retinopathy Group (Grupo Global de Retinopatía Diabética)

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HLA: Human leukocyte antigen (antígeno leucocitario humano)

HTA: hipertensión arterial

IC: intervalo de confianza

IGF-1: insulin-like growth factor-1 (factor de crecimiento insulínico, tipo 1)

IMC: índice de masa corporal

IFR: intrarretinal fluid (fluido intrarretiniano)

IRMA: anomalías microvasculares intrarretinales

MAVC: mejor agudeza visual corregida

OCT: optical coherence tomography (tomografía de coherencia óptica)

PIO: presión intraocular

RD: retinopatía diabética

RDNP: retinopatía diabética no proliferativa

RDP: retinopatía diabética proliferativa

TVM: tracción vitreomacular

VEGF: vascular endothelial growth factor (factor de crecimiento vascular endotelial)



## 5. INTRODUCCIÓN





## 5.1. Diabetes mellitus.

### 5.1.1. Concepto y tipos de diabetes.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica del metabolismo, con base genética y caracterizada por la hiperglucemia, resultante del defecto en la secreción de insulina, error en la acción de la insulina o bien ambos factores.

La DM se puede manifestar de 3 formas:

- a) Síndrome metabólico secundario al déficit absoluto o relativo de insulina que genera hiperglucemia, glucosuria, polifagia, polidipsia, poliuria y alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas.
- b) Síndrome vascular que afecta a todos los órganos, pero especialmente al corazón, circulación cerebral y periférica, riñones y retina. La afectación puede ser macroangiopática o microangiopática.
- c) Síndrome neuropático, que afecta tanto al sistema autónomo como periférico<sup>1</sup>.

Conforme se han ido conociendo los factores etiológicos responsable de la DM, han ido surgiendo los distintos subtipos, actualmente diferenciamos 4 subtipos<sup>1</sup>:

- DM tipo I: secundaria a una destrucción de las células  $\beta$  pancreática, dando lugar a un déficit absoluto de insulina. A su vez la podemos dividir en de causa inmune e idiopática.
  - o *Causa inmune*: esta forma de diabetes corresponde al 5-10% de los pacientes y es el resultado de la destrucción de origen inmune de la célula  $\beta$  pancreática, mediada por autoanticuerpos, los cuales muchos pueden ser detectados en el 85-90% de las personas. Este subtipo de diabetes tiene una fuerte asociación con el HLA (human leukocyte antigen; antígeno leucocitario

humano), así como relación con los genes DQA y DQB. Estos pacientes tienen mayor predisposición a otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, vitíligo, miastenia gravis, hepatitis autoinmune, etc. Este tipo de diabetes es más común en niños y adolescentes y el grado de destrucción de las células  $\beta$  es variable, siendo mayor cuanto más joven sea la edad de debut. Es frecuente que estos pacientes debuten con una cetoacidosis.

- *Causa idiopática*: en este subtipo se engloban aquellos pacientes con insulinopenía, pero sin evidencia de autoinmunidad. Son un grupo minoritario de pacientes, sin embargo, la gran mayoría tiene una procedencia africana o asiática.
  
- DM tipo II: en este grupo se engloba la mayoría de pacientes, entre el 90-95%. La causa se encuentra en la resistencia a la insulina y una deficiencia relativa de insulina, de hecho, es común que estos pacientes no precisen tratamiento con insulina al inicio y durante largo tiempo de su enfermedad. Este subtipo de diabetes puede pasar desapercibida durante los primeros estadios, ya que la hiperglucemia se instaura de forma gradual y el paciente permanece asintomático. Hay probablemente muchas causas que generen este tipo de diabetes, entre ellas la obesidad, que de por sí genera una resistencia a la insulina y la falta de actividad física. También se ha descrito con mayor frecuencia en pacientes con hipertensión arterial (HTA) y dislipemia y en mujeres con previa diabetes gestacional. Existe una predisposición genética fuerte para este subtipo de DM.
  
- Diabetes gestacional: se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se diagnostique durante el embarazo, aunque se resuelva tras el parto, de forma que las mujeres diabéticas que quedan embarazadas no forman parte de este subtipo. El diagnóstico se lleva a cabo mediante una prueba de O 'Sullivan o bien una curva de glucemia. Es importante la detección de la diabetes gestacional ya que estas

pacientes tienen un riesgo aumentado de morbilidad fetal y además porque aproximadamente un 60% de estas pacientes desarrollará diabetes en los próximos 15 años tras el parto.

- Otros tipos específicos de diabetes: aquí englobamos un grupo heterogéneo de subtipos de diabetes, que son:
  - *Defectos genéticos de las células  $\beta$  pancreáticas*: hay un defecto en la secreción de la insulina, siendo la acción de esta normal. Se hereda con patrón autosómico dominante. La forma más frecuente está asociada con mutaciones en el cromosoma 12 en un factor de transcripción hepático, denominado factor nuclear hepático 1- $\alpha$ . Otras mutaciones descritas son en el cromosoma 7p, en el gen de la glucocinasa, que actúa como un sensor de glucosa.
  - *Defectos genéticos en la acción de la insulina*: incluye defectos genéticos que afectan al receptor de la insulina. Se ha descrito en mujeres con ovarios quísticos y signos de virilización. También en dos raros síndromes pediátricos, como el síndrome de Rabson-Mendenhall y el síndrome de Leprechaunism.
  - *Enfermedades del páncreas exocrino*: aquí incluimos procesos adquiridos como pancreatitis, traumatismo, infecciones, cirugía, carcinomas pancreáticos. También enfermedades como la fibrosis quística o la hemocromatosis y ya menos frecuente la ausencia congénita de islotes pancreáticos o la diabetes transitoria del recién nacido.
  - *Endocrinopatías*: varias hormonas tienen una función antagonista a la insulina, como son la hormona del crecimiento, el cortisol, el glucagón o la epinefrina, de forma que enfermedades como la acromegalia, el síndrome de Cushing, el feocromocitoma o el glucagonoma, pueden provocar una diabetes.

- *Inducido por fármacos o productos químicos*: varios fármacos pueden alterar la secreción de insulina, entre ellos tóxicos como el Vacor, usado como veneno de ratas, o fármacos como la pentamidina. También hay fármacos que pueden alterar la acción de la insulina como el ácido nicotínico o los glucocorticoides.
- *Secundaria a infecciones*: coxsackievirus B, citomegalovirus, adenovirus, paperas, todos ellos han sido relacionados con el desarrollo de la enfermedad.
- *Asociada a síndromes genéticos*: muchos síndromes presentan diabetes dentro del espectro de manifestaciones que los constituyen, entre ellos destacamos síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, síndrome de Prader-Willi, Porfiria, y otros síndromes genéticos.

### **5.1.2. Prevalencia e incidencia de la diabetes mellitus**

La prevalencia de la DM ha ido en aumento progresivo en los últimos años, lo que implica un problema sanitario importante en lo que a mortalidad y morbilidad se refiere, además de un elevado coste sanitario y social. La DM es una enfermedad cada vez más prevalente en el mundo, constituyendo una de las mayores amenazas para la salud de la humanidad en el siglo XXI tanto en países desarrollados como en los no desarrollados.

La prevalencia de la DM en el año 2010 era de 285 millones de personas, lo que representa un 6.4% de la población con edades comprendidas entre los 20 y los 79 años. Se ha estimado un aumento de hasta 438 millones de pacientes para el año 2030, lo que representa un incremento del 69% en la población adulta en los países en vías de desarrollo y del 20% en los países desarrollados. En Europa, se estima que pase de un 6.9% de prevalencia en el año 2010 a un 8.1% en el año 2030, y en España pasaría del 8.7% al 11.1%<sup>2</sup>.

Un 90-95% de los diabéticos tiene DM de tipo II y por eso, aunque la diabetes de tipo I (5-10% de la población diabética) se asocia con complicaciones más frecuentes y más graves, la mayor parte de pacientes con problemas visuales secundarios a retinopatía diabética (RD) pertenecen al tipo II<sup>3</sup>. Además, el aumento de la frecuencia de obesidad en la infancia puede provocar un incremento de la frecuencia en la DM tipo II en la edad pediátrica<sup>4</sup>.

La prevalencia aumenta de forma significativa con la edad, pues afecta a un 10-15% de los mayores de 65 años y a un 20% de los mayores de 80 años<sup>5</sup>. Para la DM en el embarazo se han descrito prevalencias entre el 4.5 y el 16.1%. En cuanto a incidencia anual, se estima entre 146 y 820 por 100,000 personas-año para la DM tipo II y entre 10 y 17 nuevos casos anuales por 100,000 personas para la DM tipo I<sup>6</sup>.

En España disponemos de estudios epidemiológicos realizados en varias comunidades, cuyas tasas de prevalencia se sitúan entre el 6-12%, por lo que se estima una prevalencia global del 6.5% para una población entre 30-65 años. En estos trabajos se ha objetivado un claro incremento de la prevalencia de la diabetes relacionada con la edad, que alcanza hasta el 25% en los mayores de 70 años<sup>7</sup>. La encuesta de Salud en la Comunidad Valenciana del año 2010, en donde participaron 3479 mayores de 15 años, se indicó una prevalencia de DM declarada del 6.9% en hombres y del 6.5% en mujeres<sup>8</sup>.

Otro dato importante es el número de pacientes con DM que desconocen que padecen dicha enfermedad, la IDF (International Diabetes Federation, Federación Internacional de Diabetes) estima alrededor de 175 millones de personas en el mundo<sup>9</sup>. La mayoría se trata de pacientes con DM tipo II, y en concreto en España se estima que puede haber un 6% adicional de pacientes con DM que lo desconocen<sup>10</sup>. Esto tiene importante relevancia por las complicaciones derivadas de la DM, de hecho, hay estudios que describen que muchas personas con DM no diagnosticada ya sufren complicaciones en diferentes órganos como insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal crónica o neuropatía<sup>11</sup>.

Además, es importante destacar el gasto que genera esta enfermedad en el sistema de salud. Se describen 5.1 millones de muertos en el año 2013 y un coste de 548,000 millones de dólares en gasto sanitario. A nivel de España se ha publicado en el año 2013<sup>12</sup> un coste directo de 5.1 billones de euros y 1.5 billones derivados de complicaciones de la DM, y en torno a 2.8 billones de euros por pérdida de la actividad laboral.

## 5.2. Anatomía de la retina

La vesícula óptica primitiva se invagina durante su crecimiento y forma la vesícula óptica secundaria, la cual presenta dos hojas: externa e interna. De la hoja externa deriva el epitelio pigmentario retiniano (EPR) y de la hoja interna derivan las restantes nueve capas retinianas, lo que llamamos la capa neurosensorial. Embriológicamente entre las dos hojas queda un espacio virtual que a lo largo de la vida puede hacerse real en procesos patológicos tales como el desprendimiento de retina.

La retina constituye la capa más interna, en íntimo contacto con ella encontramos, por dentro, el humor vítreo a través de la hialoide; por fuera se relaciona con la úvea, concretamente con la membrana de Bruch y la coriocapilar. En la parte anterior limita con el epitelio ciliar de la pars plana con el que se continúa. En esta zona la retina forma una corona circular dentada llamada ora serrata. Tanto a nivel de la papila como de la ora serrata la retina establece uniones firmes con las capas subyacentes<sup>13,14</sup>.

La retina presenta histológicamente diez capas que describimos de exterior a interior:

- *EPR*, deriva de la hoja externa de la vesícula óptica. Las siguientes capas lo harán de la hoja interna. Consiste en una lámina de células cuboideas, con pigmento y numerosas interdigitaciones hacia los fotorreceptores (conos y bastones) de la capa neurosensorial. Las células del EPR tienen un tamaño de aproximadamente de 16µm de diámetro, aunque en el área macular son más altas y más densas. Las células están unidas entre sí por lo que llamamos zónula



occludens, que son uniones estrechas entre sus paredes laterales constituyendo lo que llamamos barrera hematorretiniana externa<sup>13,14</sup>.

El resto de capas que se describen a continuación pertenecen a la retina neurosensorial<sup>13,14</sup>:

- *Capa de fotorreceptores*, es la capa más externa y está constituida por los segmentos externos de las células fotorreceptoras. La retina presenta unas 20 veces más bastones que conos, sin embargo, es en la fóvea donde se concentran mayor densidad de conos, unos 140,000 por mm<sup>2</sup> y en la fóvea central no hay bastones.
- *Membrana limitante externa*, está formada por los puntos de unión de los fotorreceptores adyacentes y las células de Müller.
- *Capa nuclear externa*, constituida por los núcleos de las células fotorreceptoras.
- *Capa plexiforme externa*, formada por las interconexiones entre los cuerpos sinápticos de los fotorreceptores y las células horizontales y bipolares. A dicha capa se la conoce como capa de fibras de Henle.
- *Capa nuclear interna*, contiene los núcleos de las células bipolares, de Müller y amacrinas.
- *Capa plexiforme interna*, constituida por la sinapsis entre los axones de las células bipolares y amacrinas con las dendritas de las células ganglionares de la retina.
- *Capa de células ganglionares*, formada por los cuerpos celulares de las células ganglionares.

- *Capa de fibras nerviosas*, formado por los axones de las células ganglionares. Normalmente no se mielinizan hasta después de pasar por la lámina cribosa del nervio óptico.
- *Membrana limitante interna*, está constituida por las placas terminales de las células de Müller y las uniones a la membrana basal.

La retina neurosensorial presenta una pequeña mancha oval, color amarillo, que denominamos *mácula*, que se alberga entre las arcadas vasculares temporales, e histológicamente es aquella región que tiene más de una capa de núcleos de células ganglionares. El color amarillo se debe a la presencia de pigmentos carotenoides (zeaxantina y luteína), localizado principalmente a nivel de la capa de fibras de Henle<sup>13,14</sup>.

En el centro de la mácula está la *fóvea*, una pequeña depresión retiniana de 1.5 mm de diámetro, alrededor de la fóvea está la *parafóvea*, de 0.5 mm de anchura, donde la capa de células ganglionares, la capa nuclear interna y la capa plexiforme externa tienen su máximo grosor, y más periférica a esta zona está la *perifóvea*, de 1.5 mm de anchura. A su vez dentro de la fóvea describimos la *fovéola*, de 0.35 mm de anchura. En esta zona sólo hay fotorreceptores, células de Müller y otras células gliales. La capa de fotorreceptores a nivel de la foveola está constituida completamente por conos, que explica la alta agudeza visual de esta pequeña zona. Los axones de los conos a este nivel se dirigen oblicuamente en dirección a las células bipolares y ganglionares, con una proporción de sinapsis de un cono a una célula bipolar<sup>13,14</sup>.

### **5.3. Retinopatía diabética**

#### **5.3.1. Concepto, etiopatogenia y epidemiología**

La RD es secundaria a la microangiopatía que afecta al lecho vascular retiniano. La etiopatogenia exacta responsable de la RD es desconocida, aunque existen varias teorías que relacionan las alteraciones metabólicas que se suceden en la diabetes y las anomalías histológicas encontradas en la retina de estos pacientes<sup>15-17</sup>.

La aldolasa reductasa es una enzima que, en presencia de una elevada concentración de azúcar, convierte el azúcar en alcohol, convirtiendo la glucosa en sorbitol, que no puede difundir fuera de la célula, pasando por efecto osmótico agua a la célula causando daño celular. Este efecto se ha descubierto en los pericitos microvasculares retinianos, que determina la pérdida de estas células. Cuando estas células desaparecen la pared vascular se dilata focalmente, dando lugar a los microaneurismas.

Al mismo tiempo el aumento de la concentración intracelular de sorbitol va a alterar la membrana basal, al disminuir la actividad de la protein quinasa C y de la ATPasa de la membrana plasmática. Se observa en la membrana basal un engrosamiento, vacuolización y depósito de colágeno, que contribuyen a modificar su permeabilidad y alteran su función en la regulación de la proliferación y diferenciación celular.

Todo esto conduce a una oclusión microvascular con una hipoxia retiniana secundaria, que a su vez lleva al desarrollo de shunts arterio-venosos y neovascularización con un aumento de la permeabilidad a través de los vasos anómalos. Este aumento de la permeabilidad se manifiesta con la presencia de microaneurismas, hemorragias y edema. Se han detectado varios factores que influyen en la neovascularización, como son: factores de crecimiento de fibroblastos, el IGF (insulin-like growth factor-1, factor de crecimiento insulínico tipo 1), la angiotensina II y el cambio en la composición química de la membrana basal.

En el manejo de la RD es fundamental el abordaje multidisciplinar, entre el endocrino o médico de familia y el oftalmólogo. Es conocido que el control intensivo de la glucemia disminuye la aparición del edema macular diabético (EMD)<sup>18</sup>, así como la progresión de la RD<sup>19</sup>, y además este beneficio dura durante años, lo que conocemos como “memoria metabólica”. Además, se ha visto que la prevención primaria de las complicaciones asociadas a la diabetes, así como la terapia intensiva de la diabetes es más eficaz que la prevención secundaria, es decir, una vez que las complicaciones ya han comenzado<sup>20</sup>.

También se ha visto que un control rápido de las glucemias puede provocar un empeoramiento paradójico tanto de la RD como del EMD, de forma que a peor control del paciente en el momento de empezar la terapia intensiva, mayor grado de RD y mayor rapidez en la normalización de las cifras de glucemias, mayor es la probabilidad de que haya un empeoramiento de la RD o del EMD<sup>21</sup>. Sin embargo, hay un beneficio claro del control de la glucemia a largo plazo sobre la RD y EMD, por lo que, la ADA (American Diabetes Association, Asociación Americana de Diabetes) recomienda con un grado de evidencia A un control glucémico óptimo para reducir el riesgo o bien enlentecer la progresión de la RD.

Además del control glucémico, se han visto otros factores que pueden influir en la evolución de la RD<sup>22-28</sup>:

- Factores genéticos: se ha visto una relación entre la retinopatía proliferante y el HLA DR3, HLA DR4, y HLA B15.
- Duración de la DM.
- Sexo masculino: se ha visto una mayor prevalencia de RD en el género masculino, con un 36.27% (IC: 35.99-36.55%) frente a un 34.46% (IC: 34.19-34.73%) en mujeres<sup>48</sup>.

- La pubertad: con los cambios hormonales se produce un aumento de IGF-1, que induce un aumento de la capacidad proliferativa de células, entre ellas, el endotelio vascular.
- Nefropatía: debido a la microangiopatía el riñón empieza a sufrir lesiones y ello conlleva a una pérdida de albúmina en orina que puede llevar hasta el fallo renal y la insuficiencia renal, con un aumento de creatinina en sangre. La RD y la nefropatía diabética están claramente relacionadas, ya que ambas son resultado de la microangiopatía, es tanto que, para llegar al diagnóstico de nefropatía de origen diabético, se precisa la existencia de una RD, si no es así, el diagnóstico de nefropatía diabética debe ponerse en duda.
- HTA: se asocia a un aumento del riesgo de progresión de RD y aparición EMD.
- La presencia de una estenosis de la carótida interna protege de la RD en el ojo homolateral.
- El embarazo favorece la progresión de la RD, especialmente en pacientes con DM tipo 1.
- Factores oculares que pueden proteger a la retina de las complicaciones de la DM son la presencia de glaucoma, la miopía y cualquier enfermedad que genere cicatrices coriorretinianas.

La RD afecta en torno a un tercio de las personas con DM, conforme aumenta la prevalencia mundial de la DM también aumenta el número de personas con complicaciones relacionadas con la diabetes<sup>29</sup>. Se ha visto que la quinta causa de ceguera en la población europea es la RD, por detrás de las cataratas, los defectos refractivos, el glaucoma y la degeneración macular. A su vez la ceguera por RD ha ido en incremento en los últimos años, de un 3.5% (2.4-5.4%) en el año 1990 a un 4% (2.5-6.9%) en el año 2010<sup>30</sup>.

Es de destacar que la prevalencia de RD en pacientes afectados de DM tipo 1 ha disminuido y esto se ha asociado con las mejoras en el tratamiento, así como del control de los factores de riesgo<sup>31,32</sup>. La prevalencia de la RD es muy variable en función de la región del mundo a la cual nos referimos, de forma que podemos tener un 10% en Noruega, un 31% en China o bien pasar a un 61% en África del Sur<sup>29</sup>.

El trabajo de Yau y colaboradores<sup>33</sup> realiza un metaanálisis de 35 estudios con datos de 22,896 pacientes con DM de estados Unidos, Europa, Australia y Asia, entre los años 1980 y 2008, e indica una prevalencia media de cualquier grado de RD de 34.6% (IC: 34.5-34.8%) y de RD con afectación visual de 10.2% (IC: 10.1-10.3%). Se ha visto que la prevalencia de RD y de RD proliferativa (RDP), varía según la etnia, siendo mayor en afroamericanos y menos en asiáticos<sup>34</sup>.

En España la prevalencia de RD se sitúa entre un 25 y un 30%<sup>35,36</sup>. Los resultados son similares a los obtenidos en otros países como Reino Unido, con un sistema de cribado con retinografía no midriática parecido al nuestro<sup>37</sup>.

### **5.3.2. Clasificación**

Actualmente la clasificación más empleada en la práctica clínica es la del Global Diabetic Retinopathy Group (GDRPG, Grupo Global de Retinopatía Diabética)<sup>38</sup>, publicada en el año 2002 y basada en los hallazgos patológicos del fondo de ojo. Dicha clasificación tiene su base científica en los resultados del estudio ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, Estudio del Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética)<sup>39</sup>. Distinguimos los siguientes grados:

- Sin RD aparente: pacientes diabéticos sin alteraciones diabéticas en el fondo de ojo. Ausencia de microaneurismas.
- RD no proliferativa (RDNP), a su vez distinguimos:

- Leve: sólo microaneurismas.
  
- Moderada: presencia de microaneurismas, junto a menos de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes, exudados duros, exudados algodonosos y arrosamiento venoso en 1 solo cuadrante (Figura 1).
  
- Severa: presencia de microaneurismas junto a uno de los siguientes hallazgos, lo que conocemos como la regla del 4, 2, 1 (Figura 2):
  - Hemorragias intrarretinianas severas ( $> 20$ ) en cada uno de los 4 cuadrantes.
  - Arrosamiento venoso en  $\geq 2$  cuadrantes.
  - Anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) en  $\geq 1$  cuadrante.
  - Ausencia de signos de RD proliferativa.
  
- RDP: se caracteriza por la presencia de neovasos y/o hemorragías prerretinianas o hemovítreo (Figura 3).



Figura 1: retinopatía diabética no proliferativa moderada. Se aprecian hemorragias, microaneurismas y arrosamiento venoso.



Figura 2: retinopatía diabética proliferativa. Se distinguen neovasos a nivel de papila.



## 5.4. Edema macular diabético

### 5.4.1. Concepto, etiopatogenia y epidemiología

El EMD, representa en la actualidad la causa más frecuente de pérdida de visión en los pacientes diabéticos y por tanto una de las complicaciones oculares más temidas. Afecta tanto a DM tipo 1 como DM tipo 2 y tiene una prevalencia elevada y creciente que de acuerdo con la Federación Internacional de la Diabetes se sitúa en torno al 11% de la población diabética pero que a los 20 años de evolución de la enfermedad puede llegar al 29%<sup>40</sup>.

Al igual que sucede con la RD el EMD tiene una prevalencia diferente según la etnia<sup>41</sup>, de forma que en los afroamericanos tienen una prevalencia del 11.1%, los hispanos del 10.7%, los caucásicos del 2.7% y los chinos del 8.9%. El grupo español de Romero-Aroca P y colaboradores<sup>42</sup> publicaron una prevalencia de EMD clínicamente significativo en el año 2009 de 6.44% en caso de DM tipo 2 y del 5.73% en DM tipo 1.

Respecto a la incidencia de EMD, en el estudio de Klein y colaboradores<sup>43</sup> para DM tipo 1, describe una incidencia acumulada a los 25 años del 29%, y si nos referimos a EM clínicamente significativo el valor es del 17%. El grupo español de Romero-Aroca P y colaboradores<sup>44,45</sup> publicaron una incidencia acumulada a los 10 años en la DM tipo 1 del 11.07% y en la DM tipo 2 una incidencia acumulada a los 8 años del 6.36%.

El EMD aparece a partir de varios mecanismos fisiopatológicos complejos, y es por ello por lo que debe de ser abordado de forma multidisciplinar. Se inicia a partir de varios eventos patológicos provocados por el régimen persistente de hiperglucemia con la consecuente disfunción de la red endotelial vascular, principalmente los capilares. Entre estos eventos patológicos se encuentran:

- La acumulación de productos finales de glucosilación enzimática avanzada en las láminas basales de los capilares.
- La sobrerregulación de las vías de señalización de la proteína quinasa C.

- El aumento del flujo de la vía de los polioles.
- Las alteraciones de sistema regulatorio renina-angiotensina-aldosterona.
- Las alteraciones reológicas en el ambiente hemodinámico del sistema vascular capilar de la retina<sup>46,47</sup>.

En la actualidad se están estudiando otros factores etiopatogénicos implicados como la actividad inflamatoria local producidos por la presencia de citocinas, el estrés oxidativo inducido por la peroxidación lipídica y la producción de especies reactivas de oxígeno, la activación de la microglía retiniana asociada a los mecanismos de muerte celular inducida mediante necrosis o apoptosis y la angiogénesis modulada por factores de crecimiento<sup>40-44, 48,49</sup>. Las alteraciones iniciales en la pared del endotelio capilar, resultado de las alteraciones metabólicas inducidas por la hiperglucemia, conllevan un daño endotelial crónico con la alteración de la función y el consecuente reclutamiento de leucocitos circulantes. Los capilares retinianos sufren un engrosamiento difuso lo que induce a alteraciones en las moléculas de adhesión intercelular en el endotelio capilar, lo que permite la fuga de componente intravascular lo que a su vez también conduce a una alteración de la composición y funcionamiento de la matriz extracelular, que condiciona un régimen de hipoxia celular.

Durante todo este proceso se genera un proceso de inflamación local con la secreción de mediadores proinflamatorios e interleucinas y varios factores de crecimiento. La situación de hipoxia celular desencadena eventos relacionados con el estrés oxidativo, a través de la peroxidación lipídica de las membranas mitocondriales, la aparición de productos reactivos de oxígeno, los cuales se acumulan en el citoplasma celular y activan vías de señalización relacionadas con la muerte celular mediante apoptosis o necrosis<sup>50-52</sup>.

Los factores de riesgo para desarrollar EMD son muy similares a los observados para el desarrollo de la RD:

- Sexo: la prevalencia de EMD es similar en ambos sexos, en hombres en torno a un 7.44% (IC 95%: 7.30 - 7.57%) y en mujeres un 7.54% (IC 95%: 7.42 - 7.66%)<sup>53</sup>.
- Etnia: al igual que ocurría con la RD, se ha visto que entre los afroamericanos la prevalencia de EMD es de en torno al 1.35%, frente al 8.42% en caucásicos, un 8.13% en chinos, un 7.5% en hispanos y un 5% en asiáticos<sup>48</sup>.
- El embarazo: se ha visto como factor de riesgo de desarrollo de RD, sobre todo en DM tipo 1, así como el progreso a formas más graves de RD, lo que incluiría el desarrollo de EMD. También se ha visto que esta progresión es transitoria y la gravedad de la RD regresa postparto<sup>54</sup>.
- Duración de la diabetes: el tiempo de evolución de la DM es un factor de riesgo importante en el desarrollo de RD, pero en el caso del EMD no está tan claramente definido. De todas maneras, la incidencia de EMD aumenta con el paso del tiempo en los pacientes con DM<sup>48</sup>.
- Valores de HbA1c: como se ha descrito anteriormente un control rápido de las glucemias puede provocar un empeoramiento paradójico tanto de la RD como del EMD, por otro lado, los niveles elevados de Hb1c como reflejo de mal control metabólico aumentan la prevalencia de EMD.
- HTA.
- Nefropatía: ya se ha descrito su asociación con la RD, sin embargo en el caso de EMD, no se ha podido demostrar que la microalbuminuria sea un factor de riesgo para el EMD<sup>55</sup>.

- Niveles de lípidos: hay controversia, pues hay algunos trabajos que muestran una relación positiva entre las cifras elevadas de lípidos y el desarrollo de RD o EMD<sup>56</sup>, sin embargo, hay otros que no pueden demostrar esta asociación<sup>57</sup>.
- Estadio de la retinopatía diabética: cuanto más grave sea la RD, más probable es la presencia de EMD, pero debemos tener en cuenta que el EMD puede aparecer en cualquier estadio de la RD.
- Cirugía de catarata: es conocido que cualquier cirugía del segmento anterior favorece la liberación de factores inflamatorios y con ello edema macular, es por ello por lo que determinar si el edema macular es secundario a la cirugía o bien a la diabetes es complejo. El trabajo de Kim y colaboradores<sup>58</sup> demostró un aumento del grosor de la fóvea central en post-operados de cataratas con RD previa frente a los que no tenían RD antes de la cirugía.
- Inflamación ocular: no existe consenso a la hora de demostrar la asociación entre factores inflamatorios y la presencia de EMD<sup>59,60</sup>, pese a que muchos pacientes tratados con corticoides mejoran.

#### **5.4.2. Clasificación**

Existen varias clasificaciones para el edema macular basadas en los hallazgos funduscópicos, angiográficos y tomográficos.

Clasificación según el estudio ETDRS-de 1991<sup>39</sup>: se basa en las alteraciones objetivadas en el fondo de ojo y es la más usada. La mejor agudeza visual corregida (MAVC), no forma parte de la definición de edema macular, ya que puede darse la situación de una MAVC de 1.2 o percepción de luz y en ambos casos haber un edema macular clínicamente significativo (EMCS).

- *Sin edema macular*
  
- *Con edema macular*: engrosamiento retiniano dentro de 1 diámetro de disco (DD) del centro de la mácula, determinado en el examen estereoscópico con la lámpara de hendidura o con fotografías estereoscópicas a color (30°). No se considera edema macular la difusión de fluoresceína en la angiografía si no existe engrosamiento. En el ETDRS también se clasificó como edema macular cuando existían exudados duros dentro de 1 DD del centro.
  
- *Con edema macular clínicamente significativo*:
  - Engrosamiento retiniano dentro de 500 µm del centro.
  
  - Exudados duros dentro de 500 µm 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 DD del centro

Clasificación angiográfica: Con la aparición de las terapias intravítreas y la aparición de la OCT se ha ido reduciendo de forma significativa la realización de la angiografía con fluoresceína (AGF), que fue en su momento una prueba fundamental en la planificación del tratamiento con láser del edema macular diabético tras la publicación de los resultados de estudio ETDRS de 1991<sup>39</sup>. En función de la localización y extensión del área de rezone clasificamos el edema en 4 tipos:

- *Edema macular focal*: área bien definida de difusión procedente de microaneurismas individuales o asociados. También se ha definido como edema macular focal aquel con un área de difusión en la que >67% está asociada a microaneurismas. La imagen fundoscópica

característica es de un anillo circinado afectando el centro de la mácula.

- *Edema macular multifocal*: presenta varias áreas de difusión, se suele confundir con el edema macular difuso.
- *Edema macular difuso*: Se define como un área de hiperfluorescencia de difusión tardía >2 DD con afectación foveal o bien como aquella hiperfluorescencia de la cual >33% está asociada a microaneurismas. Oftalmoscópicamente se observa un área de edema poco definida, con escasos microaneurismas y exudados duros. Se pueden apreciar brillos y opacidad de la hialoides posterior, con o sin membranas epirretinianas. Se asocia al edema macular quístico con frecuencia.
- *Edema macular mixto*: Cuando coexisten conjuntamente el edema focal y difuso.

Clasificación tomográfica: a su vez existen varias clasificaciones de EMD por OCT, la de Panozzo<sup>61</sup>, es la más utilizada y se clasifica según:

- *Morfología*:
  - E1: Engrosamiento simple, esponjiforme, que afecta a las capas más externas de la retina, concretamente a la capa nuclear interna y plexiforme externa. Es el patrón descrito con mayor frecuencia. No se observan espacios quísticos, sino una hiporreflectividad difusa y homogénea de la retina. Se da con mayor frecuencia en presencia de alteraciones de la interfase vitreoretiniana, pues favorecen el engrosamiento de la retina en la capa plexiforme externa de la fovea (Figura 3).
  - E2: engrosamiento cistoide. Engrosamiento de la retina que se asocia con quistes aumentando de severidad de "a" (de 2 a 4

pequeños quistes) hasta “c” (coalescencia de varios quistes). Se localiza a nivel de la capa nuclear interna y de la plexiforme externa. La OCT es más sensible que la AGF para la detección del edema macular cistoide y recientemente se ha podido demostrar una correlación negativa entre la intensidad de contraste en la AGF y la reflectividad de los espacios quísticos en la OCT<sup>62</sup>.

- E3: Desprendimiento del neuroepitelio. Puede presentarse aislado o asociado a engrosamiento retiniano simple o quístico. Se trata del tipo de edema con mayor gravedad, además la presencia de focos hiperreflectivos en el espacio subretiniano, que se trata de exudados duros, son un signo de mal pronóstico, pues pese a la resolución del fluido, los exudados se mantienen comprometiendo la visión del paciente (Figura 4).

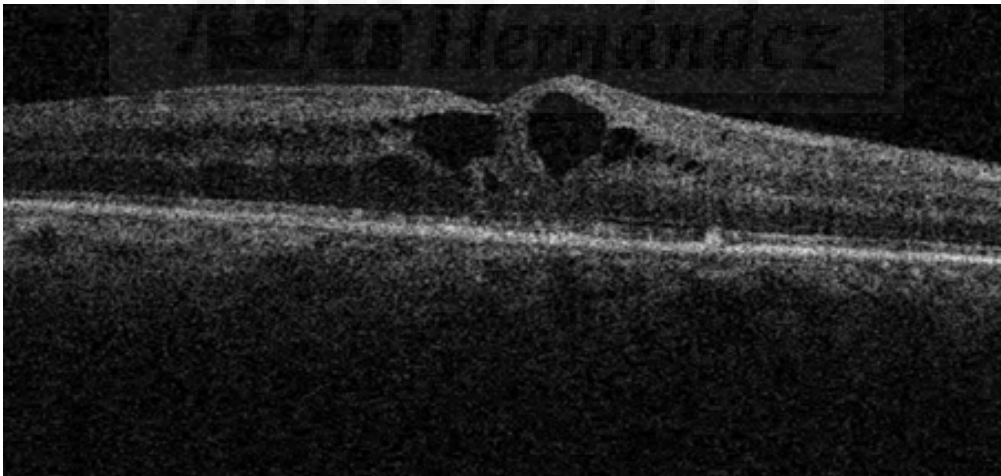


Figura 3: edema macular E1, esponjiforme.

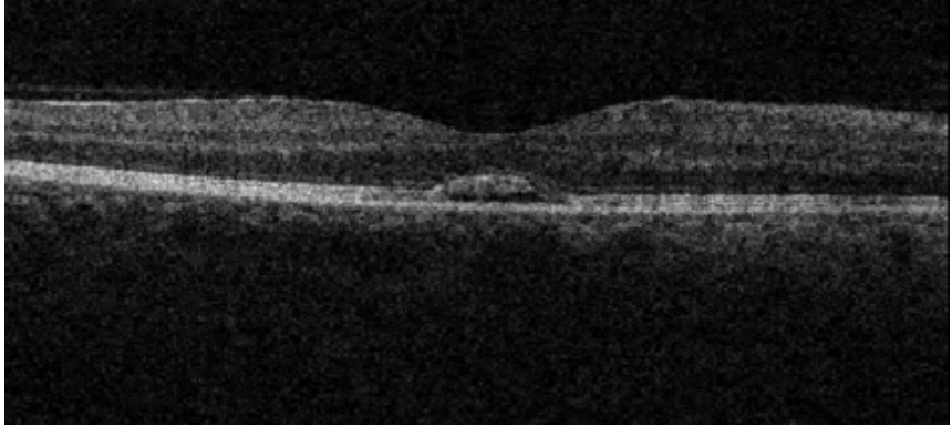


Figura 4: edema macular E3, con desprendimiento neurosensorial.

- *Presencia de tracción epirretiniana*: que se manifiesta como una línea continua hiperreflectante sobre la superficie interna de la retina, con al menos un punto de adhesión a la retina en al menos 1 de los 6 cortes del mapa retiniano. En ocasiones esa tracción epirretiniana agrava el edema y actúa como coadyuvante en la patogénesis del edema macular. Además, sabemos que las alteraciones vitreomaculares implican un peor pronóstico en la respuesta al tratamiento con fármacos antiangiogénicos. Describimos la clasificación de la tracción vitreorretiniana:
  - T0: ausencia de la línea hiperreflectante.
  - T1: presencia de la línea continua hiperreflectante pegada a la retina, pero sin distorsionarla.
  - T2: la línea continua hiperreflectante tiene múltiples puntos de unión a la retina y la distorsiona.
  - T3: tracción anteroposterior con la configuración típica en “alas de gaviota”.



Otra clasificación empleada para describir la presencia de tracción vitreoretiniana es la propuesta por el International Vitreomacular Traction Study Group<sup>63</sup> que distingue tres entidades:

- Adhesión vitreomacular (AVM)
- Tracción vitreomacular (TVM)
- Agujero macular, bien de forma aislada o concurrente con otras patologías, como el EMD.

Esta clasificación tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. Así, los pacientes con adhesión vitreomacular pueden presentar una resolución espontánea, permanecer asintomáticos o bien evolucionar hacia la tracción vitreomacular, mientras que esta última también pueden presentar una resolución espontánea, una tracción persistente o evolucionar hacia un agujero macular.

Y recientemente se ha publicado otra clasificación, conocida como LET<sup>64</sup> que clasifica el EMD en base a la localización topográfica en la OCT, con el objetivo de facilitar el abordaje del EMD en la práctica clínica:

- Central (A).
- Paracentral (B).
- Marginal (C).

y a ello le añade un número en base a los sectores afectados:

- 1: de 1-3 sectores.
- 2: de 4-6 sectores.
- 3: de 7-9 sectores.

y si se observa tracción le añade la letra T.

### 5.4.3. Técnicas diagnósticas del edema macular diabético

#### *Oftalmoscopia*

Podemos diferenciar dos tipos: directo e indirecto.

- Directo: instrumento utilizado con frecuencia por médicos de atención primaria, endocrinólogos e internista. Nos proporciona una imagen de la retina real, es decir, no invertida. Tiene una buena magnificación, permitiendo ver detalles del fondo de ojo. Tres de sus principales limitaciones es la ausencia de una visión binocular estereoscópica, un campo visual pequeño, y la imposibilidad de valorar la retina periférica, de forma que no puedes obtener una visión global de la retina.
- Indirecto: está compuesto por dos partes, una fuente de luz que se proyecta sobre la retina y se refleja para reunirse en una lente de condensación formando así la imagen de la retina. Como ventajas frente al directo permite la valoración de una zona amplia de retina, que varía dependiendo de la lente utilizada, pero aproximadamente es de unos 8DD, incluyendo la retina periférica, además proporciona una imagen binocular estereoscópica. En medios opacos tiene mejor penetración que el directo. Como desventajas presenta que la imagen que ofrece es invertida y que tiene una escasa magnificación que dificulta la visualización de detalles (Figura 5).



Figura 5: oftalmoscopio indirecto y lente de 28 dioptrías.

### *Biomicroscopía de la retina*

Esta técnica puede realizarse con dos tipos de lentes; la de contacto y las de no contacto.

- Lente de contacto: la más usada es la lente de 3 espejos de Goldman, nos da una imagen muy magnificada de la retina, tanto la región central como de la periferia, gracias a sus espejos. Otras lentes de contacto más usadas en los tratamientos de laserterapia son las panfundoscópicas y cuadr esféricas. Estas lentes tienen como desventajas que la imagen es invertida y que se deben emplear materiales viscosos para permitir el contacto de la lente con la córnea, que pueden ser molestos para el paciente y generan visión borrosa hasta su completa eliminación.
- Lentes de no contacto: disponemos de varias lentes, de diferente magnificación (60, 78 y 90D). Al igual que las anteriores nos ofrecen una buena visión binocular estereoscópica magnificada. Podemos llegar hasta la periferia de la retina y permite una buena visualización con medios opacos. Las principales desventajas son la imagen invertida que proporcionan y la dificultad de uso en pacientes mal colaboradores (Figura 6).



Figura 6: lámpara de hendidura, lente de 3 espejos de Goldman y lente de 78 dioptrías utilizadas para explorar con biomicroscopía la presencia de retinopatía diabética y edema macular diabético.

### *Retinografía*

Se trata de fotografías del fondo de ojo, que permiten documentar las enfermedades oculares en el diagnóstico y el seguimiento. Tienen un papel importante en la retinopatía diabética.

Distinguimos dos tipos de imágenes: planas y estereoscópicas.

- Planas: son imágenes fotográficas del fondo de ojo que permiten documentar el estado clínico de la retina, así como comparar unas imágenes con otras para ver los efectos del tratamiento. La retinografía es una técnica sensible para la detección de pequeños signos que pueden pasar desapercibidos en el examen clínico, como es el caso de algunos microaneurismas, sin embargo, no permite la valoración del grosor retiniano o zonas de desprendimiento y tracción (Figura 7).
- Estereoscópicas: dichas imágenes tienen gran valor para la valoración del estado del fondo de ojo. Se pueden obtener mediante cámaras retinianas con dispositivos especiales para tomar este tipo de imágenes o bien con cámaras corrientes por medio del método de paralaje inducido por la córnea, para ello se hacen dos fotografías, una al lado

temporal y otra al lado nasal de la pupila, con una separación entre ambas de al menos 3.5 mm para conseguir una buena estereopsis. Las imágenes estereoscópicas son más efectivas en campos pequeños, pero para la valoración en conjunto del estado de la enfermedad es más rápido emplear los campos amplios (50-60°) del retinógrafo en vez de realizar múltiples fotografías con campos menores.



Figura 7: retinógrafo no midriático TRC-NW400 de Topcon®.

### *Angiografía fluoresceínica*

Es una técnica de gran utilidad en la valoración de la retinopatía diabética. En ella inyectamos a través de la vena cubital del antebrazo un contraste (la fluoresceína sódica) y fotografiamos su paso por las estructuras oculares, valorando los cambios de la misma. La calidad del angiograma depende de varios factores como la concentración y la rapidez a la hora de inyectar el contraste, la cooperación del paciente, y del estado de las estructuras oculares, ya que, en presencia de opacidades de medios, disminuye la cantidad de luz que penetra dentro del ojo y por tanto da lugar a imágenes borrosas, de igual manera ocurre en casos de mala midriasis.

La AGF no está indicada como prueba de rutina, o de exploración básica, ni como despistaje en pacientes sin retinopatía diabética. Tampoco tiene utilidad

para diagnosticar EMCS o RDP, pues ambas pueden ser diagnosticadas por el examen clínico. Actualmente la AGF tiene las siguientes indicaciones:

- Guía para el tratamiento del EMCS: permite valorar el estado de perfusión macular, define las características de la zona foveal avascular, así como las lesiones tratables y áreas de fuga (focales o difusas).
- Estudio de pérdida visual inexplicable: en ocasiones existe una desproporción entre la deficiencia visual y la retinopatía observada clínicamente. En estos casos la AGF puede determinar el origen de la pérdida visual, entre cuyas causas se encuentra la isquemia macular y la neuropatía óptica.
- Identificar áreas de no perfusión y neovascularización incipiente en ojos con numerosos signos de retinopatía isquémica: es útil para diferenciar entre anomalías microvasculares intrarretinales (IRMA) y los neovasos incipientes. Ambas estructuras presentan fugas de fluoresceína, pero en los neovasos suelen ser más precoces y profusas que en los IRMA. En casos de hemorragia vítrea la AGF puede ayudarnos a detectar zonas de fuga a partir de neovasos no detectados en la exploración clínica.
- Oclusiones arteriolares: los cambios arteriolares incipientes se visualizan mejor en la AGF que en la retinografía o exámenes oftalmoscópicos.

Respecto a las reacciones adversas a la fluoresceína, sabemos que cada año se realizan miles de AGF sin complicaciones y por ello se considera una droga relativamente segura. Las complicaciones médicas suelen ocurrir al poco de inyectar la fluoresceína y las clasificamos en leves, moderadas y severas.

- Leve: en torno al 2-10% de los pacientes, son transitorias, se resuelven sin tratamiento y de forma rápida. Están descritas la extravasación o la inyección arterial accidental del colorante, náuseas, vómitos y prurito.
- Moderada: en torno al 1-2% de los pacientes, son también transitorias, se resuelven sin dejar secuelas, pero pueden necesitar tratamiento.

Están descritas la tromboflebitis, parálisis nerviosa, necrosis local, urticaria, erupciones de piel, fiebre, síncope.

- Severa: se da en 1 de cada 2000 angiografías, estas requieren tratamiento y pueden dejar secuelas. Entre ellas se describen convulsiones, edema de laringe, broncoespasmo, edema pulmonar, parada respiratoria, infarto de miocardio, shock, hipotensión, reacción anafiláctica. Estas complicaciones son más frecuentes en pacientes de mayor edad. También se ha descrito la muerte, siendo extremadamente rara, 1 caso de cada 200,000 pacientes.

### *Ultrasonografía*

La ecografía ocular permite valorar aquellos ojos de pacientes diabéticos con opacidades de medios, como cataratas densas o hemorragias de vítreo. También nos permite monitorizar el curso de la enfermedad, repitiéndose de forma periódica para controlar aquellos pacientes con opacidades de medios donde sospechamos un desprendimiento de retina, y decidir cuándo es el momento óptico para programar la cirugía.

### *Electrofisiología.*

En este apartado se encuentran el electroretinograma y los potenciales evocados visuales. Ambos pueden estar alterados y tienen una relación con la severidad de la RD, sin embargo, debemos tener en cuenta que también pueden estar alterados por los tratamientos de laserterapia. Se usan de forma excepcional en la práctica clínica.

#### 5.4.3.1. Tomografía de coherencia óptica

La OCT permite captar imágenes donde podemos identificar las distintas capas de la retina, medir el grosor macular y estudiar la interfase vitreoretiniana. Su uso se ha ido extendiendo para el estudio de la patología macular, como el EMD, la degeneración macular asociada a la edad, la maculopatía miópica, etc.

En el caso del EMD su uso ha ido creciendo por 3 motivos principalmente:

- Se trata de un método objetivo y fiable en la detección del EMD, de hecho, se trata de un método más sensible que la biomicroscopía con lámpara de hendidura para el diagnóstico del EM subclínico. Se han establecido un umbral sensible, de 250  $\mu\text{m}$  para los OCT de dominio temporal y 300  $\mu\text{m}$  para OCT de dominio espectral. En caso de umbral específico los valores se corresponden a 300  $\mu\text{m}$  para el dominio temporal y 350  $\mu\text{m}$  para dominio espectral<sup>65</sup>, aunque varía dependiendo del aparato utilizado.
- Permite valorar la topografía y la morfología del edema macular, y nos aporta información cualitativa sobre el estado de la retina que puede tener valor pronóstico, de hecho, es el estado de la retina externa, concretamente la línea de los elipsoides de los segmentos externos y membrana limitante externa la que condiciona la MAVC, en lugar del espesor macular central<sup>66,67</sup>. También la presencia de puntos hiperreflectivos en las capas externas pueden predecir un daño en los fotorreceptores y por tanto un peor pronóstico visual. Por otro lado, se ha visto que el adelgazamiento de la capa de células ganglionares se relaciona con la maculopatía isquémica, asociada o no al EMD<sup>68</sup>.
- Nos ayuda a hacer un seguimiento de la respuesta al tratamiento, desplazando a la AGF en este sentido<sup>69</sup>.



Existen dos tipos de OCT, unos de dominio temporal y otros de dominio espectral<sup>70</sup>, siendo estos últimos mejores pues permiten una mejor resolución y una mayor velocidad en la adquisición de las imágenes. Además, los OCT de dominio espectral detectan más edemas tratables que las de dominio temporal<sup>71</sup>.

Su mecanismo de funcionamiento consiste en un láser diodo que se proyecta en la retina como un haz luminoso y se compara el retraso de los ecos de luz reflejados desde la retina con los ecos obtenidos al reflejar el mismo haz sobre un espejo de referencia. Así obtenemos una imagen que puede ser en escala de grises o bien de color, de forma que las zonas de mayor reflectividad están representadas con colores cálidos (rojo) y aquellas de menor reflectividad con colores fríos (azules). En el caso de escala de grises, sería blanco y negro respectivamente<sup>72</sup>.

La tecnología de los sistemas de OCT ha experimentado un gran avance en los últimos años, tanto en la resolución de la imagen como en las estructuras que podemos ver, penetrando aún más dentro de los tejidos de la retina, así como en el estudio de la vascularización retiniana y coroidea, sin necesidad de contrastes exógenos, esto último ha sido posible gracias a los nuevos angio-OCT<sup>73</sup>. El mecanismo de funcionamiento se basa en el concepto de que la única estructura que presenta movimiento en la retina son los eritrocitos que circulan en los vasos sanguíneos. Se calculan las diferencias en la amplitud de la señal a partir de varios cortes de OCT consecutivos de una misma sección, así se genera un contraste que permite distinguir las células móviles circulantes de los tejidos estáticos de alrededor<sup>74-76</sup>.

Su uso se hizo inicialmente en el campo clínico de la degeneración macular asociada a la edad, pero actualmente se está ampliando a patologías como la RD y las oclusiones de rama venosas<sup>77</sup>. En el EMD vemos lesiones hiporreflectivas, en forma cistoidea, con ausencia de capilares, se piensa que puede ser debido al desplazamiento que ejercen los quistes sobre los capilares hacia la periferia o bien, porque directamente el edema ocurre en áreas de isquemia<sup>78</sup>.

También disponemos de OCT que tienen incorporado un retinógrafo a color, de forma que se realiza de forma simultánea la retinografía y la tomografía macular, un ejemplo es la OCT usada en nuestro trabajo (3D OCT-1 Maestro de Topcon) (Figura 8).



Figura 8: 3D OCT-1 Maestro de Topcon: realiza retinografía y tomografía de coherencia óptica de forma simultánea y automática.

En la pantalla de información con el análisis realizado por la OCT se puede ver la imagen del B-scan, donde valoramos la presencia de quistes o espacios de fluido intra o subretinianos, un mapa con los valores de espesor macular medidos en micrómetros, repartidos en 3 círculos concéntricos, uno central de 1mm (espesor foveal central), el siguiente de 3mm y por último, más periférico de 6mm, otro mapa que correlaciona el espesor con colores y por último la imagen de la retinografía (Figura 9).

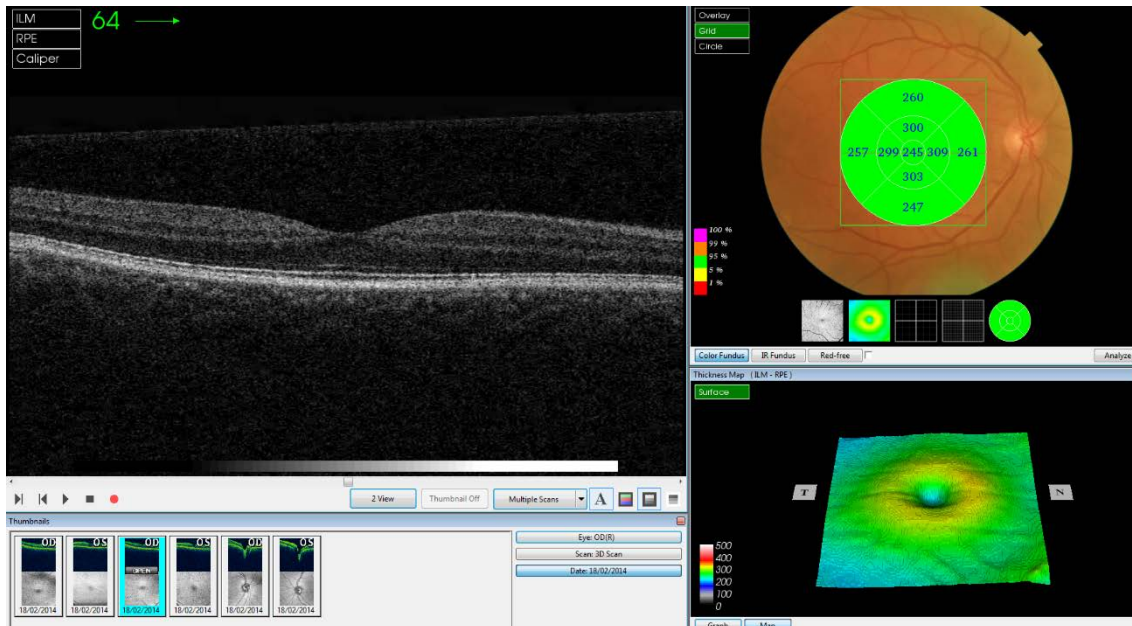


Figura 9: Imagen obtenida de la OCT 3D Maestro de Topcon®, donde podemos ver el B-scan, la retinografía y el mapa de espesor macular.

#### 5.4.4. Tratamiento del edema macular diabético

El EMD es una complicación de la RD potencialmente grave, que puede causar una disminución permanente de la agudeza visual. Afecta tanto a DM tipo 1 como DM tipo 2, y tiene una prevalencia elevada y creciente, afectando a casi 1 de cada 15 pacientes con DM.

Su patogenia es multifactorial e influyen varios factores en su desarrollo, fundamentalmente el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor), y determinadas citoquinas inflamatorias como IL-6, IL-8, MP-1, etc. Además, se ha comprobado que la *actuación sobre los factores sistémicos*, como la glucemia, la HTA y la dislipemia, pueden reducir o bien retrasar su aparición, así como mejorar la respuesta a las nuevas terapias intravítreas. De hecho, debemos enviar al paciente al endocrino, internista o nefrólogo dada la gran influencia de estos factores de riesgo. También debemos de tener en cuenta que existe una susceptibilidad individual de base genética, aún no bien conocida. Hay un grupo de riesgo, las mujeres diabéticas embarazadas, donde el control de todos estos factores debe ser estricto.

El diagnóstico del EMD es clínico, sin embargo, en la actualidad para poder tipificarlo correctamente e indicar el tratamiento más apropiado, es necesario recurrir a una evaluación completa que incluya la MAVC, a ser posible con optotipos ETDRS, examen biomicroscópico, retinografía y por último la OCT, prueba de gran interés tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del EMD. Podemos prescindir de la AGF en caso de circinadas donde vemos el punto de exudación con facilidad, sin embargo, es la única prueba hasta el momento que nos permite evaluar las áreas de isquemia periféricas que se han relacionado con EMD recidivantes. Además, es esencial para la planificación de los tratamientos con láser de acuerdo con las pautas marcadas por el ETDRS<sup>39</sup>, de hecho, se ha comprobado que se tiende a dar más impactos de láser cuando se usa el OCT en lugar de la AGF como guía para planificar el tratamiento láser<sup>79</sup>.

Las OCT, especialmente las de dominio espectral, nos permite evaluar el grosor macular y valorar la existencia de un componente traccional, que va a condicionar la actitud terapéutica<sup>80,81</sup>. Sin embargo, debemos tener en cuenta que el espesor macular central no es sinónimo de EMCS, de hecho, existe discrepancia entre el OCT y la identificación de EMCS<sup>82</sup>.

El tratamiento oftalmológico del EMD lo podemos dividir en 3 grupos: fotocoagulación con láser, terapias intravítreas ya sea con corticoides o antiangiogénicos y el tratamiento quirúrgico.

### Fotocoagulación con láser

Los efectos del láser son lo de sellar los capilares que exudan, eliminar las áreas de isquemia y cerrar los neovasos. Su uso se popularizó en el año 1985 tras el estudio ETDRS<sup>39</sup>, donde se marcaron las pautas de tratamiento con láser en la retinopatía diabética. Sin embargo, en la actualidad con la llegada de las nuevas terapias intravítreas, el uso de la fotocoagulación con láser se ha reservado para aquellos edemas maculares no traccionales sin afectación central y respetando un área de más de 500  $\mu\text{m}$  del centro de la fóvea (Figura 10). Los resultados del DRCR net<sup>83</sup> demostraron que el tratamiento con láser

además de seguro era más efectivo que las terapias intravítreas a los dos años en este tipo específico de EMD. El láser se aplica directamente sobre los microaneurismas que fugan y se localizan en el centro de una circinada, a una distancia de entre 500 y 3000  $\mu\text{m}$  del centro de la zona avascular foveal, con un tamaño de spot de 50-100  $\mu\text{m}$ , un tiempo de exposición de 0.05 - 0.2 segundos y la potencia suficiente para conseguir el blanqueamiento de los mismos. Debe tenerse en cuenta que cuanto menor sea el tamaño del spot y mayor la intensidad que utilizemos, mayor es el riesgo de rotura de la membrana de Bruch, y por tanto de una posible neovascularización secundaria.

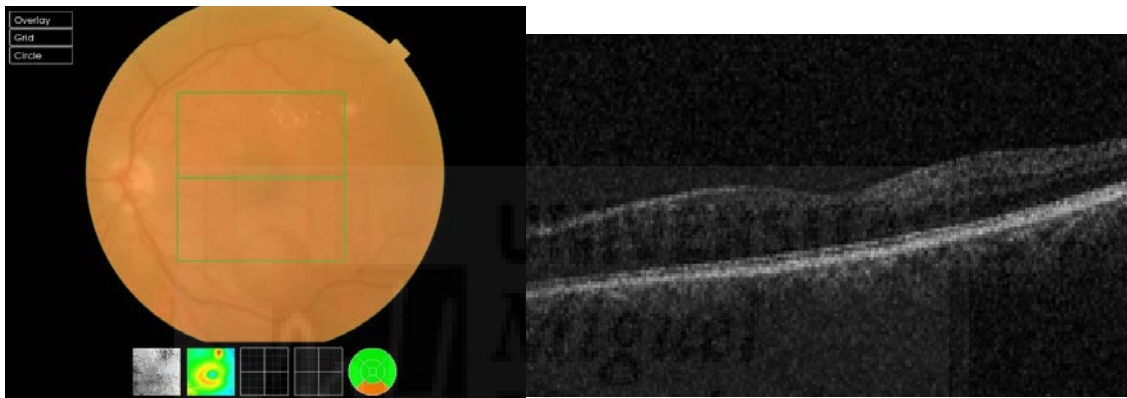


Figura 10: paciente con exudación en forma de circinada en rama 2<sup>o</sup> de arcada temporal superior, sin provocar edema macular. Es candidato a terapia láser.

Para el resto de EMD estudios como READ-2<sup>84</sup>, RESTORE<sup>85</sup>, RISE/RIDE<sup>86</sup> Y BOLT<sup>87</sup> han demostrado la superioridad de los fármacos anti-VEGF frente al tratamiento láser. El láser también tiene utilidad en aquellos pacientes donde está contraindicado el uso de anti-VEGF o bien para los resistentes a este tratamiento. Y por último, un uso indiscutible del tratamiento láser es en los casos de RDP y retinopatías de fondo muy severas, donde la isquemia generalizada induce a la liberación de factores vasoproliferativos que conducen a la neovascularización<sup>88,89</sup>. En esta situación el tratamiento de elección es la panfotocoagulación.

Entre los efectos secundarios descritos del láser se describen, pérdida de la sensibilidad al contraste, avance de la quemadura hacia zonas sanas de la

retina sana, destrucción de los fotorreceptores, atrofia del EPR, escotomas, y la más frecuente de todas, el aumento del edema macular tras la panfotocoagulación. Actualmente con el uso de los nuevos láseres más selectivos, como el láser Pascal®, o el láser diodo micropulso, se consigue un tratamiento más selectivo, con menos daño a la retina y el mismo efecto terapéutico que los láseres convencionales.

### Terapias intravítreas

En aquellos casos con una afectación central, o bien que, debido a su proximidad a la fóvea, no son susceptibles de tratamiento láser, y en general en los edemas maculares difusos, las nuevas terapias intravítreas constituyen la mejor alternativa. Como es sabido en la patogenia del EMD participan el VEGF y diferentes citoquinas proinflamatorias, además existe una correlación entre la gravedad de la RD o del EMD y los niveles más elevados de estos factores<sup>90</sup>. Con la llegada de estas nuevas terapias intravítreas que van dirigidas a bloquear estos factores, ha cambiado de forma sustancial el tratamiento de la RD y el EMD.

Actualmente se usan dos grupos de fármacos, los anti-VEGF y los corticoides:

- Anti-VEGF: el VEGF pertenece a una familia de factores de crecimiento que incluye, el VEGF-A, B, C, D y factor de crecimiento plaquetario. De todos ellos el VEGF-A es el más implicado en la patogénesis del EMD produciéndose en el EPR, pericitos y células endoteliales de la retina. Existen varias isoformas para el VEGF-A, siendo la 165 la que más implicada está en el desarrollo de la RD y el EMD<sup>91</sup>. Se trata de una glucoproteína que actúa como factor de crecimiento específico en las células endoteliales de la retina, favoreciendo la angiogénesis, el aumento de la permeabilidad vascular, la linfangiogénesis y previene la apoptosis de las células endoteliales<sup>92-94</sup>.

Además, también tiene actividad pro-inflamatoria, favoreciendo la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1<sup>95</sup>. Actualmente disponemos de 3 fármacos anti-VEGF, el ranibizumab, el bevacizumab y el aflibercept. De



todos ellos, el único que no está autorizado para uso intraocular por la FDA (Food and Drug Administration; Administración de Medicamentos y Alimentos) y se usa fuera de indicación en oftalmología es el bevacizumab.

- *Bevacizumab (Avastin®)*: se trata de un anticuerpo IgG monoclonal de longitud completa que se une a todas las isoformas del VEGF-A. Su uso está aprobado por FDA para el tratamiento del cáncer de colon. A nivel de oftalmología se usa como fármaco de uso compasivo, dado su buen perfil de seguridad, en diferentes patologías como la neovascularización coroidea idiopática o asociada a la miopía y en la retinopatía del prematuro.
- *Ranibizumab (Lucentis®)*: es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado, producido por medio de células *Escherichia coli*, a través de tecnología de ADN recombinante. Neutraliza todas las isoformas biológicamente activas del VEGF-A, impidiendo la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 de la superficie de las células endoteliales, inhibiendo la permeabilidad vascular y la angiogénesis<sup>96</sup>. Tiene una penetración óptima en la retina y espacio subretiniano, con una vida media ocular de 9 días y vida media sistémica corta, de 2-4h<sup>97</sup>.

Fue aprobado para su uso en el EMD en el año 2011, y es el fármaco que más evidencia científica avala su uso. El estudio READ-2<sup>98</sup>, demostró por primera vez que la ganancia de MAVC era significativamente mayor en los pacientes con EMD y tratados con ranibizumab. Otro estudio, el RESOLVE<sup>99</sup>, demostró que esta mejoría en la MAVC a los 12 meses de seguimiento podía llegar a ser de 10.3 letras y además se produjo una reducción significativa del espesor macular central. El estudio RESTORE<sup>85</sup> supuso un cambio importante en la práctica clínica, pues demostró que la superioridad del ranibizumab tanto en monoterapia como en combinación con láser frente al láser como monoterapia, además este estudio también demostró que los pacientes con >400 µm de espesor central se beneficiaban más del uso de ranibizumab, frente a los que presentaban

menor grosor. En Estados Unidos, se hicieron los estudios RISE/RIDE<sup>86</sup>, donde demostraron que la administración mensual de ranibizumab en pacientes con EMD obtenían buenos resultados y que además estos se mantienen cuando, tras pasar 24 meses, se cambia a una pauta según necesidad.

El perfil de seguridad de todos estos estudios es similar al obtenido en trabajos previos realizados con el mismo fármaco en pacientes con degeneración macular asociada a la edad. Actualmente las dos principales variables a tener en cuenta en el tratamiento del EMD es la MAVC y el grosor macular central, dejando a criterio del oftalmólogo el uso de terapia combinada con láser o bien en monoterapia.

- *Aflibercept (Eylea®)*: se trata de una proteína de fusión recombinante soluble, que se une al igual que las anteriores moléculas a todas las isoformas del VEGF-A y además al factor de crecimiento placentario. Ha sido aprobado su uso en el EMD en el año 2014. Los estudios VISTA y VIVID<sup>100</sup> demostraron a los 3 años de seguimiento que los pacientes tratados con aflibercept, independientemente de la pauta de administración, obtenían mejores resultados anatómicos y funcionales en comparación con el láser, y además con un buen perfil de seguridad.

El único estudio comparativo de estos 3 fármacos hecho hasta el momento es el de la red norteamericana de investigación en RD (DRCR.net), el protocolo T<sup>101</sup>, que describe que no hay diferencias significativas entre los 3 fármacos en el EMD a los 36 meses de seguimiento. Especifica que los resultados anatómicos y funcionales son discretamente inferiores en el bevacizumab, necesitando terapia láser un mayor porcentaje de pacientes. En los casos de EMD de predominio isquémico, el uso de anti-VEGF está inicialmente contraindicado, ya que se ha visto que, aunque consigue una mejoría en el EMD, la AV empeora por un aumento de la isquemia<sup>102</sup>.



Respecto a la seguridad en el uso de estos fármacos, se han descrito complicaciones oculares que parecen tener más relación con el procedimiento de la inyección más que con el fármaco en sí, entre ellas destacan: endoftalmitis (<0.8%), daño en el cristalino (0-0.7%) y desprendimiento de retina (0.03-0.17%)<sup>103</sup>. Dado que estos fármacos pueden pasar a la circulación sistémica, pueden provocar efectos secundarios, entre los que se han descrito: HTA, defectos en la cicatrización, proteinuria, infertilidad, inhibición de la médula ósea, de la regeneración del músculo esquelético y también de la remodelación cardíaca<sup>104</sup>. También se ha descrito defecto en el desarrollo de la circulación colateral, hecho que puede guardar relación con la mayor prevalencia de eventos isquémicos cardiovasculares descritos con el uso de estos fármacos.

- Corticoides: se ha demostrado que el vítreo de los pacientes diabéticos presenta inflamación activa y contiene altos niveles de citoquinas proinflamatorias. Los corticoides de uso intravítreo permiten estabilizar la vascularización retiniana, y tienen un efecto angiogénico suprimiendo la liberación de factores antiangiogénicos y por tanto la formación de neovasos<sup>105</sup>. También reducen la expresión de ICAM-1 en el endotelio vascular disminuyen la leucostasis retiniana, y la edematización de las células de Müller a través de la regularización positiva de los canales transcelulares de acuaporina-4 y de potasio<sup>106,107</sup>.

Los corticoides tienen su utilidad en los EMD difusos en pacientes pseudofáquicos, en EMD persistentes tratados con otras opciones y en aquellos resistentes al tratamiento con anti-VEGF, o bien que está contraindicado su uso por comorbilidad sistémica vascular<sup>108</sup>. Actualmente en la práctica clínica hay disponible tres corticoides: el acetónido de triamcinolona, el acetónido de fluocinolona, y la dexametasona. De estos tres los dos últimos han obtenido la aprobación de la EMA (European Medicines Agency; Agencia Europea del Medicamento) y de la FDA para su uso en el EMD. Además, estos dos fármacos se administran mediante

dispositivos de liberación sostenida lo que permite una mayor duración de la acción corticoidea, disminuyendo la necesidad de las reinyecciones para conseguir un efecto terapéutico sostenido<sup>109</sup>.

- *Acetonido de triamcinolona (Trigón Depot®)*: el Protocolo B de DRCR.net<sup>110</sup> demostró la superioridad de la terapia láser frente a la triamcinolona intravítrea, además se debe tener en cuenta el inconveniente añadido de la mayor tasa de efectos secundarios, sobre todo catarata y glaucoma. Actualmente debido a su perfil de seguridad y a la llegada de los nuevos dispositivos de liberación sostenida de dexametasona, la triamcinolona ha dejado de utilizarse en los protocolos de tratamiento del EMD.
- *Dexametasona (Ozurdex®)*: se trata de un dispositivo biodegradable de poliláctico glicólico, que libera dexametasona durante el periodo de 4 a 6 meses. A través del estudio MEAD<sup>111</sup> se concluyó que se obtenían mejores resultados en cuanto MAVC, en los pacientes con EMD pseudofáquicos y con dosis de 700 µg. Los efectos secundarios más frecuentes fueron el aumento de la presión intraocular (PIO), en un 40% de los pacientes, con pico entre 1.5 y 2 meses, y la catarata que la desarrollaron el 60% de los pacientes. Actualmente las indicaciones del uso de Ozurdex®, son pacientes con EMD que sean pseudofáquicos, que vayan a ser intervenidos de cataratas o bien con edemas refractarios a otros tratamientos.
- *Acetonido de fluocinolona (Iluvien®)*: se trata de un dispositivo no biodegradable para uso intravítreo. El estudio FAME<sup>112</sup> demostró a los 3 años de seguimiento, una mejora significativa de la agudeza visual y reducción del espesor macular en pacientes con EMD crónicos de más de 3 años de evolución. La dosis empleada de mayor beneficio con menos efectos secundarios es la de 0.2 µg/día. Como efectos secundarios se describía a los 3 años de seguimiento, catarata en el 88% de los pacientes y un aumento de PIO en el 38%.

Actualmente su uso está limitado a pacientes con EMD crónico refractario a otros tratamientos.

Recientemente se ha publicado un estudio Maggiore<sup>113</sup>, se trata de un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado que compara la eficacia y seguridad del tratamiento intravítreo con ranibizumab frente a dexametasona en EMD. Se observó una mejora en agudeza visual de +4.3 letras en el grupo de la dexametasona frente a +7.6 en el grupo del ranibizumab, pero no se cumplía el criterio de no inferioridad, la disminución del grosor foveal fue superior para el grupo de la dexametasona, 173.9  $\mu\text{m}$  vs 163.5  $\mu\text{m}$ , al igual que para la disminución media del área de fuga en la angiografía 16  $\text{mm}^2$  vs 12  $\text{mm}^2$ . El número de inyecciones fue superior en el grupo del ranibizumab, 8.7 vs 2.85. y respecto a los efectos secundarios, estos fueron mayores en el grupo de la dexametasona.

#### Tratamiento quirúrgico

Actualmente la indicación para vitrectomía en el manejo del EMD está limitado a aquellos casos que presentan TVM o AVM con engrosamiento del área macular central objetivada mediante OCT y pérdida de agudeza visual moderada o severa<sup>114</sup>. Se recomienda extraer la membrana limitante interna, pues se ha demostrado que disminuye el índice de recurrencias de membranas epirretinianas y mejora los resultados anatómicos, aunque no los funcionales<sup>115</sup>.

### **5.5. Cribado de la retinopatía diabética y el edema macular diabético a través de telemedicina**

La DM es la enfermedad endocrina de mayor frecuencia. En España la DM afecta en torno al 13% de la población. Se estima que la prevalencia global de DM a nivel mundial será de 439 millones en el año 2030, por tanto, se espera un mayor porcentaje de las complicaciones derivadas de la enfermedad como es la RD<sup>116</sup>.

La RD es dentro de las complicaciones microvasculares, la más frecuente. La RD afecta al 30% de los diabéticos y el EMD lo padecen en torno al 2-10% de los pacientes<sup>117</sup>. Esta pandemia de DM hará necesario que optimicemos los sistemas de diagnóstico precoz, así como los de tratamiento. En lo que a diagnóstico se refiere los sistemas de telemedicina han supuesto una notable mejoría en los sistemas de salud.

El uso de las cámaras no midriáticas (CNM) en la telemedicina ha demostrado ser útil, con una sensibilidad de >80% y especificidad >90%<sup>118</sup>, de forma que permitir optimizar los recursos disponibles, de forma que el oftalmólogo invierte su tiempo en tratar a los pacientes con patología y no en realizar el cribado.

Los cribados de RD que realizamos en España y en la gran mayoría en el mundo, entran dentro de la categoría 1 de la Asociación Americana de Telemedicina, que diferencia principalmente a los pacientes que no tienen RD o tienen formas leves de aquellos que tienen RD moderada o severa<sup>119</sup>.

El cribado de los pacientes diabéticos mediante CNM, sigue el mismo criterio que el que realiza el oftalmólogo en consulta<sup>120</sup>:

- DM tipo 1: a los 5 años del diagnóstico.
- DM tipo 2: en el momento del diagnóstico.

El seguimiento se hará cada 2 años en aquellos pacientes diabéticos sin RD con buen control metabólico y menos de 10 años de evolución. Sin embargo, en aquellos pacientes con mal control metabólico, más de 10 años de evolución y sin signos de RD o RDNP leve se hará de forma anual. Los pacientes con RDNP moderada o severa, RDP o bien EMD serán derivados al oftalmólogo. Las pacientes con DM y embarazadas deberán hacer el cribado cada 3 meses.

También debemos tener especial atención con los DM tipo 2 de inicio en edad temprana, entre los 30 y 40 años, pues tiene una mayor expectativa de vida y por regla general el control metabólico suele ser inadecuado, pues además sufren de HTA, dislipemias, obesidad, etc.<sup>121</sup> y aquellos DM tipo II en

tratamiento con insulina, pues se ha descrito mayor relación con las complicaciones, comportándose como DM tipo 1<sup>122</sup>.

La lectura de las imágenes se recomienda que sea realizada por un oftalmólogo, aunque puede darse la situación que por motivos de coste-eficacia o bien por la baja proporción de oftalmólogo/población, la lectura sea realizada por médicos de atención primaria u optometristas entrenados<sup>123</sup>. En nuestro medio lo realizan los médicos de atención primaria, que hacen una primera lectura de las imágenes y en casos dudosos lo envían al oftalmólogo.

El método de referencia para la detección de RD y EMD sigue siendo la retinografía de siete campos estereoscópica propuesta por ETDRS<sup>39</sup>, sin embargo, este método no es el más adecuado para un sistema de cribado, pues precisa de un fotógrafo experto, de dilatación pupilar y de mucho tiempo para realizar el examen, es por lo que la mayoría de los programas de cribado modifican sus protocolos a una o dos retinografías no midriáticas. Actualmente el grupo EURODIAB, la Asociación Americana de Telemedicina, la Academia Americana de Oftalmología, así como consensos nacionales en España recomiendan realizar uno o dos retinografías de 45 - 50°<sup>124</sup>.

Se están proponiendo como nuevo método de cribado el uso combinado de retinografía y de OCT para el cribado conjunto de RD y EMD<sup>125,126</sup>, aunque la coste-efectividad del uso de estos aparatos debido a su elevado precio lo hace por el momento difícil<sup>127</sup>. Debido al aumento creciente de pacientes con DM y la importancia del cribado se han comenzado a diseñar sistemas informáticos automatizados de la imagen que reconocen signos de RD. Actualmente existen sistemas semiautomáticos, es decir, son necesarios lectores humanos para el control de calidad y la interpretación de imágenes atípicas<sup>128</sup>. Un ejemplo es el diseñado por nuestro grupo de trabajo, Azrak C. y colaboradores<sup>126,127</sup> que, con 3 variables, espesor macular, MAVC y valor de la HBA1c es capaz de diferenciar entre retinopatía derivable o no derivable al oftalmólogo, todo integrado en una aplicación para smartphone. Otros trabajos también utilizan los smartphones para el cribado de RD con buenos resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad<sup>129</sup>. En nuestro trabajo hemos validado unos puntos de corte para la detección de edema macular en función de la presencia de

fluido intrarretiniano a través de la OCT, con vista de poder ser una herramienta eficaz de cribado en atención primaria.



## 6. OBJETIVOS







### **6.1. Objetivos principales:**

- 1) Validar el OCT 3D OCT-1 Maestro; (Topcon Corporation®, Itabashi, Tokyo, Japan) para el diagnóstico de EMD en pacientes que acuden a control para el cribado de retinopatía diabética.
- 2) Determinar puntos de corte de espesor foveal teniendo en cuenta la presencia de líquido intrarretiniano para el diagnóstico de EMD a través del 3D OCT-1 Maestro de Topcon respecto al patrón oro (Biomicroscopía retiniana y oftalmoscopia).
- 3) Validar internamente los puntos de corte obtenidos mediante bootstrapping, valorando tanto la discriminación como la calibración.
- 4) Validar externamente los puntos de corte construidos en población diabética derivada a los servicios de oftalmología, ya que la validez de una prueba diagnóstica (sensibilidad, especificidad y cocientes de probabilidades) son independientes de la prevalencia de la enfermedad.

### **6.2. Objetivos secundarios:**

- 1) Determinar la prevalencia de edema macular diabético.
- 2) Realizar un análisis descriptivo de las características de los pacientes que acuden a realizarse la prueba de cribado de EMD.



## 7. JUSTIFICACIÓN





La DM es una enfermedad que afecta en torno a 180 millones de personas en todo el mundo<sup>130</sup>. Hay dos complicaciones principales asociadas a la pérdida de visión, la RDP y el EMD, siendo este último la primera causa de baja visión en los pacientes diabéticos<sup>131</sup>.

El método diagnóstico de referencia (Gold Standard) del EMD se basa en la exploración estereoscópica del fondo de ojo con una lente de magnificación de contacto o no contacto con la pupila en midriasis<sup>39,132</sup>. Otros métodos más usados en atención primaria para el cribado de RD y EMD son el oftalmoscopio directo o las retinografías no estereoscópicas. Sin embargo, el engrosamiento difuso o en forma de quistes de la retina como primer signo de EMD puede pasar desapercibido con estos métodos de exploración, ya que sólo permiten detectar edema macular por la presencia de exudados duros o signos indirectos como hemorragias o microaneurismas a nivel macular, signos que pueden estar ausentes pese a la existencia del EMD<sup>133-137</sup>.

La llegada de la OCT ha supuesto un cambio tanto en el diagnóstico como en el manejo del EMD. La OCT permite obtener imágenes de cortes transversales de la retina en alta resolución. Con ellos podemos conocer tanto el espesor retiniano como su morfología, presencia o no de líquido intrarretiniano, puntos claves para el diagnóstico de EMD<sup>38,82,138,139</sup>.

Algunos aparatos de OCT realizan simultáneamente una fotografía de la retina y el corte transversal de la misma, ambos combinados constituyen una herramienta excepcional en el diagnóstico de edema macular. Es por lo que se puede plantear su uso como un método de cribado de EMD en atención primaria, pues solventa los déficits de los otros métodos descritos anteriormente. Sin embargo, faltan estudios que valoren la validez de la OCT como método diagnóstico y de cribado del EMD en atención primaria. Por ese motivo decidimos realizar un estudio validando el OCT (3D OCT-1 Maestro; Topcon Corporation®, Itabashi, Tokyo, Japan) para el diagnóstico de EMD en pacientes que acuden a control para el cribado de RD y EMD en atención primaria. En consecuencia, dispondríamos de una prueba de cribado más precisa para el EMD. Esto puede implicar una disminución de

la carga asistencial de los servicios de oftalmología, y esto se puede ver favorecido por el hecho de que la prueba puede ser realizada por personal sanitario no especializado en oftalmología al disponer de OCT de última generación que realizan el enfoque de la retina de forma automática, evitando así un posible sesgo derivado de la técnica de captura de imagen.



## 8. HIPÓTESIS







El 3D OCT-1 Maestro de Topcon es válido para la detección de EMD usando el espesor foveal y el líquido intrarretiniano como prueba de cribado en atención primaria, ofreciendo buenos resultados tanto en la discriminación como en la calibración.





## **9. RESUMEN DE LAS PUBLICACIONES PRESENTADAS**





## **9.1. Métodos**

### **Población de estudio**

*Artículo 1: Construcción de los puntos de corte y validación interna.*

Pacientes diabéticos que acuden a los centros de atención primaria en la ciudad de Elche, la cual es una ciudad industrial con un nivel socioeconómico medio. Estos centros de salud se sitúan en un área sanitaria con un hospital (Hospital General Universitario de Elche) que cubre a un área de 169,555 habitantes de la comarca del Bajo Vinalopó, la cual se sitúa en la provincia de Alicante (sureste de España). El sistema sanitario es libre, gratuito y universal, tanto a nivel de atención primaria como hospitalario.

*Artículo 2: Validación externa de los puntos de corte construidos.*

Pacientes diabéticos que son derivados desde los centros de salud de atención primaria a los servicios de Oftalmología del Hospital General Universitario de Elche. Los pacientes son derivados principalmente, cuando presentan déficit en la agudeza visual o sospecha de RD o EMD en las pruebas de cribado<sup>140</sup>.

### **Diseño del estudio y participante**

*Artículo 1*

Estudio observacional transversal realizado sobre todos los pacientes diabéticos (tipo 1 y 2) que acudieron entre enero y mayo de 2014 a los centros de salud cubiertos por el Hospital General de Elche, para realizarse la prueba de cribado de RD y EMD, y que desearan participar en el estudio. Además, todo paciente que cumpliera al menos uno de estos criterios, fue excluido del estudio: otra patología macular, miopía alta, demencia, operación de cataratas durante los tres meses previos, cirugía vitreoretiniana, tratamiento con láser en el área macular o panfotocoagulación y fármacos antiangiogénicos. La justificación de estos criterios es debida a que son condiciones que pueden alterar la anatomía de la mácula.

## *Artículo 2*

El diseño del estudio fue observacional transversal con el objetivo de validar externamente la prueba diagnóstica publicada por Hernández-Martínez y colaboradores, 2015<sup>141</sup>. Se seleccionó una muestra aleatoria de pacientes diabéticos que acudieron a los servicios hospitalarios de oftalmología entre octubre de 2012 y junio de 2013. Se seleccionó un día aleatorio de cada semana y se reclutaron a todos los pacientes que acudieron ese día y quisieran participar en el estudio, excluyendo a aquéllos que tuvieran alguno de los criterios descritos en el *Artículo 1*.

## **Variables y medidas**

### *Artículo 1*

La variable principal de estudio fue la presencia de EMD, el cual fue definido a través de la exploración estereoscópica del fondo de ojo mediante una lámpara de hendidura con una lente de magnificación de no contacto (78D aspheric lens. Volk Optical Incorporated Company; Mentor, OH) con la pupila en midriasis<sup>39, 131</sup>, y exploración de la retina periférica por medio de oftalmoscopia indirecta y lente de 28 D, (28D aspheric lens. Volk Optical Incorporated Company; Mentor, OH) realizada por el mismo oftalmólogo experto en retina. A través del análisis de las imágenes obtenidas en estas técnicas, el oftalmólogo confirmaba la presencia de EMD, siguiendo la siguiente definición: presencia de exudados duros o engrosamiento retiniano localizado a 500  $\mu\text{m}$  de la fóvea.

Mediante la OCT que queríamos validar (3D OCT-1 Maestro; Topcon Corporation®, Itabashi, Tokyo, Japan), obtuvimos el espesor foveal central ( $\mu\text{m}$ ) y la presencia de líquido o quistes intrarretinianos (espacios hiporreflectivos). El espesor foveal central lo medimos previa dilatación de la pupila con una gota de tropicamida. Sus imágenes fueron adquiridas mediante el patrón 3D cubo 6x6. La media de espesor retiniano fue calculada automáticamente por el software del aparato. Se utilizó para la valoración el área de las 1,000  $\mu\text{m}$  centrales (el círculo central). Por otra parte, se obtuvo a través de la OCT una imagen de tomografía coherencia óptica horizontal de la

retina (B- Scan), en la que se valoró la existencia de líquido intrarretiniano (quistes o espacios intrarretinianos hiporreflectivos).

Finalmente, a modo descriptivo, se determinaron: sexo, tipo de diabetes mellitus, uso de insulina, vasculopatía, accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, HTA, dislipidemia, tabaquismo, edad (años), años con el diagnóstico de diabetes, índice de masa corporal (IMC), HbA1c (%) y MAVC. Notar que, al construir una prueba diagnóstica basada en los parámetros obtenidos en la OCT, estas variables simplemente tienen carácter descriptivo. Estas variables fueron determinadas mediante entrevista clínica y corroboradas en la historia clínica, salvo el IMC, la HbA1c y la MAVC que fueron medidas siguiendo los consensos vigentes.

Los datos de la OCT, de la entrevista clínica, de la historia clínica y la MAVC fueron recogidos por el mismo oftalmólogo, diferente al oftalmólogo experto en retina que hizo la valoración en la lámpara de hendidura con lente de magnificación.

## *Artículo 2*

La variable principal de este estudio (Gold Standard) fue el diagnóstico de edema macular a través de la oftalmoscopia indirecta, siguiendo el procedimiento descrito en el *Artículo 1*.

El factor de estudio que se pretende validar es el 3D OCT-1 Maestro de Topcon. Como variables de validación, para diagnosticar el edema macular diabético, se utilizaron tanto el espesor foveal como la presencia de líquido intrarretiniano<sup>142</sup>. Estos parámetros fueron obtenidos a través del OCT (Topcon 3D OCT-2000, Topcon Corporation, Tokyo, Japan) e interpretados por un oftalmólogo diferente experto en retina. El espesor foveal viene dado de forma automática por el software del aparato, el cual obtiene imágenes del área macular a través de 512 escáneres lineales horizontales y 128 verticales, los cuales se centran en el punto de fijación, dando lugar a un patrón 3D cubo 6x6. Para realizar la medición indicada, se empleó un área de 6 mm de diámetro, donde el centro era la fovea, y así conseguir un área de 1,000  $\mu\text{m}$  centrales para la valoración. Por otro lado, para medir la presencia de líquido

intrarretiniano (quistes o espacios hiporreflectivos), el oftalmólogo analizó la imagen de la tomografía óptica horizontal de la retina (B- Scan).

A nivel descriptivo, para comparar nuestra población con la del artículo original de los puntos de corte<sup>142</sup>, se recogieron las mismas variables descriptivas que el trabajo de construcción de puntos de corte través de la historia clínica electrónica, valoración oftalmológica y entrevista clínica con el paciente.

## **Tamaño muestral**

### *Artículo 1*

La muestra final estuvo compuesta por un total de 277 ojos, de los cuales 37 presentaron EMD. Con el objetivo de contrastar un área bajo la curva ROC (AUC, área under curve) diferente de 0.5, asumiendo una confianza del 95% y un AUC esperada de 0.80<sup>142</sup>, se obtuvo una potencia estadística cercana al 100%<sup>143</sup>.

### *Artículo 2*

Dado que se recogieron datos en un periodo determinado de tiempo, el cálculo del tamaño muestral fue a posteriori, es decir, determinando si la muestra recogida era suficiente para responder a nuestra pregunta de investigación (validar una prueba diagnóstica a través del cálculo de la sensibilidad, especificidad y AUC). Nuestro tamaño muestral fue de 134 ojos. Para calcular si esta muestra era suficiente para validar la prueba diagnóstica, vimos la estimación de la especificidad, utilizando los siguientes parámetros: valor esperado de la especificidad del 89%<sup>141</sup>, prevalencia de edema macular en pacientes derivados del 30.6%<sup>126,127</sup> y error tipo I del 5%. Con estos parámetros se obtuvo una precisión del 6.36%, la cual es satisfactoria para nuestro objetivo.



## Métodos estadísticos

### *Artículo 1*

Se describieron las variables mediante frecuencias absolutas y relativas (variables cualitativas), y medias y desviaciones estándar (variables cuantitativas). Se construyó un modelo de regresión logística binaria de ecuaciones generalizadas empleando el edema macular (Gold Standard) como variable dependiente y como variables independientes el espesor foveal central y la presencia de líquido intrarretiniano. La bondad de ajuste de este modelo fue analizada mediante el likelihood ratio test. Se calcularon las probabilidades pronosticadas de este modelo multivariante y la AUC con las mismas. Se obtuvo el punto óptimo de dichas probabilidades [aquél que minimizara la raíz cuadrada de  $(1-\text{Sensibilidad})^2 + (1-\text{Especificidad})^2$ ] y se determinó mediante la resolución de ecuaciones no lineales, qué puntos de espesor foveal presentaban una probabilidad pronosticada superior a dicho punto óptimo, distinguiendo entre si había presencia de líquido intrarretiniano o no la había.

Finalmente, se calculó sensibilidad, especificidad, y cociente de probabilidad positivo (CPP) y negativo (CPN). Este análisis fue realizado por bootstrapping con 1000 muestras. Todos los análisis se realizaron con una significación del 5% y de cada parámetro relevante se calculó su intervalo de confianza (IC). El paquete estadístico IBM SPSS Statistics 19 y R 2.13.2 fueron empleados en todos los análisis.

### *Artículo 2*

La descripción de las variables fue de la misma forma que en el *Artículo 1*. Se compararon las características descriptivas de nuestra población con las de Hernández-Martínez y colaboradores<sup>142</sup>, a través de pruebas basadas en la distribución  $X^2$  (Pearson o Fisher) y prueba de la t de student. Para determinar la discriminación de la prueba diagnóstica, se calculó el AUC sobre la fórmula propuesta por Hernández-Martínez de la probabilidad de EMD<sup>142</sup>. Por otro lado, para medir la calibración (observado similar con lo esperado), se calcularon sensibilidad, especificidad, CPP y CPN. Todos estos cálculos fueron realizados por bootstrapping (1000 muestras). Esta técnica es la más precisa a la hora de

validar modelos de predicción<sup>144</sup>. La significación y los paquetes estadísticos fueron análogos al del *Artículo 1*.

### **Cuestiones éticas**

Ambos estudios fueron aprobados por el Comité Ético del Hospital de Elche y todo paciente dio su consentimiento informado por escrito. Toda información personal fue eliminada durante el proceso de análisis estadístico. Los estudios fueron conformes a la declaración de Helsinki.

## **9.2. Resultados**

### *Artículo 1*

De un total de 140 pacientes (280 ojos) vistos en el desarrollo del estudio, 3 ojos tuvieron que ser excluidos (1, síndrome TVM; 1, degeneración macular; 1, membrana epirretiniana). Esto nos dejó una muestra final de 277 ojos, de los cuales 37 presentaron edema macular (13.36%, 95% IC: 9.35 - 17.36%).

El espesor foveal central medio fue de 270.4  $\mu\text{m}$  y el 17.3% de los pacientes presentaron líquido intrarretiniano según la OCT. El resto de las características, junto a las ya descritas, quedan reflejadas en la Tabla 1.

Tabla 1: Características descriptivas de los ojos de los pacientes diabéticos analizados.

<b>Variable</b>	<b>Total (n=277) n(%) / <math>\bar{x} \pm s</math></b>
<b>Sexo varón</b>	162(58.5)
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	249(89.9)
<b>Insulina</b>	125(45.1)
<b>Vasculopatía</b>	46(16.6)
<b>Accidente cerebrovascular</b>	6(2.2)
<b>Enfermedad coronaria</b>	42(15.2)
<b>Hipertensión arterial</b>	137(49.5)
<b>Dislipidemia</b>	141(50.9)
<b>Tabaquismo</b>	49(17.7)
<b>Líquido intraretiniano</b>	48(17.3)
<b>Espesor foveal (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	270.4 $\pm$ 45.1
<b>Edad (años)</b>	61.6 $\pm$ 13.0
<b>Años con el diagnóstico de diabetes</b>	14.1 $\pm$ 10.8
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.8 $\pm$ 4.9
<b>HbA1c (%)</b>	7.5 $\pm$ 1.7
<b>Agudeza visual</b>	0.85 $\pm$ 0.20

Abreviaturas: n(%), frecuencia absoluta (frecuencia relativa);  $\bar{x} \pm s$ , media  $\pm$  desviación estándar.

El modelo de regresión logística fue muy significativo ( $X^2=141.5$ ,  $p<0.001$ ) y otorgó una AUC de 0.88 (IC 95%: 0.82 - 0.95,  $p<0.001$ ) (Figura 11):

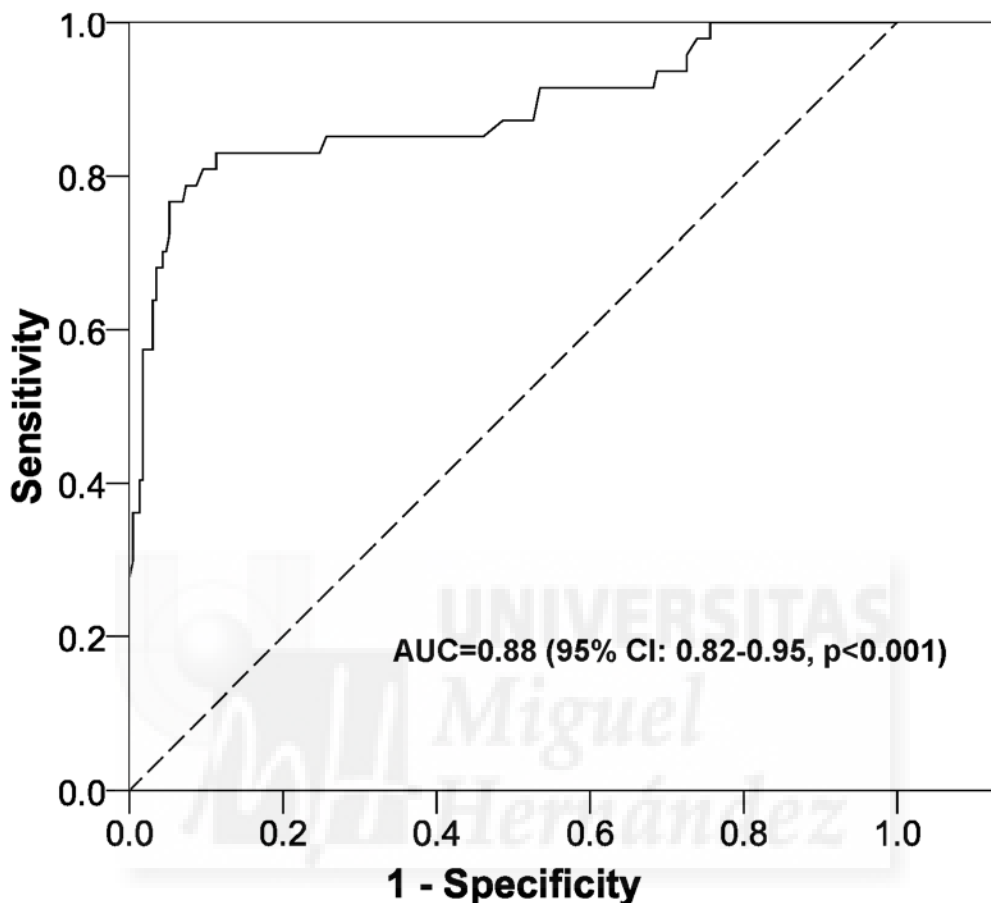


Figura 11: Curva ROC de las probabilidades pronosticadas de edema macular obtenidas a través del modelo de regresión logística.

El punto óptimo de la curva ROC, obtuvo los siguientes valores de validación:

- Sensibilidad, 0.83 (IC 95%: 0.69 - 0.92)
- Especificidad, 0.89 (IC 95%: 0.84 - 0.92)
- CPP, 7.34 (IC 95%: 5.00 - 10.78)
- CPN, 0.19 (IC 95%: 0.10 - 0.36).

Por último, el número de falsos positivos por cada 1000 pacientes fue de 93.86 (IC 95%: 59.52-128.21) y para los falsos negativos fue de 28.88 por 1000 referencias (IC 95%: 9.16-48.60).

La fórmula de probabilidades pronosticadas fue:

$$\frac{e^{FT \cdot 0.016 + (1 - IRL) \cdot (-3.576)} - 3.749}{1 + e^{FT \cdot 0.016 + (1 - IRL) \cdot (-3.576)} - 3.749}$$

Abreviaturas: FT, foveal thickness (espesor foveal); IRF, intraretinal fluid (fluido intrarretiniano)

Los puntos de corte del espesor foveal central en función de si existe líquido intrarretiniano o no, fueron (Figura 12):

With intraretinal liquid		Without intraretinal liquid	
Foveal thickness (µm)	Diagnostic test	Foveal thickness (µm)	Diagnostic test
<90	-	<90	-
90-309	+	90-309	-
≥310	+	≥310	+

Figura 12: Puntos de corte para el espesor foveal en función de la presencia de líquido intrarretiniano para detectar edema macular diabético con la tomografía de coherencia óptica.

Observamos que, si el paciente tiene líquido intrarretiniano, la prueba será positiva con un espesor foveal igual o superior a 90 µm, mientras que, si no tiene líquido intrarretiniano, el punto de corte se establece en 310 µm. Si el espesor foveal es inferior a 90 µm la prueba será negativa. De tal forma que para considerar la prueba positiva entre 90 y 310 µm dependerá de la presencia de líquido intrarretiniano.

## Artículo 2

El tamaño muestral fue de 134 ojos, de los cuales 41 presentaron EMD (30.6%, IC 95%: 22.8 - 38.4%). Las características descriptivas de la muestra analizada, así como la comparativa con la población original de la prueba diagnóstica, quedan reflejadas en la Tabla 2. En ella observamos las siguientes diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ):

- Mayor prevalencia de EMD en nuestra población (30.6 vs 13.4%).
- Mayor presencia de líquido intrarretiniano (26.9 vs 17.3%).
- Menor prevalencia de DM tipo 2 (81.3 vs 89.9%).
- Mayor prevalencia de HTA (63.4 vs 49.5%).
- Menor agudeza visual media (0.7 vs 0.9).



Tabla 2: Comparativa de las características descriptivas de la muestra de validación externa con la original.

<b>Variable</b>	<b>Muestra de validación externa n=134 n(%) / x±s</b>	<b>Hernández- Martínez et al. 2015 n=277 n(%) / x±s</b>	<b>p-valor</b>
<b>Edema macular diabético</b>	41(30.6)	37(13.4)	<0.001
<b>Espesor foveal (µm)</b>	268.6±79.5	270.4±45.1	0.808
<b>Líquido intraretiniano</b>	36(26.9)	48(17.3)	0.034
<b>Sexo hombre</b>	66(49.3)	162(58.5)	0.097
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	109(81.3)	249(89.9)	0.023
<b>Hipertensión arterial</b>	85(63.4)	137(49.5)	0.010
<b>Dislipidemia</b>	63(47.0)	141(50.9)	0.526
<b>Tabaquismo</b>	25(18.7)	49(17.7)	0.918
<b>Edad (años)</b>	62.9±15.0	61.6±13.0	0.391
<b>HbA1c (%)</b>	7.7±1.6	7.5±1.7	0.255
<b>Años desde el diagnóstico de diabetes</b>	13.8±9.9	14.1±10.8	0.786
<b>Agudeza visual</b>	0.7±0.3	0.9±0.2	<0.001

Los parámetros de la validación por bootstrapping quedan reflejados en la Figura 13. En lo referente a la discriminación, observamos que el AUC tuvo un valor medio de  $0.88 \pm 0.04$ , lo cual indica que tiene un alto poder discriminante. Por otro lado, en la calibración se obtuvo:

- Sensibilidad media de  $0.75 \pm 0.07$ .
- Especificidad de  $0.95 \pm 0.02$ .
- CPP de 14.31 (rango intercuartílico de 8.9).
- CPN de  $0.26 \pm 0.07$ .

Todos ellos indican que la prueba diagnóstica ha sido validada, ya que se han obtenido resultados muy similares a los del trabajo original<sup>142</sup>. Por último, el

número de falsos positivos por cada 1000 derivaciones fue de 37.3 (IC 95%: 5.2 - 69.4) y para los falsos negativos fue de 74.6 por 1000 derivaciones (IC 95%: 30.1 - 119.1).

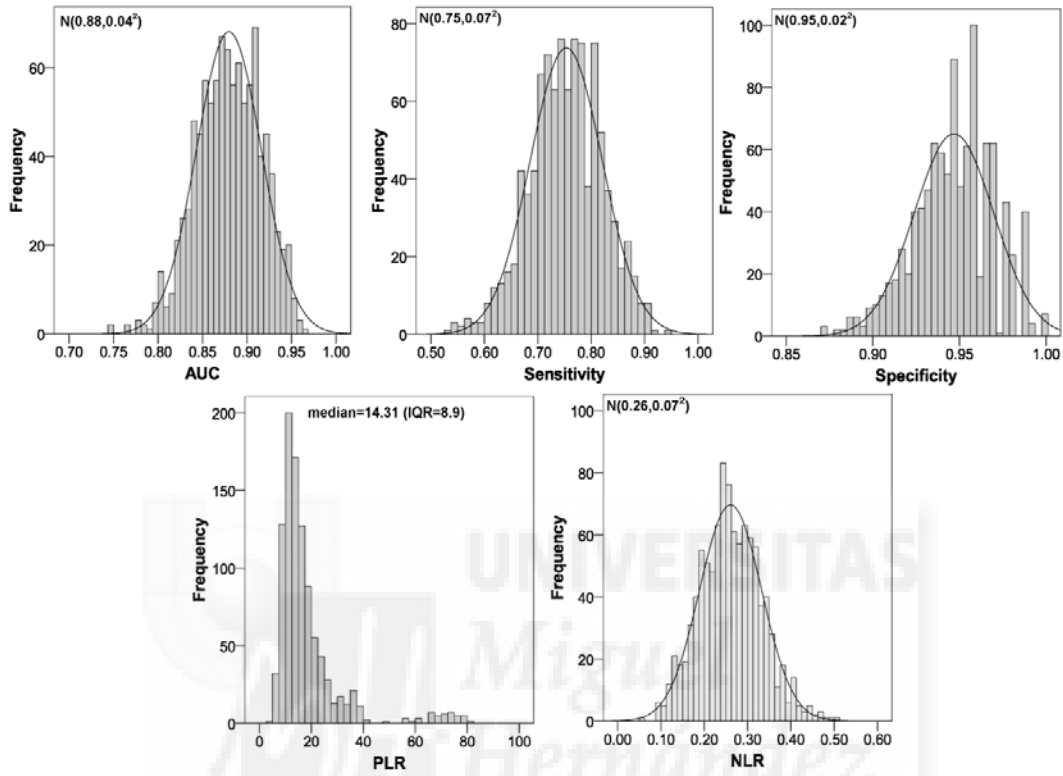


Figura 13: Parámetros de relevancia clínica para valorar la prueba diagnóstica construida.

### 9.3 Discusión

#### Sumario

Se ha validado la prueba diagnóstica para detectar la presencia de edema macular diabético con respecto al patrón oro con adecuados indicadores de validez. Se han determinado puntos de corte para el espesor foveal teniendo en cuenta la presencia de líquido intrarretiniano. Además, al valorar conjuntamente estos dos parámetros, se obtuvo alto poder discriminante para diferenciar entre los pacientes que realmente tienen edema macular y los que



no. Por otro lado, se ha validado externamente los puntos de corte para el diagnóstico de EMD teniendo en cuenta la presencia de líquido intrarretiniano (90 cuando existe líquido y 310 cuando no)<sup>142</sup>. En otras palabras, la presencia de líquido intrarretiniano confirma el diagnóstico de edema macular prácticamente con cualquier valor de espesor retiniano macular, mientras que para confirmar el edema macular de forma concluyente en ausencia de líquido intrarretiniano, es necesario que exista un espesor macular retiniano de 310 micras. Dicha validación ha sido realizada sobre 1000 muestras bootstrap, lo cual da mayor precisión a los resultados obtenidos<sup>145</sup>.

## **Fortalezas y limitaciones**

### *Artículo 1*

En nuestra búsqueda bibliográfica no encontramos estudios que valoraran conjuntamente los dos parámetros analizados (espesor foveal y líquido intrarretiniano) para detectar EMD, por lo que nuestros resultados tienen carácter innovador. Por otra parte, la potencia estadística con la muestra empleada fue cercana al 100% y la discriminación del modelo matemático fue muy elevada ( $AUC > 0.85$ ). Finalmente, la OCT que estamos validando es muy sencilla de utilizar, ya que realiza de forma automática el enfoque de la retina y obtiene todos los cálculos, y el usuario sólo tiene que observarlos y tomar una decisión clínica.

Respecto al sesgo de selección, tratamos de minimizarlo mediante la utilización de una muestra obtenida en un periodo determinado. En lo que refiere al sesgo de información todas las variables fueron recogidas por oftalmólogos expertos.

### *Artículo 2*

La fortaleza principal de nuestro trabajo es la pregunta clínica planteada, ya que de forma innovadora estamos validando externamente puntos de corte para el espesor foveal según la presencia de líquido intrarretiniano. Esto es el punto clave a la hora de poder utilizar una prueba diagnóstica en la práctica clínica habitual. Además, dicha validación no ha sido realizado únicamente en

una muestra, sino que ha sido corroborada en 1000 muestras bootstrap, encontrándose resultados muy precisos y satisfactorios.

Si analizamos las posibles limitaciones de nuestro estudio, podemos pensar que hemos cometido un sesgo de selección, ya que las características de nuestros pacientes son diferentes a las del estudio original<sup>142</sup>. No obstante, debemos de tener en cuenta que estamos validando una prueba diagnóstica a través del cálculo de la sensibilidad y de la especificidad, ambos parámetros independientes de la prevalencia de la enfermedad. En otras palabras, el hecho de utilizar una muestra obtenida en consultas de atención especializada no supone un sesgo de selección. Además, nuestra muestra ha sido seleccionada de forma completamente aleatoria. Por otro lado, todas las variables fundamentales de este estudio (diagnóstico de EMD, espesor foveolar y presencia de líquido intrarretiniano) fueron realizadas por profesionales especializados y con aparatos validados.

### **Comparación con la literatura existente**

En el año 2015 Virgili y colaboradores publicaron un metaanálisis analizando el poder discriminante del espesor foveal para diagnosticar EMD<sup>143</sup>. El cálculo de los parámetros globales en dicho metaanálisis obtuvo una sensibilidad de 0.81, una especificidad de 0.85, un CPP de 5.4 y un CPN de 0.22. Con estos parámetros podemos calcular la distancia de la condición perfecta (sensibilidad y especificidad del 100%) hasta el valor indicado por Virgili y colaboradores. Este resultado fue de 0.2421, mientras que en nuestro estudio fue de 0.2025. En otras palabras, el poder discriminatorio de este modelo fue mayor que el de otros estudios. Por tanto, añadiendo la presencia de líquido intrarretiniano, mejora la habilidad para detectar el EMD. Estos resultados fueron prácticamente los mismos en el estudio de validación externa.

## **Implicaciones para la práctica clínica y la investigación**

Tras analizar los resultados obtenidos y compararlos con los de otros autores, destacamos que la presencia de líquido intrarretiniano debe tenerse muy en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico de edema macular. Además, la prueba diagnóstica que hemos elaborado no determina un único punto de corte, sino que construye intervalos del espesor foveal dependiendo de la presencia de líquido intrarretiniano. Dado que en nuestra búsqueda bibliográfica no hemos encontrado trabajos que hubieran valorado de forma conjunta el espesor foveal y la presencia de líquido intrarretiniano, animamos a otros autores a determinar si en otras poblaciones con diferente prevalencia de edema macular, estos resultados se mantienen. En caso afirmativo, podremos disponer de una herramienta de cribado del edema macular más precisa que la ya establecida (sólo emplear el espesor foveal). Esto sí que ha sido realizado en población derivada a los servicios de oftalmología en nuestro medio, validando externamente los puntos de corte del espesor foveal para el diagnóstico del EMD. En consecuencia, disponemos de un algoritmo de decisión a la hora de diagnosticar el EMD en los dos ámbitos (atención primaria y especializada).



## 10. CONCLUSIÓN





Se ha validado el OCT 3D Maestro para el diagnóstico de EMD en pacientes que acuden a cribado de la RD. Al combinar la presencia de líquido intrarretiniano con el espesor foveal central, se obtuvo una herramienta que discrimina de forma muy precisa entre los pacientes diabéticos que tienen edema macular y los que no. Además, teniendo en cuenta que el OCT utilizado en este estudio es muy sencillo de utilizar e interpretar, podría establecerse como herramienta de cribado en atención primaria.







## 11.REFERENCIAS





---

1 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 34 (Supplement 1): S62–S69.

2 Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87: 4-14.

3 Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology*. 1984, 91: 1-9.

4 Kaufman FR. Type 2 diabetes mellitus in children and youth: a new epidemia. *J Pediatric Endocrinol Metab*. 2002; 2: 737-744.

5 Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Barker LE, Williamson DF. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Popul Health Metr*. 2010; 22: 8-29.

6 Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. Diabetes mellitus in Spain: death rates, prevalence, impact, costs and inequalities. *Gaceta Sanitaria*. 2006; 20: 15-24.

7 Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud, 2003. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.

8 Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana. Encuesta de Salud de la Comunidad Valenciana 2010. Valencia, España: Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana; 2010.

9 Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la diabetes de la Federación Internacional de Diabetes. International Diabetes Federation; 2013.

---

10 Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55: 88-93.

11 Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER 3rd, Saran R, Yee J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 673-682.

12 Lopez-Bastida J, Boronat M, Moreno JO, Schurer W. Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain. *Global Health*. 2013; 9: 17.

13 Stephen J. Ryan, MD, Andrew P. Schachat, MD, Charles P, Wilkinson MD, et al. *Retina*, Vol. 3. 5th Edition. Expert Consult Premium Edition: Enhanced Online Features and Print, 3-Volume Set. Philadelphia: Saunders; 2013.

14 Gerhard W, Hilary A, Karla J, Shalesh K, James C, John S. *Fundamentos y principios de oftalmología*, 2007-2008. Vol 1. 1st ed. España: El Sevier; 2008.

15 Frank RN. Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy. En: Ryan SJ, ed. *Retina*. St. Louis, EEUU: CV Mosby Co; 1989: pp: 301-326.

16 Fernández Vigo J. Retinopatía diabética: Patogenia. En: Fernandez Vigo J, ed. *Diabetes ocular*. Barcelona, España: EDIKA-MED; 1992. pp 16-32.

17 Bonafonte S, Garcia CA, Frank R.N. Patogénesis de la retinopatía diabética. *Retinopatía Diabética*. 1 ed. Madrid, España: Harcourt Brace de España SA; 1996. pp 21-38.

---

18 Aiello LP, for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Diabetic retinopathy and other ocular findings in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2014; 37: 5-7.

19 Zhang X, Zhao J, Zhao T, Liu H. Effects of intensive glycemetic control in ocular complications in patients with type 2 diabetes: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Endocrine*. 2015; 49: 78-89

20 Barr C. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med*. 2000; 342: 381-389.

21 DCCT research group. Early Worsening of Diabetic Retinopathy in The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116: 874-886.

22 Bonafonte S, Garcia CA, Frank RN. Patogénesis de la retinopatía diabética. En: Bonafonte S, Garcia CA, eds. *Retinopatía Diabética*. 1 ed. Madrid, España: Harcourt Brace de España SA; 1996. pp 21-38.

23 Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984; 102: 527-532.

24 Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984; 102: 520-526

---

25 Kahn HA, Hiller R. Blindness caused by diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1974; 78: 58-67

26 Klein R, Klein BEK, Moss SE. The epidemiology of ocular problems in diabetes mellitus. In: Feman SS, ed. *Ocular Problems in Diabetes Mellitus.* Boston, EEUU: Blackwell Scientific Publications; 1991. pp 1-51.

27 Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 1998; 10: 1799-1800.

28 Hata J, Arima H, Rothwell PM, Woodward M, Zoungas S, Anderson C, et al. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation.* 2013; 128: 1325-1334.

29 Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med.* 2013; 30: 387-398.

30 Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Vision Loss Expert Group. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2013; 1: 339-349.

31 Romero Aroca P, Espeso Sentís O, Sardá Aure P, del Castillo Déjardin D. Relationship between microalbuminuria and diabetic retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Rev Clin Esp.* 2000; 200: 351-354.

32 Vleming EN, Castro M, López-Molina MI, Teus MA. Use of non-mydríatic retinography to determine the prevalence of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009; 84: 231-236.

---

33 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35:556-564.

34 Sivaprasad S, Gupta B, Gulliford MC, Dodhia H, Mohamed M, Nagi D, et al. Ethnic variations in the prevalence of diabetic retinopathy in people with diabetes attending screening in the UK (DRIVE UK). *PLoS One*. 2012; 7: e32182.

35 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). *Br J Ophthalmol*. 2015; 99: 1628-1633.

36 Alonso-Morán E, Orueta JF, Fraile Esteban JI, Arteagoitia Axpe JM, Marqués González ML, Toro Polanco N, et al. The prevalence of diabetes related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC Public Health*. 2014; 14: 1059.

37 Thomas RL, Dunstan F, Luzio SD, Roy Chowdury S, Hale SL, North RV et al. Incidence of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus attending the Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales: retrospective analysis. *BMJ*. 2012; 22: 344-355.

38 Wilkinson CP, Ferris F, Klein, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and diabetic macular edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology*. 2003; 110: 1677-1682.

39 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs an extension of the modified Airlie House classification, ETDRS Report No. 10. *Ophthalmology*. 1991; 98: 786-806.

---

40 King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1414-1431.

41 Varma R, Torres M, Peña F, Klein R, Azen SP, Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology*. 2004; 111: 1298-1306.

42 Romero-Aroca P, Sagarra-Alamo R, Baget-Bernaldiz M, Fernández Ballart J, Méndez Marín I. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2010; 17: 251-265.

43 Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009; 116: 497-503.

44 Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Fernández-Ballart J, Plana-Gil N, Soler-Lluis N, Méndez-Marín I, et al. Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of type 1 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 94: 126-132.

45 Romero-Aroca P, De la Riva-Fernández S, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N. Changes observed in diabetic retinopathy. Eight year follow up of a Spanish population. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100: 1366-1371.

46 Behl T, Kaur I, Kotwani A. Role of leukotrienes in diabetic retinopathy. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2016; 122: 1-9.



---

47 Fogli S, Mogavero S, Egan CG, Del Re M, Danesi R. Pathophysiology and pharmacological targets of VEGF in diabetic macular edema. *Pharmacol Res.* 2016; 103: 149-157.

48 Tang J, Kern TST. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2011; 30: 343-358.

49 Behl T, Kaur I, Kotwani A. Implication of oxidative stress in progression of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol.* 2016; 61: 187-196.

50 Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care.* 2003; 26: 2653-1664.

51 Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, Maneu V, De la Villa P, Lax P, et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2014; 43: 17-75.

52 Pinazo-Durán MD, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ, Zanón-Moreno V, Nucci C, Dolz-Marco R, et al. Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes. *Clin Interv Aging.* 2014; 11: 637-652.

53 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al.; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012; 35: 556-564.

54 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2000; 23: 1084-1091.

---

55 Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Reyes-Torres J, Fernández-Ballart J, Plana-Gil N, Méndez-Marín I, et al. Relationship between diabetic retinopathy, microalbuminuria and overt nephropathy, and twentyyear incidence follow-up of a sample of type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2012; 26: 506-512.

56 Salinero-Fort MA, San Andrés-Rebollo FJ, de Burgos-Lunar C, Arrieta-Blanco FJ, Gómez-Campelo P. Four-year incidence of diabetic retinopathy in a Spanish cohort: the MADIABETES study. *PLoS One*. 2013; 8: e76417.

57 Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*. 2012; 12: 346-354.

58 Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2007; 114:881-889.

59 Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CD. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes – the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2005; 48: 370-378.

60 Nguyen TT, Alibrahim E, Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, et al. Inflammatory, hemostatic, and other novel biomarkers for diabetic retinopathy: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1704-1709.

61 Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A, Pinackatt S, Bertoldo G, et al. Diabetic Macular edema: an OCTbased classification. *Seminars in Ophthalmology*. 2004; 19: 13-20.

62 Horii T, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Uji A, Arakawa N, et al. Relationship between fluorescein pooling and optical coherence tomographic

---

reflectivity of cystoid spaces in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012; 11: 1047-1055.

63 Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013; 120: 2611-3269.

64 Dolz-Marco R, Abreu-González R, Alonso Plasencia M, Gallego-Pinazo R. Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252: 1687-1688.

65 Virgili G, Menchini F, Murro V, Hogg R, Das RR, Wang X, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy (Protocol). *The Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1: CD008081.

66 Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *J Diabetes Res*. 2013; 2013: 920713.

67 Forooghian F, Stetson PF, Meyer SA, Chew EY, Wong WT, Cukras C, et al. Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema. *Retina*. 2010; 30: 63-70.

68 Midea G, Bini S, Berton M, Parrozzani R, Vujosevic S, Midea E. Retinal microglia activity mirrors the progression of diabetic retinopathy. An in vivo spectral domain OCT study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 201.

69 Health Quality Ontario. Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2009; 9: 1-22.

---

70 Han IC, Jaffe GJ. Comparison of spectral- and time-domain optical coherence tomography for retinal thickness measurements in healthy and diseased eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009; 147: 847-858.

71 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55: 1370-1377.

72 Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991; 254: 1178-1181.

73 España-Contreras M, Fernández-Baca-Casares I, Santos-Bueso E. Evolución, recientes avances y futuro desarrollo de la tomografía de coherencia óptica. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2015; 90: 353-355.

74 Mariampillai A, Standish BA, Moriyama EH, Khurana M, Munce NR, Leung MK, et al. Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography. *Opt Lett.* 2008; 33:1530-1532.

75 Jonathan E, Enfield J, Leahy MJ. Correlation mapping method for generating microcirculation morphology from optical coherence tomography (OCT) intensity images. *J Biophotonics.* 2011; 4: 583-587.

76 Subhash HM, Leahy MJ. Microcirculation imaging based on full-range high-speed spectral domain correlation mapping optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2014; 19: 021103-021103.

77 Nagiel A, Disorders R, Eye S, Geffen D. A promising future for optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133: 1-2.

78 De Carlo TE, Chin AT, Joseph T, Baomal CR, Witkin AJ, Duker JS, et al. Distinguishing diabetic macular edema from capillary nonperfusion using optical

---

coherence tomography angiography. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retina*. 2016; 47: 108-114.

79 Kozak I, El-Emam SY, Cheng L, Bartsch DU, Chhablani J, Freeman WR, et al. Fluorescein Angiography Versus Optical Coherence Tomography Guided Planning For Macular Laser Photocoagulation In DME. *Retina*. 2014; 34: 1600-1065.

80 Davis MD, Bressler SB, Aiello LP, Bressler NM, Browning DJ, Flaxel CJ, et al. Browning and associates. Comparison of Time-Domain OCT and Fundus Photographic Assessments of Retinal Thickening in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49: 1745-1752.

81 Massin P, Girach A, Erginay A, Gaudric A. Optical coherence tomography: a key to the future management of patients with diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006; 84: 466-474.

82 Virgili G<sup>1</sup>, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 6: CD008081.

83 Aiello LP, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Davis MD, Ferris F, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors associated with improvement and worsening of visual acuity 2 years after focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010; 117: 946-953.

84 Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al; READ-2 Study Group. Primary end poin (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009; 116: 2175-2181.

---

85 Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118: 615-625.

86 Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al.; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012; 119: 789-801.

87 Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1078-1086.

88 Diabetic Retinopathy Study Research Group: Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy, DRS Report No.14. *Int Ophthalmol Clin*. 1987; 27: 239-253.

89 Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of DRS findings. *Ophthalmology*. 1978; 85: 82-106.

90 Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2003; 110: 1690-1696.

91 Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling-in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006; 7: 359-371.

---

92 Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG. Vascular endothelial growth factor in ocular fluids of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1480-1487.

93 Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004; 25: 581-611.

94 Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113: 1538-1544.

95 Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozozin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96: 10836-10841.

96 Campochiaro PA. Targeted pharmacotherapy of retinal diseases with ranibizumab. *Drugs Today.* 2007; 43: 529-537.

97 Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age related macular degeneration. *Retina.* 2006; 26: 859-70.

98 Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, et al; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2010; 117: 2146-2151.

99 Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double masked, multicentre phase II study. *Diabetes Care.* 2010; 33: 2399-3405.

---

100 Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016; 123: 2376-2385.

101 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LR, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1193-1203.

102 Chung EJ, Roh MI, Kwon OW, Koh HJ. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal Bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Retina*. 2008; 28: 957-963.

103 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008; 115: 1447-1459.

104 Simó R, Hernández C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia*. 2008; 51: 1574-1580.

105 Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*. 1998; 341: 309-315.

106 Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, Miyahara S, Katsuta H, Hirose F, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 1440-1444.



---

107 Felinski EA, Antonetti DA. Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression: novel treatments for diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 2005; 30: 949-957.

108 Guigou S, Hajjar C, Parrat E, Merite PY, Pommier S, Matonti F, et al. Multicenter OzurdexR assessment for diabetic macular edema: MOZART study. *J Fr Ophtalmol.* 2014; 37: 480-485.

109 De Smet MD. Corticosteroid intravitreal implants. *Dev Ophthalmol.* 2012; 51: 122-133.

110 DRCR Network. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2010; 117: 1064-1077.

111 Boyer DS, Yoon YH2, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014; 121: 1904-1914.

112 Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2012; 119: 2125-2132.

113 Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, Massin P, Corcóstegui B, Li XY, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017; 255: 463-473.

---

114 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1087-1093.

115 Hoerauf H, Bruggemann A, Muecke M, Lüke J, Müller M, Stefánsson E, et al. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema. Internal limiting membrane delamination vs posterior hyaloid removal. A prospective randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249: 997-1008.

116 Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes. Resumen de orientación. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO\\_NMH\\_NVI\\_16.3\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf) (Actualizado 2016; Acceso Marzo 2018).

117 Kanski JJ. Retinopatía diabética. En: Kanski JJ, ed. *Oftalmología clínica*. 6.a ed. España: Elsevier; 2009. p. 558-75.

118 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care*. 2014; 37 Suppl 1: S14.

119 Li HK, Horton M, Bursell SE, Cavallerano J, Zimmer-Galler I, Tennant M, et al; American Telemedicine Association Diabetic Retinopathy Telehealth Practice Recommendations Working Group. Telehealth practice recommendations for diabetic retinopathy, 2nd ed. *Telemed J E Health*. 2011; 17: 814-837.

120 Generalitat Valenciana: Conselleria de Sanitat. 2006. Plan de diabetes comunidad valenciana 2006-2010. Disponible en <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.4928-2006.pdf> (Actualizado 2010; Acceso Marzo 2018).

---

121 Song SH, Hardisty. Early onset type 2 diabetes mellitus: a harbinger for complications in later years-clinical observation from a secondary care cohort. *Q J Med.* 2009; 102: 799-806.

122 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes *Diabetes Care.* 2008; 31 (Suppl 1): S12-S54.

123 Pasquel FJ, Hendrick AM, Ryan M, Cason E, Ali MK, Narayan KM. Cost effectiveness of different diabetic retinopathy screening modalities. *J Diabetes Sci Technol.* 2015; 10: 301-307.

124 Barrot J, Franch J, Girbes JA, Lopez Galvez M, Pareja A, Romero P, et al. Consenso en el cribado de la retinopatía diabética. Documento resumen. Badalona: EUROMEDICE Ediciones medicas; 2014.

125 Azrak C, Baeza-Díaz MV, Palazón-Bru A, Hernández-Martínez C, Navarro-Navarro A, Martínez-Toldos JJ, et al. Validity of Optical Coherence Tomography as a Diagnostic Method for Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94: e1579.

126 Azrak C, Palazón-Bru A, Baeza-Díaz MV, Folgado-De la Rosa DM, Hernández-Martínez C, Martínez-Toldos JJ, et al. A predictive screening tool to detect diabetic retinopathy or macular edema in primary health care: construction, validation and implementation on a mobile application. *PeerJ.* 2015; 3: e1404.

127 Prescott G, Sharp P, Goatman K, Scotland G, Fleming A, Philip S, et al. Improving the cost-effectiveness of photographic screening for diabetic macular edema: a prospective, multicentre, UK study. *Br J Ophthalmol.* 2014; 98: 1042-1049.

---

128 Sim DA, Keane PA, Tufail A, Egan CA, Aiello LP, Silva PS. Automated retinal image analysis for diabetic retinopathy in telemedicine. *Curr Diab Rep.* 2015; 15: 14.

129 Toy BC, Myung DJ, He L, Pan CK, Chang RT, Polkinhorne A, et al. Smartphone-based dilated fundus photography and near visual acuity testing as inexpensive screening tools to detect referral warranted diabetic eye disease. *Retina.* 2016; 36: 1000-1008.

130 World Health Organization. The World Health Report. 2002 (updated 2002). Disponible en: <http://www.who.int/whr/en> (Actualizado 2002; Acceso Marzo 2018).

131 Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2003; 136: 122-135.

132 Kinyoun J, Barton F, Fisher M, Hubbard L, Aiello L, Ferris F 3rd. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography--Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmology.* 1989; 96: 746-750.

133 Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, Klein R, Sjølie AK. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia.* 1995; 38: 437-444.

134 Gómez-Ulla F, Fernandez MI, Gonzalez F, Rey P, Rodriguez M, Rodriguez-Cid MJ, et al. Digital retinal images and teleophthalmology for detecting and grading diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2002; 25: 1384-1389.

---

135 Baeza M, Orozco-Beltrán D, Gil-Guillen VF, Pedrera V, Ribera MC, Pertusa S, et al. Screening for sight threatening diabetic retinopathy using non-mydratic retinal camera in a primary care setting: to dilate or not to dilate?. *Int J Clin Pract.* 2009; 63: 433-438.

136 Baeza Diaz M, Gil Guillen V, Orozco Beltran D, Pedrera Carbonell V, Ribera Montes C, et al. Validez de la cámara no midriática en el cribado de la retinopatía diabética y análisis de indicadores de riesgo de retinopatía. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2004; 79: 433-442.

137 Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, Clermont AC, Birkmire-Peters D, Aiello LP, et al. Joslin Vision Network Research Team Stereo nonmydratic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. Stereo nonmydratic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2001; 108: 572-585.

138 Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM Jr, O'Marah TL. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2004; 111: 712-715.

139 Koozekanani D, Roberts C, Katz SE, Herderick EE. Intersession repeatability of macular thickness measurements with the Humphrey 2000 OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41: 1486-1491.

140 Generalitat Valenciana: Conselleria de Sanitat. Plan de Diabetes de la Comunidad Valenciana 2006-2010. Disponible en: <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.4928-006%20bueno.pdf> (Actualizado 2006; Acceso Noviembre 2016).

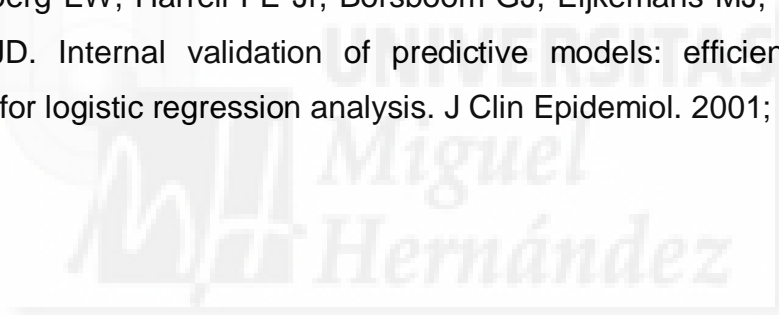
---

141 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.

142 Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1: CD008081.

143 Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 1982; 143: 29-36.

144 Steyerberg EW, Harrell FE Jr, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54: 774-781.



## **12. ANEXOS (TRANSCRIPCIÓN DE LAS PUBLICACIONES)**







# Detection of diabetic macular oedema: validation of optical coherence tomography using both foveal thickness and intraretinal fluid

Carmen Hernández-Martínez<sup>1</sup>, Antonio Palazón-Bru<sup>2,3</sup>, Cesar Azrak<sup>1</sup>, Aída Navarro-Navarro<sup>1</sup>, Manuel Vicente Baeza-Díaz<sup>1,2</sup>, José Juan Martínez-Toldos<sup>1</sup> and Vicente Francisco Gil-Guillén<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Ophthalmology Service, General Hospital of Elche, Elche, Alicante, Spain

<sup>2</sup>Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Alicante, Spain

<sup>3</sup>Research Unit, Elda Hospital, Elda, Alicante, Spain

## ABSTRACT

No studies have yet evaluated jointly central foveal thickness (CFT) and the presence of intraretinal fluid (PIF) to diagnose diabetic macular oedema (DMO) using optical coherence tomography (OCT). We performed a cross-sectional observational study to validate OCT for the diagnosis of DMO using both CFT and PIF assessed by OCT (3D OCT-1 Maestro). A sample of 277 eyes from primary care diabetic patients was assessed in a Spanish region in 2014. Outcome: DMO diagnosed by stereoscopic mydriatic funduscopy. OCT was used to measure CFT and PIF. A binary logistic regression model was constructed to predict the outcome using CFT and PIF. The area under the ROC curve (AUC) of the model was calculated and non-linear equations used to determine which CFT values had a high probability of the outcome (positive test), distinguishing between the presence or absence of PIF. Calculations were made of the sensitivity, specificity, and the positive (PLR) and negative (NLR) likelihood ratios. The model was validated using bootstrapping methodology. A total of 37 eyes had DMO. AUC: 0.88. Positive test: CFT  $\geq 90$   $\mu\text{m}$  plus PIF ( $\geq 310$   $\mu\text{m}$  if no PIF). Clinical parameters: sensitivity, 0.83; specificity, 0.89; PLR, 7.34; NLR, 0.19. The parameters in the validation were similar. In conclusion, combining PIF and CFT provided a tool to very precisely discriminate the presence of DMO. Similar studies are needed to provide greater scientific evidence for the use of PIF in the diagnosis of DMO.

**Subjects** Diabetes and Endocrinology, Epidemiology, Ophthalmology, Public Health, Radiology and Medical Imaging

**Keywords** Macular oedema, Optical coherence tomography, Diabetes complications, Vision screening

## INTRODUCTION

Diabetes mellitus affects around 180 million people worldwide (*WHO, 2002*). Two important complications of the disease result in loss of vision, proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular oedema. The latter is the leading cause of reduced vision in diabetic patients (*The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1987; Aiello, 2003*).

Submitted 25 June 2015  
Accepted 19 October 2015  
Published 10 November 2015

Corresponding author  
Antonio Palazón-Bru,  
antonio.pb23@gmail.com

Academic editor  
Suzanne Fleiszig

Additional Information and  
Declarations can be found on  
page 7

DOI 10.7717/peerj.1394

© Copyright  
2015 Hernández-Martínez et al.

Distributed under  
Creative Commons CC-BY 4.0

**OPEN ACCESS**

The diagnostic method of reference (Clinical Standard) for diabetic macular oedema is based on the stereoscopic examination of the fundus of the eye using a magnifying lens (with or without making contact) to visualise the retina with mydriasis (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985; Kinyoun et al., 1989*). Other methods, more common in primary care, are direct ophthalmoscopy or non-stereoscopic retinography. However, diffuse thickening or thickening in the form of retinal cysts as the initial sign of diabetic macular oedema may go unnoticed with these examination methods, as they can only detect macular oedema from the presence of hard exudates or indirect signs, such as macular haemorrhage or microaneurysms (*Aldington et al., 1995; Bursell et al., 2001; Gómez-Ulla et al., 2002; Rudinsky et al., 2002; Herbert, Jordan & Flanagan, 2003; Baeza Diaz et al., 2004; Baeza et al., 2009*).

The introduction of optical coherence tomography (OCT) led to changes in both the diagnosis and the management of diabetic macular oedema. OCT can provide high-resolution cross-sectional images of the retina. These can give us information about the retinal thickness and its morphology, as well as whether or not there is intraretinal fluid, key information in the diagnosis of diabetic macular oedema (*Hee et al., 1995; Hee et al., 1998; Koozekanani et al., 2000; Browning et al., 2004; Virgili et al., 2015*).

Some OCT devices can provide an image of the retina as well as a cross-sectional view. These two observations constitute an excellent tool for the diagnosis of macular oedema. Accordingly, the use of OCT can be considered as a screening method for diabetic macular oedema in primary care, given that it solves the problems associated with the previously described methods. However, as studies assessing the validity of OCT as a diagnostic method for macular oedema are lacking, we undertook a study to validate OCT (3D OCT-1 Maestro; Topcon Corporation<sup>®</sup>, Itabashi, Tokyo, Japan) for the diagnosis of diabetic macular oedema.

## MATERIALS & METHODS

### Study population

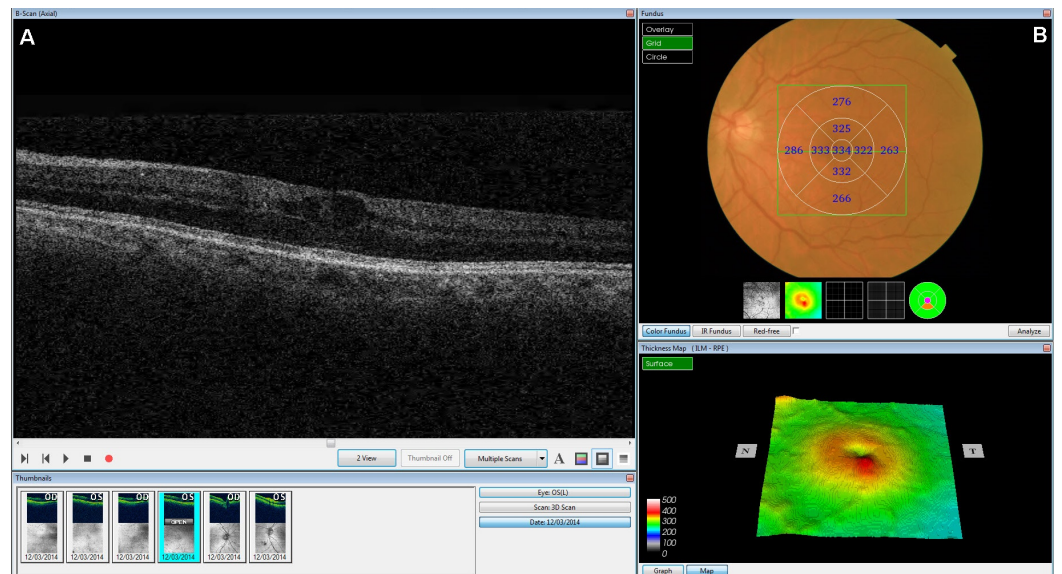
Diabetic patients who attended their primary healthcare centre in Elche (Spain), an industrial city with a medium socioeconomic status.

### Study design and participants

This cross-sectional observational study involved a sample of diabetic patients (types 1 and 2) who attended their primary healthcare centres (in the General Hospital of Elche catchment area) between January and May 2014 for screening for diabetic retinopathy and diabetic macular oedema. Exclusion criteria were at least one of the following: another macular disorder, high myopia, dementia, a cataract operation during the previous three months, vitreoretinal surgery, laser treatment in the macular area or panphotocoagulation, and anti-angiogenic drugs.

### Variables and measurements

The main study outcome variable was the presence of diabetic macular oedema, determined by stereoscopic mydriatic fundoscopy using a slit lamp with a non-contact



**Figure 1** Screenshot of the retinal map analysis. The presence of intraretinal fluid is seen in the upper left image (B-scan). Both the fundus image and the central foveal thickness are shown in the upper right image. This figure is published with permission from Topcon Corporation®.

magnifying lens (78D aspheric lens; Volk Optical Incorporated Company, Mentor, OH), performed by an expert retinal ophthalmologist (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985; Kinyoun et al., 1989*).

Using the OCT that we wished to validate, we obtained information about the central foveal thickness ( $\mu\text{m}$ ) and the presence of intraretinal fluid or cysts (hyporeflective areas). The central foveal thickness was obtained after dilation of the pupil with a drop of tropicamide. The images were acquired as a 3D 6 mm  $\times$  6 mm volume cube. The mean retinal thickness was calculated automatically by the device software. This was used to evaluate the central circle (1,000  $\mu\text{m}$  in diameter). In addition, we used the OCT to obtain a horizontal tomographic image of the retina (B-Scan), in which we assessed the presence or otherwise of intraretinal fluid (cysts or hyporeflective intraretinal areas) (Fig. 1).

Finally, and for descriptive purposes only, records were made of gender, type of diabetes mellitus, insulin use, vascular disease, stroke, coronary heart disease, hypertension, dyslipidaemia, smoking, age (years), years since diagnosis of diabetes, body mass index (BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), HbA1c (%) and best corrected visual acuity. These variables were determined from a clinical interview and corroborated by the charts, except for BMI, HbA1c and visual acuity, which were measured using standard methods (*American Diabetes Association, 2014*).

### Sample size

The final sample comprised 277 eyes, of which 37 showed diabetic macular oedema. In order to contrast an area under the ROC curve (AUC) different from 0.5 (the tested variable does not have the discriminatory power to identify diabetic macular oedema in

the patients), assuming 95% confidence and an expected AUC of 0.85, the statistical power obtained was almost 100% (*Hanley & McNeil, 1982*).

### Statistical methods

The variables are described as absolute and relative frequencies (qualitative variables) or means and standard deviations (quantitative variables). A binary logistic regression model using generalized estimating equations (to take into account that we could have two values in the data set for each patient) was constructed with macular oedema (Clinical Standard) as the dependent variable, and the central foveal thickness and the presence of intraretinal fluid as the independent variables. The goodness-of-fit of this model was assessed with the likelihood ratio test. The prognostic probabilities of this multivariate model and their AUC were calculated. The optimal point for the probabilities was determined (that which minimized the square root of  $(1-\text{sensitivity})^2 + (1-\text{specificity})^2$ ) and non-linear equations were used to determine which values of foveal thickness presented a prognostic probability above the optimal point, distinguishing between the presence or absence of intraretinal fluid. Finally, calculations were made of the sensitivity, specificity, and the positive (PLR) and negative (NLR) likelihood ratios. To validate the model, we performed 1,000 bootstrapping samples to calculate: sensitivity, specificity, PLR, NLR and AUC (*El Maaroufi et al., 2015*). The analyses were all done with a significance of 5% and the confidence interval (CI) was calculated for each relevant parameter. The calculations were done with IBM SPSS Statistics 19 and R 2.13.2.

### Ethical considerations

The study was approved by the Ethics Committee of Elche Hospital and all the participants gave written informed consent (final approval date: February 24, 2014). All the personal information was deleted during the statistical analysis process. The study complies with the Declaration of Helsinki.

## RESULTS

Of the 140 patients (280 eyes) seen during the study period, 3 eyes were excluded (1, vitreomacular traction syndrome; 1, macular degeneration; 1, epiretinal membrane). Of the remaining 277 eyes, 37 had macular oedema (13.36%, 95% CI [9.35–17.36]). The mean central foveal thickness was 270.4  $\mu\text{m}$  and 17.3% of the patients had intraretinal fluid according to the OCT. These values and the other descriptive characteristics can be seen in [Table 1](#).

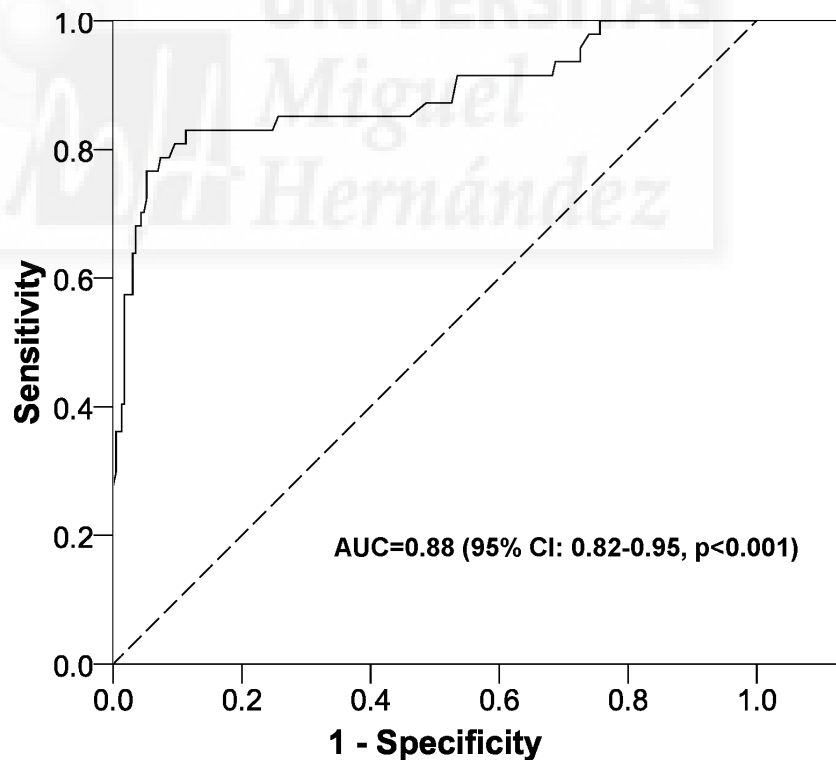
The logistic regression model was highly significant ( $X^2 = 141.5, p < 0.001$ ) and gave an AUC of 0.88 (95% CI [0.82–0.95],  $p < 0.001$ ) ([Fig. 2](#)). The equation for the prognostic probabilities can be found in [Supplemental Information 1](#). The cut points of central foveal thickness according to the presence or absence of intraretinal fluid are shown in [Fig. 3](#). This figure shows that if the patient has intraretinal fluid, the test will be positive if the foveal thickness is  $\geq 90 \mu\text{m}$ , whereas if there is no intraretinal fluid the cut point is 310  $\mu\text{m}$ . This diagnostic test had the following clinical parameters: sensitivity, 0.83 (95% CI [0.69–0.92]); specificity, 0.89 (95% CI [0.84–0.92]); PLR, 7.34 (95% CI [5.00–10.78]);

**Table 1** Descriptive characteristics of the eyes of the diabetic patients studied.

Variable	Total ( $n = 277$ ) $n(\%)/x \pm s$
Male gender	162(58.5)
Type 2 diabetes mellitus	249(89.9)
Insulin use	125(45.1)
Vascular disease	46(16.6)
Stroke	6(2.2)
Coronary heart disease	42(15.2)
Hypertension	137(49.5)
Dyslipidaemia	141(50.9)
Smoking	49(17.7)
Intraretinal liquid	48(17.3)
Foveal thickness ( $\mu\text{m}$ )	$270.4 \pm 45.1$
Age (years)	$61.6 \pm 13.0$
Years since diabetes diagnosis	$14.1 \pm 10.8$
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$28.8 \pm 4.9$
HbA1c (%)	$7.5 \pm 1.7$
Visual acuity	$0.85 \pm 0.20$

**Notes.**

BMI, body mass index;  $n(\%)$ , absolute frequency (relative frequency);  $x \pm s$ , mean  $\pm$  standard deviation.

**Figure 2** ROC curve of the prognostic probabilities of the multivariate model constructed. AUC, area under the ROC curve; CI, confidence interval.

With intraretinal liquid		Without intraretinal liquid	
Foveal thickness ( $\mu\text{m}$ )	Diagnostic test	Foveal thickness ( $\mu\text{m}$ )	Diagnostic test
<90	-	<90	-
90-309	+	90-309	-
$\geq 310$	+	$\geq 310$	+

**Figure 3** Cut points obtained for the diagnosis of diabetic macular oedema according to the presence or absence of intraretinal fluid.

and NLR, 0.19 (95% CI: 0.10–0.36). The validation parameters using the bootstrapping methodology were: sensitivity, 0.83 (95% CI [0.71–0.93]), specificity, 0.89 (95% CI: [0.85–0.93]); PLR, 7.28 (95% CI [5.18–11.19]); NLR, 0.19 (95% CI [0.09–0.33]); AUC, 0.89 (95% CI [0.80–0.94]).

## DISCUSSION

### Summary

This study determined cut points for foveal thickness taking into account the presence of intraretinal fluid. In addition, the joint evaluation of these two parameters gave a high discriminating power to differentiate between patients who have macular oedema and those who do not.

### Strengths and limitations of this study

A literature search failed to detect any studies that evaluated jointly the two parameters analysed here (foveal thickness and intraretinal fluid) to detect diabetic macular oedema. Accordingly, our results are novel. The statistical power with the sample used was nearly 100% and the discrimination of the mathematical model was very high (AUC > 0.85). Finally, the OCT validated in this study is very simple to use, as it automatically focuses on the retina and does all the calculations; the user only has to look at them and make a clinical decision.

We attempted to minimise selection bias by using a sample obtained via a random design. Concerning information bias, all the variables were collected by expert ophthalmologists.

### Comparison with the existing literature

In 2015, Virgili et al. published a meta-analysis analysing the discriminatory power of foveal thickness to diagnose diabetic macular oedema. Calculation of the summary parameters in this meta-analysis was: sensitivity, 0.81; specificity, 0.85; PLR, 5.4; NLR, 0.22. With these parameters, we can calculate the summary distance on the ROC curve from the optimal cut point of foveal thickness to the left top vertex (sensitivity = 1 and specificity = 1), obtaining a value of 0.2421. Our study, though, gave a distance of just 0.2025. In other words, the discriminating power of our model is greater than that of the



other studies; therefore, adding the presence of intraretinal fluid improves the ability to detect diabetic macular oedema.

### **Implications for clinical practice and research**

Analysis of our results and their comparison with other studies shows that the presence of intraretinal fluid should definitely be taken into account when diagnosing macular oedema. Moreover, the diagnostic test designed here does not just determine one single cut point, but rather it constructs intervals of foveal thickness depending on the presence of intraretinal fluid.

Given that we have been unable to find any other studies that analysed jointly foveal thickness and the presence of intraretinal fluid, we encourage others to determine whether these results hold true in other populations with a different prevalence of macular oedema. If this is found to be the case, we shall then have a more precise screening tool for macular oedema than currently used (just foveal thickness).

### **CONCLUSION**

Combining the presence of intraretinal fluid with central foveal thickness provides a tool to discriminate precisely between diabetic patients with and without macular oedema. Furthermore, given that the OCT used in this study is very simple to use and to interpret, it could become a screening tool in primary healthcare. Finally, the very satisfactory results of this study suggest that similar studies should also be done to provide greater scientific evidence for the use of intraretinal fluid in the diagnosis of macular oedema.

### **ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors thank Maria Repice and Ian Johnstone for help with the English language version of the text.

### **ADDITIONAL INFORMATION AND DECLARATIONS**

#### **Funding**

The authors received no funding for this work.

#### **Competing Interests**

Antonio Palazón-Bru is an Academic Editor for PeerJ.

#### **Author Contributions**

- Carmen Hernández-Martínez conceived and designed the experiments, performed the experiments, wrote the paper.
- Antonio Palazón-Bru conceived and designed the experiments, analyzed the data, wrote the paper, prepared figures and/or tables.
- Cesar Azrak conceived and designed the experiments, wrote the paper.
- Aída Navarro-Navarro and Manuel Vicente Baeza-Díaz conceived and designed the experiments, performed the experiments, reviewed drafts of the paper.

- José Juan Martínez-Toldos conceived and designed the experiments, contributed reagents/materials/analysis tools, reviewed drafts of the paper.
- Vicente Francisco Gil-Guillén conceived and designed the experiments, reviewed drafts of the paper.

### Human Ethics

The following information was supplied relating to ethical approvals (i.e., approving body and any reference numbers):

The study was approved by the Ethics Committee of Elche Hospital and all the participants gave written informed consent (final approval date: February 24, 2014). All the personal information was deleted during the statistical analysis process. The study complies with the Declaration of Helsinki.

### Supplemental Information

Supplemental information for this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.1394#supplemental-information>.

## REFERENCES

- Aiello LM. 2003.** Perspectives on diabetic retinopathy. *American Journal of Ophthalmology* 136:122–135 Review DOI 10.1016/S0002-9394(03)00219-8.
- Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, Klein R, Sjølie AK. 1995.** Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 38:437–444 DOI 10.1007/BF00410281.
- American Diabetes Association. 2014.** Standards of medical care in diabetes–2014. *Diabetes Care* 37(Suppl 1):S14–S80 DOI 10.2337/dc14-S014.
- Baeza Diaz M, Gil Guillen V, Orozco Beltran D, Pedrera Carbonell V, Ribera Montes C, Pérez Pons I, Martínez Toldos J. 2004.** Validez de la cámara no midriática en el cribado de la retinopatía diabética y análisis de indicadores de riesgo de retinopatía. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 79:433–442 DOI 10.4321/S0365-66912004000900005.
- Baeza M, Orozco-Beltrán D, Gil-Guillen VF, Pedrera V, Ribera MC, Pertusa S, Merino J. 2009.** Screening for sight threatening diabetic retinopathy using non-mydratic retinal camera in a primary care setting: to dilate or not to dilate? *International Journal of Clinical Practice* 63:433–438 DOI 10.1111/j.1742-1241.2008.01921.x.
- Browning DJ, McOwen MD, Bowen Jr RM, O'Marah TL. 2004.** Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 111:712–715 DOI 10.1016/j.ophtha.2003.06.028.
- Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, Clermont AC, Birkmire-Peters D, Aiello LP, Aiello LM, Joslin Vision Network Research Team. 2001.** Stereo nonmydratic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 108:572–585 DOI 10.1016/S0161-6420(00)00604-7.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. 1985.** Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Archives of Ophthalmology* 103:1796–1806 DOI 10.1001/archoph.1985.01050120030015.



- El Maaroufi H, Goubard A, Redjoul R, Legrand P, Pautas C, Mikdame M, Doghmi K, Toma A, Maury S, Schwarzsinger M, Cordonnier C. 2015. Risk factors and scoring system for predicting bacterial resistance to cefepime as used empirically in haematology wards. *BioMed Research International* 2015:945769 DOI 10.1155/2015/945769.
- Gómez-Ulla F, Fernandez MI, Gonzalez F, Rey P, Rodriguez M, Rodriguez-Cid MJ, Casanueva FF, Tome MA, Garcia-Tobio J, Gude F. 2002. Digital retinal images and teleophthalmology for detecting and grading diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 25:1384–1389 DOI 10.2337/diacare.25.8.1384.
- Hanley JA, McNeil BJ. 1982. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143:29–36 DOI 10.1148/radiology.143.1.7063747.
- Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. 1998. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 105:360–370 DOI 10.1016/S0161-6420(98)93601-6.
- Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. 1995. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Archives of Ophthalmology* 113:1019–1029 DOI 10.1001/archophth.1995.01100080071031.
- Herbert HM, Jordan K, Flanagan DW. 2003. Is screening with digital imaging using one retinal view adequate? *Eye* 17:497–500 DOI 10.1038/sj.eye.6700409.
- Kinyoun J, Barton F, Fisher M, Hubbard L, Aiello L, Ferris 3rd F. 1989. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography—Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmology* 96:746–750 DOI 10.1016/S0161-6420(89)32814-4.
- Koozekanani D, Roberts C, Katz SE, Herderick EE. 2000. Intersession repeatability of macular thickness measurements with the Humphrey 2000 OCT. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 41:1486–1491.
- Rudinsky CJ, Hinz BJ, Tennant MT, De Leon AR, Greve MD. 2002. High-resolution stereoscopic digital fundus photography versus contact lens biomicroscopy for the detection of clinically significant macular edema. *Ophthalmology* 109:267–274 DOI 10.1016/S0161-6420(01)00933-2.
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group. 1987. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: diabetic Retinopathy Study Report no. 14. *International Ophthalmology Clinics* 27:239–253 DOI 10.1097/00004397-198702740-00004.
- Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, Michelessi M. 2015. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1:CD008081.
- World Health Organization. 2002. The world health report. Available at <http://www.who.int/whr/en> (accessed April 2015).



# External validation of cut-off points for foveal thickness taking into account the intraretinal fluid using optical coherence tomography to diagnose diabetic macular oedema

Carmen Hernández-Martínez<sup>1</sup>, Antonio Palazón-Bru<sup>2</sup>, Cesar Azrak<sup>1</sup>, Aída Navarro-Navarro<sup>1</sup>, Manuel Vicente Baeza-Díaz<sup>1</sup>, José Juan Martínez-Toldos<sup>1</sup> and Vicente Francisco Gil-Guillén<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Ophthalmology Service, General Hospital of Elche, Elche, Alicante, Spain

<sup>2</sup>Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Alicante, Spain

<sup>3</sup>Research Unit, Elda Hospital, Elda, Alicante, Spain

## ABSTRACT

**Background.** In late 2015, cut-off points were published for foveal thickness to diagnose diabetic macular oedema taking into account the presence of intraretinal fluid using optical coherence tomography (OCT) in primary care patients (90  $\mu\text{m}$  in the presence of intraretinal fluid and 310  $\mu\text{m}$  otherwise).

**Methods.** This cross-sectional observational study was carried out on 134 eyes of diabetic patients treated in specialised ophthalmology services in a Spanish region in 2012–2013, to externally validate the aforementioned cut-off points. The main variable (Clinical Standard) was the diagnosis of macular oedema through indirect ophthalmoscopy and posterior segment slit-lamp biomicroscopy. As validation variables, both the foveal thickness and the presence of intraretinal fluid obtained by OCT were used. Validation was performed using bootstrapping by calculating the area under the ROC curve (AUC), sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (PLR) and negative likelihood ratio (NLR).

**Results.** Forty-one eyes presented diabetic macular oedema (30.6%). The bootstrapping validation parameters were: AUC, 0.88; sensitivity, 0.75; specificity, 0.95; PLR, 14.31; NLR, 0.26. These values were very similar to those of the original publication.

**Conclusion.** We have externally validated in specialised care patients the cut-off points published for the diagnosis of diabetic macular oedema. We suggest that others carry out validation studies in their communities.

**Subjects** Diabetes and Endocrinology, Epidemiology, Evidence Based Medicine, Ophthalmology, Public Health

**Keywords** Optical coherence tomography, Validation studies as topic, Diabetes complications, Macular oedema, Vision screening

## INTRODUCTION

Diabetic macular oedema is the leading cause of poor vision in diabetic patients (*Klein et al., 1989*). For diagnosis, the reference method (Clinical Standard) is posterior segment

Submitted 25 January 2017  
Accepted 22 September 2017  
Published 12 October 2017

Corresponding author  
Antonio Palazón-Bru,  
antonio.pb23@gmail.com

Academic editor  
Daniela Foti

Additional Information and  
Declarations can be found on  
page 12

DOI 10.7717/peerj.3922

© Copyright  
2017 Hernández-Martínez et al.

Distributed under  
Creative Commons CC-BY 4.0

OPEN ACCESS

biomicroscopy, the stereoscopic examination of the fundus of the eye using a magnifying lens with or without contact with the pupil in mydriasis (*Anonymous, 1985; Kinyoun et al., 1989*). Screening for diabetic retinopathy or diabetic macular oedema in primary care centres is performed using non-stereoscopic retinography (photographic colour images to control the progression of fundus of the eye abnormalities). However, diffuse thickening or thickening in the form of retinal cysts as the initial sign of diabetic macular oedema may go unnoticed using this method, as it only allows the detection of macular oedema in the presence of hard exudates, macular haemorrhage or microaneurysms (*Gómez-Ulla et al., 2002; Baeza Diaz et al., 2004; Baeza et al., 2009*).

Optical coherence tomography (OCT), which has been available for several years, allows us to perform a quantitative and qualitative study of diabetic macular oedema by providing a cross-sectional image of the retina, at high magnification, and automatically measures the thickness of various retinal layers. The OCT also shows the abnormalities in structures such as the presence of cysts and the accumulation of fluid (*Hee et al., 1995; Hee et al., 1998; Browning et al., 2004*). Although OCT gives us two parameters to detect diabetic macular oedema, the literature has focused mainly on foveal thickness (*Virgili et al., 2015*), trying to determine a cut-off point from which we can say that there is diabetic macular oedema. In other words, the influence of intraretinal fluid in the macula in the OCT has not been considered, as when evaluating a diagnostic test it is possible that the presence of intraretinal fluid on OCT does not agree with the Gold standard defined according to ETDRS in 1985, which has been used for all the publications regarding OCT (*Anonymous, 1985; Virgili et al., 2015*). Thus, we could have patients without diabetic macular oedema as diagnosed by the Gold standard but in whom an OCT indicates the presence of intraretinal fluid. At the end of 2015, a paper was published that did combine both parameters (*Hernández-Martínez et al., 2015*). This study determined cut-off points for foveal thickness depending on whether OCT imaging revealed intraretinal fluid. In the presence of intraretinal fluid, the diagnostic test for diabetic macular oedema was considered positive when the patient had a foveal thickness value equal to or greater than 90  $\mu\text{m}$ . Otherwise this value had to be equal to or greater than 310  $\mu\text{m}$ . This latter value may seem high, in light of the cut-off points normally used in the diagnosis of diabetic macular oedema (*Virgili et al., 2015*). However, as mentioned above, the previous studies did not contemplate the joint analysis of foveal thickness plus the presence of intraretinal fluid on OCT. This should be analysed in depth before comparing the value 310  $\mu\text{m}$  with the already known value. On the other hand, these cut-off points were internally validated through bootstrapping, obtaining both the area under the Receiver Operating Characteristic curve (AUC) and the calibration (sensitivity and specificity) (*Hernández-Martínez et al., 2015*). To date, these cut-off points have not been externally validated, that is, in a different sample of patients. Given the importance of the validation of a diagnostic test before its use, we performed this process in a sample of diabetic patients referred to ophthalmology services. In this validation we aimed to determine the sensitivity, specificity and AUC. If satisfactory values are found, we can then say that the test has been validated and may be implemented in clinical practice in our community, as we would have a more exact screening test for diabetic macular oedema. This would result in a reduction in the care load of ophthalmological services since the test

could be undertaken by health care personnel not specialised in ophthalmology with a latest generation OCT that focuses on the retina automatically (*Hernández-Martínez et al., 2015*).

## METHODS

### Study population

The study population comprised diabetic patients who were referred from primary health care centres to the ophthalmology services of the General University Hospital of Elche. Patients are primarily referred when they present a visual acuity deficit or there is suspected diabetic retinopathy or diabetic macular oedema in the screening tests (*Generalitat Valenciana: Conselleria de Sanitat, 2006*). This hospital has a catchment population of 169,555 inhabitants in the region of Bajo Vinalopó, which is located in the province of Alicante (southeast Spain). The health system is free and universal, both at the primary and specialised care levels.

### Study design and participants

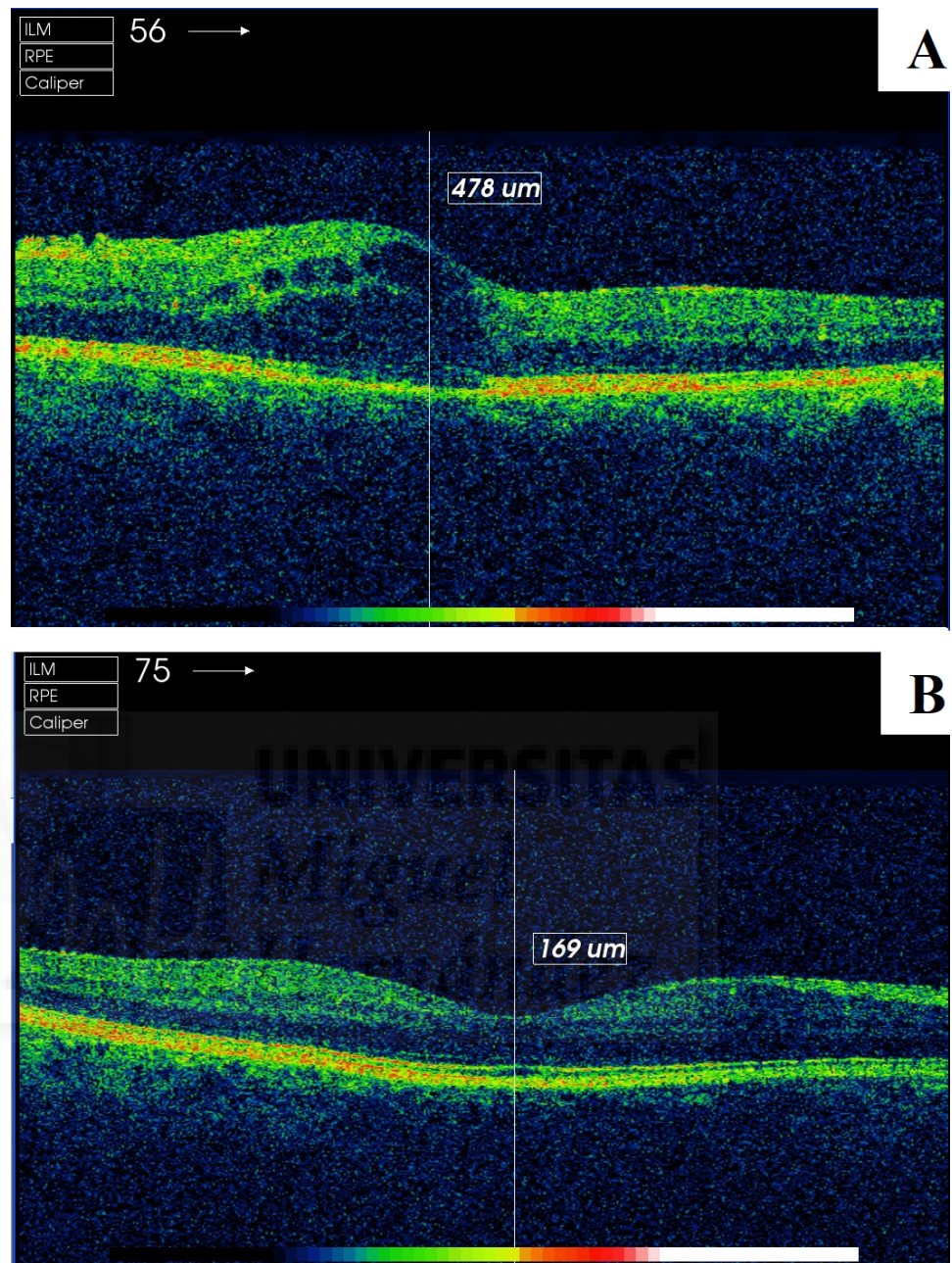
The study design was cross-sectional observational with the objective of externally validating the diagnostic test published by *Hernández-Martínez et al. (2015)* in our geographical area. A random sample of diabetic patients who attended hospital ophthalmology services between October 2012 and June 2013 was selected. A random day was selected each week and all patients who attended that day and wanted to participate in the study were recruited. Patients were excluded if they had any of the following (*Azrak et al., 2015a; Azrak et al., 2015b*): cataract surgery in the last three months, laser treatment in the macular area or panphotocoagulation, dementia, treatment with intravitreal anti-angiogenic drugs, vitreoretinal surgery, high myopia or other macular conditions. The justification for these criteria is that they are conditions which can alter the anatomy of the macula.

### Variables and measurements

The main study variable (Clinical Standard) was the diagnosis of macular oedema through indirect ophthalmoscopy with a 28-diopter lens (28D aspheric lens, Volk Optical Incorporated, Mentor, OH, USA) and the stereoscopic exploration of the fundus with a Topcon SL-8Z Slit Lamp (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) and a 78-diopter magnifying lens (Volk Optical Incorporated, Mentor, OH, USA) with the pupil in mydriasis. These examinations were carried out by an expert retinal ophthalmologist (*Anonymous, 1985; Kinyoun et al., 1989*). Through the analysis of the images obtained using these techniques, the ophthalmologist was able to confirm the presence of diabetic macular oedema, according to the following definition: the presence of hard exudates or retinal thickening located 500  $\mu\text{m}$  from the fovea (*Azrak et al., 2015a; Azrak et al., 2015b*).

As validation variables, both the foveal thickness and the presence of intraretinal fluid were used (*Fig. 1*). These parameters were obtained through OCT (Topcon 3D OCT-2000; Topcon Corporation, Tokyo, Japan) and interpreted by a different expert retinal ophthalmologist. The foveal thickness is given automatically by the device software, which obtains images of the macular area through 512 horizontal and 128 vertical line scans, which focus on the fixation point, resulting in a 3D 6 mm  $\times$  6 mm volume cube





**Figure 1** Screenshot of the retinal map analysis using Topcon 3D OCT-2000 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan). (A) patient with presence of intraretinal fluid; (B) patient without presence of intraretinal fluid. The copyright holder (Topcon Corporation<sup>®</sup>) has approved the utilization of this figure.

Full-size [DOI: 10.7717/peerj.3922/fig-1](https://doi.org/10.7717/peerj.3922/fig-1)

pattern. To perform the indicated measurement, an area of 6 mm in diameter was used, where the centre was the fovea, to thus obtain an area of 1,000 central microns for the assessment. To measure the presence of intraretinal fluid (cysts or hyporefective spaces), the ophthalmologist examined the horizontal OCT image of the retina (B-Scan) (Azrak et al., 2015a; Azrak et al., 2015b; Hernández-Martínez et al., 2015).

At the descriptive level, to compare our population with that of the original study determining cut-off points (*Hernández-Martínez et al., 2015*), we used the electronic medical history, ophthalmological assessment and clinical interview with the patient, recording gender, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, dyslipidaemia, smoking, age, HbA1c (%), years since diabetes diagnosis and visual acuity.

### Sample size calculation

Given that data were collected over a specific period of time, the sample size was calculated a posteriori, that is, determining whether the collected sample was sufficient to answer our research question (to validate a diagnostic test by calculating the sensitivity, specificity and AUC). Our sample size was 134 eyes. To estimate whether this sample was sufficient to validate the diagnostic test, we computed the specificity estimation using the following parameters: expected specificity value of 89% (*Hernández-Martínez et al., 2015*), prevalence of macular oedema in referred patients of 30.6% (*Azrak et al., 2015a; Azrak et al., 2015b*) and Type I error of 5%. With these parameters, a precision of 6.36% was obtained, which was satisfactory for our objective.

### Statistical methods

The quantitative variables were described by calculating the mean and standard deviation, and the qualitative variables with the absolute and relative frequencies. The descriptive characteristics of our population were compared with those of *Hernández-Martínez et al. (2015)*, through tests based on the  $\chi^2$  distribution (Pearson or Fisher) and the Student's *t*-test. To determine the discrimination of the diagnostic test, the AUC was calculated using the formula proposed by Hernández-Martínez for the probability of diabetic macular oedema (Supplemental Material by *Hernández-Martínez et al. (2015)*). Sensitivity, specificity and positive likelihood ratio (PLR) and negative likelihood ratio (NLR) were calculated to measure the calibration (observed similar to expected). All these calculations were performed by bootstrapping (1,000 samples). A bootstrap sample is a random sample with replacement taken from the original sample and with the same number of elements as this. In each of these samples a statistical estimate is made, which allows its distribution to be constructed as 1,000 values are available for this distribution. This technique is the most accurate when validating predictive models (*Steyerberg et al., 2001*). All analyses were performed with a significance of 5% and the associated confidence interval (CI) was obtained for each relevant parameter. The statistical packages used were IBM SPSS Statistics 19 y R 2.13.2.

### Ethical issues

All patients gave their written informed consent. The study was approved by the Ethics Committee of the General University Hospital of Elche and complies with the World Medical Association Declaration of Helsinki and with the standards described by the European Union Guidelines for Good Clinical Practice.

**Table 1** Descriptive and comparative characteristics of our sample and the data by *Hernández-Martínez et al. (2015)*.

Variable	Our sample <i>n</i> = 134 n(%) / $\bar{x} \pm \text{sd}$	<i>Hernández-Martínez et al. (2015)</i> <i>n</i> = 277 n(%) / $\bar{x} \pm \text{sd}$	<i>p</i> -value
Diabetic macular oedema	41(30.6)	37(13.4)	<0.001
Foveal thickness ( $\mu\text{m}$ )	268.6 $\pm$ 79.5	270.4 $\pm$ 45.1	0.808
Intraretinal fluid	36(26.9)	48(17.3)	0.034
Male gender	66(49.3)	162(58.5)	0.097
Type 2 diabetes mellitus	109(81.3)	249(89.9)	0.023
Hypertension	85(63.4)	137(49.5)	0.010
Dyslipidaemia	63(47.0)	141(50.9)	0.526
Smoking	25(18.7)	49(17.7)	0.918
Age (years)	62.9 $\pm$ 15.0	61.6 $\pm$ 13.0	0.391
HbA1c (%)	7.7 $\pm$ 1.6	7.5 $\pm$ 1.7	0.255
Years since diabetes diagnosis	13.8 $\pm$ 9.9	14.1 $\pm$ 10.8	0.786
Visual acuity	0.7 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.2	<0.001

**Notes.**

n(%), absolute frequency (relative frequency);  $\bar{x} \pm \text{sd}$ , mean  $\pm$  standard deviation.

**RESULTS**

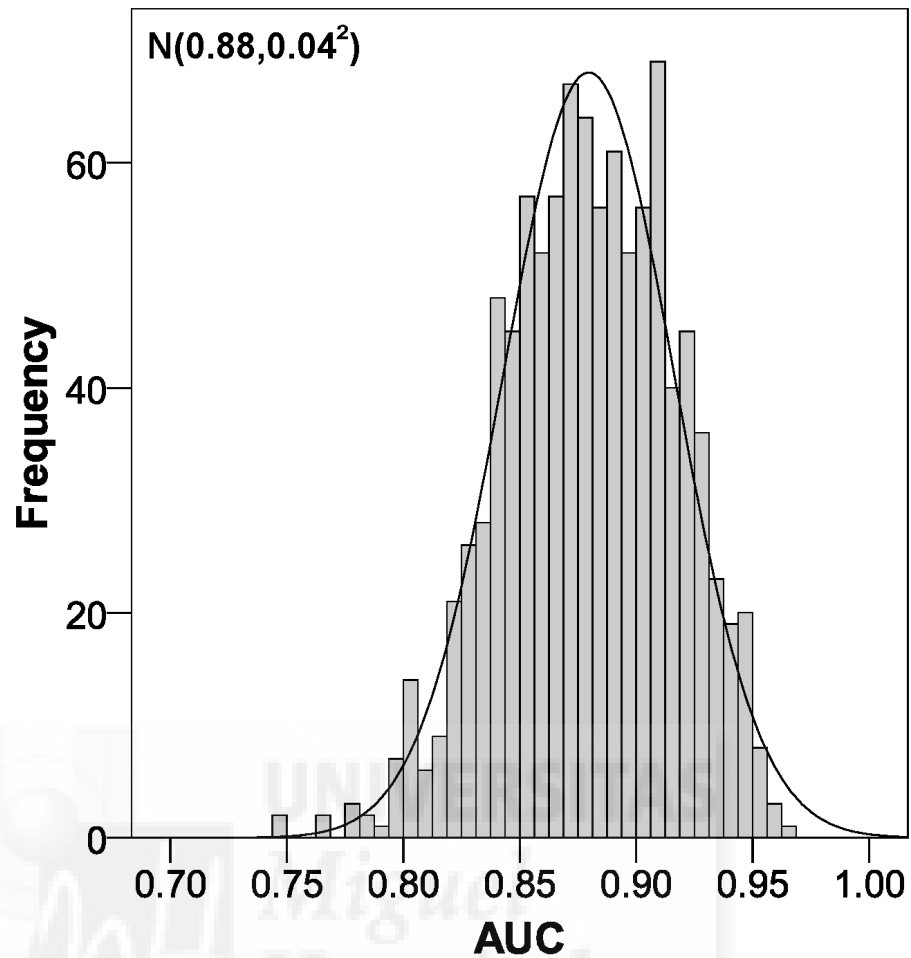
The sample size was 134 eyes, of which 41 had diabetic macular oedema (30.6%, 95% CI [22.8–38.4%]); 36 were clinically significant macular oedema (26.9%, 95% CI [19.4–34.4%]) and 5 clinically non-significant macular oedema (3.7%, 95% CI [0.5–6.9%]). The descriptive characteristics of the sample analysed, as well as the comparison with the original population used in the design of the diagnostic test, are shown in [Table 1](#). In this study, we observed the following significant differences ( $p < 0.05$ ): higher prevalence of diabetic macular oedema in our population (30.6 versus 13.4%), higher presence of intraretinal fluid (26.9 versus 17.3%), lower prevalence of type 2 diabetes mellitus (81.3 versus 89.9%), higher prevalence of arterial hypertension (63.4 versus 49.5%), and lower mean visual acuity (0.7 versus 0.9).

The parameters of the bootstrapping validation are shown in [Figs. 2–6](#). Regarding discrimination, we observed that the AUC had a mean value of  $0.88 \pm 0.04$  ([Fig. 2](#)), indicating that it has a high discriminating power. Furthermore, in the calibration we obtained a mean sensitivity of  $0.75 \pm 0.07$  ([Fig. 3](#)), specificity of  $0.95 \pm 0.02$  ([Fig. 4](#)), PLR of 14.31 (interquartile range of 8.9) ([Fig. 5](#)) and NLR of  $0.26 \pm 0.07$  ([Fig. 6](#)). All these indicate that the diagnostic test has been validated, since these results are very similar to those of the original work (*Hernández-Martínez et al., 2015*). Finally, the number of false positives per 1,000 referrals was 37.3 (95% CI [5.2–69.4]) and for false negatives it was 74.6 per 1,000 referrals (95% CI [30.1–119.1]).

**DISCUSSION****Summary**

This study externally validated the cut-off points for the diagnosis of diabetic macular oedema considering the presence of intraretinal fluid (90  $\mu\text{m}$  when there is fluid and





**Figure 2** Area under the ROC curve distribution using bootstrapping to externally validate the proposed cut-off points for foveal thickness. AUC, area under the ROC curve. Proposed cut-off points for foveal thickness: 90  $\mu\text{m}$  in the presence of intraretinal fluid and 310  $\mu\text{m}$  otherwise.

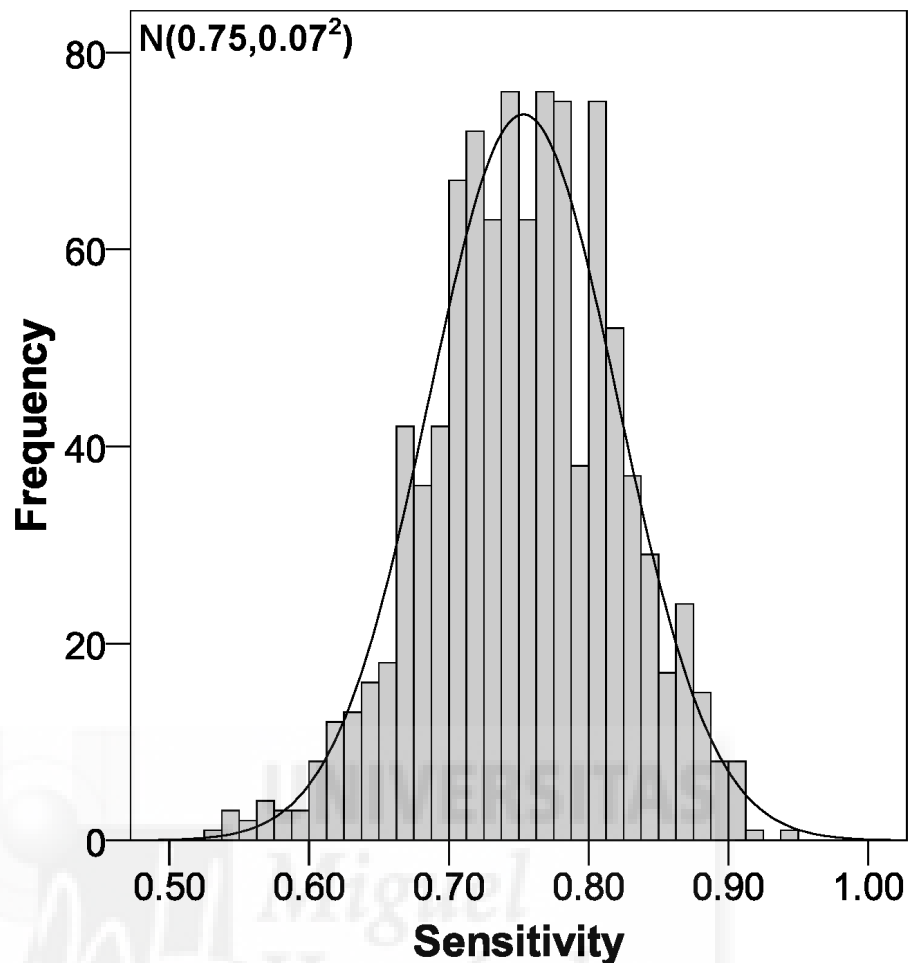
Full-size  DOI: [10.7717/peerj.3922/fig-2](https://doi.org/10.7717/peerj.3922/fig-2)

310  $\mu\text{m}$  otherwise) (Hernández-Martínez et al., 2015). This validation was performed on 1,000 bootstrap samples, which gives greater accuracy to the results obtained (Steyerberg et al., 2001).

Similarly, we could say that the presence of intraretinal fluid confirms the diagnosis of macular oedema with almost any macular retinal thickness, whereas in order to confirm macular oedema conclusively in the absence of intraretinal fluid, a macular retinal thickness of 310  $\mu\text{m}$  is necessary.

### Strengths and limitations of the study

The main strength of our work is the novel way in which the clinical question was addressed by externally validating the cut-off points for foveal thickness taking into consideration the presence of intraretinal fluid. This is the key point for being able to use a diagnostic test in routine clinical practice. In addition, this validation was not performed in just one sample

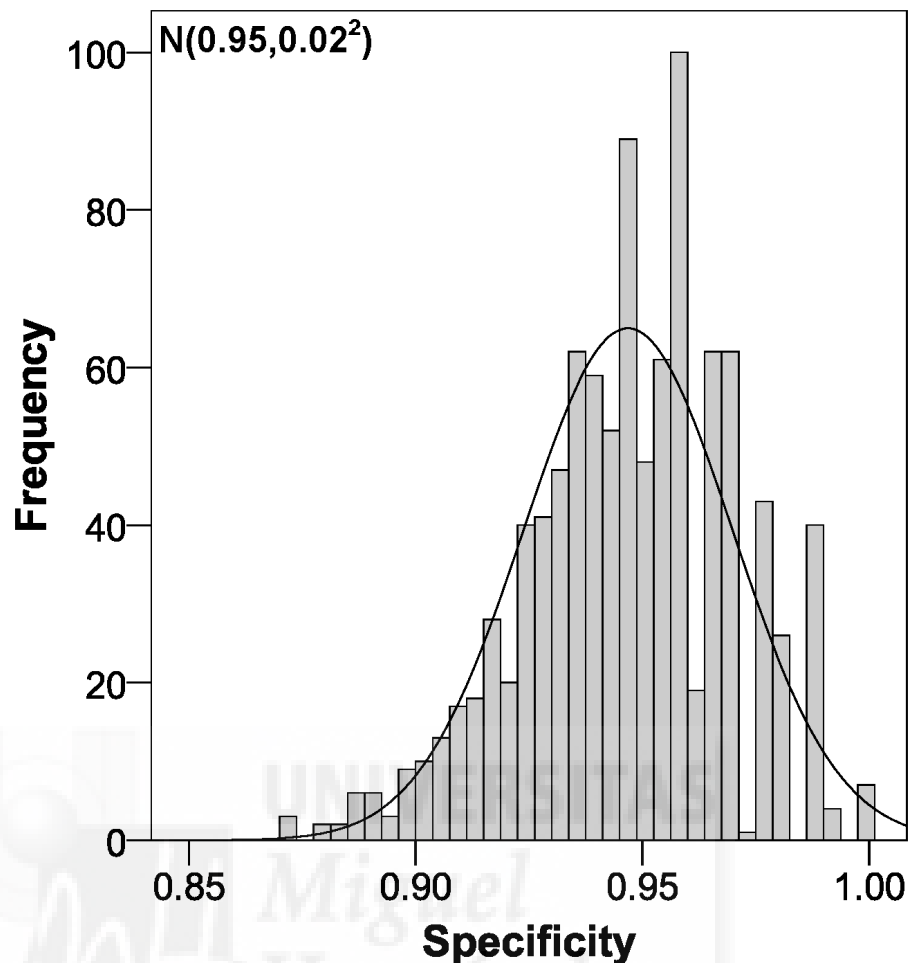


**Figure 3** Sensitivity distribution using bootstrapping to externally validate the proposed cut-off points for foveal thickness. Proposed cut-off points for foveal thickness: 90  $\mu\text{m}$  in the presence of intraretinal fluid and 310  $\mu\text{m}$  otherwise.

Full-size  DOI: [10.7717/peerj.3922/fig-3](https://doi.org/10.7717/peerj.3922/fig-3)

(split samples), rather it was corroborated in 1,000 bootstrap samples with very accurate and satisfactory results.

When examining the possible limitations of our study, one might consider that we introduced selection bias, since the characteristics of our patients are different from those of the original study (*Hernández-Martínez et al., 2015*). However, we must bear in mind that we are validating a diagnostic test through the calculation of sensitivity and specificity, independent parameters of disease prevalence (*Lalkhen & McCluskey, 2008*). In other words, the use of a sample obtained in specialised care consultations is not a selection bias. In addition, our sample was selected completely at random. Furthermore, all the fundamental variables of this study (diagnosis of diabetic macular oedema, foveal thickness and presence of intraretinal fluid) were measured by specialised professionals with validated devices. Finally, the precision for our sample size was around 6% based on the test specificity. Thus, validation studies involving larger sample sizes should be done



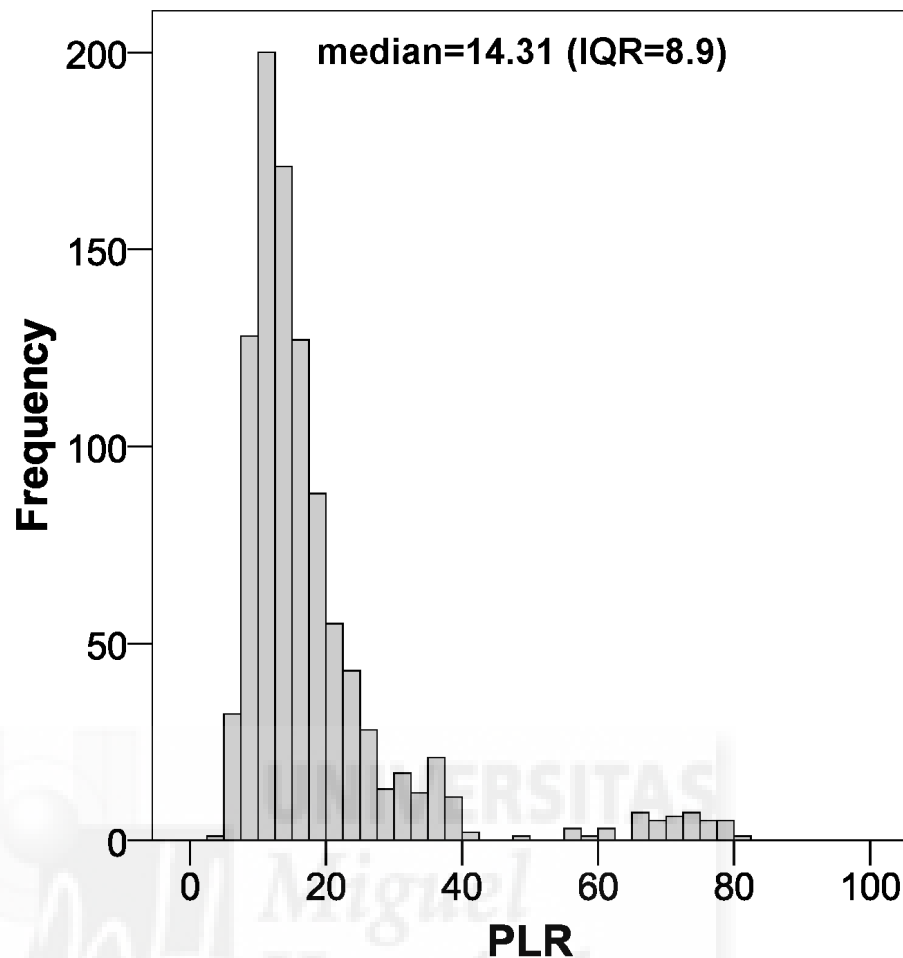
**Figure 4** Specificity distribution using bootstrapping to externally validate the proposed cut-off points for foveal thickness. Proposed cut-off points for foveal thickness: 90  $\mu\text{m}$  in the presence of intraretinal fluid and 310  $\mu\text{m}$  otherwise.

Full-size  DOI: [10.7717/peerj.3922/fig-4](https://doi.org/10.7717/peerj.3922/fig-4)

to reduce this error. Nonetheless, we performed the analysis with the bootstrap technique in order to obtain stable results (Steyerberg *et al.*, 2001), using 1,000 random samples with replacement taken from the original sample.

### Comparison with the existing literature

In the absence of previous validation studies of the cut-off points indicated by the article published in late 2015 (Hernández-Martínez *et al.*, 2015), we could only compare our results with those of the original study. In the AUC we obtained nearly the same value (0.88 versus 0.89), which indicates that the discrimination is practically the same. Very similar results were also obtained in terms of sensitivity and specificity, with an 8% decrease in sensitivity, while specificity increased by 6%. Clearly, as the likelihood ratios depend on sensitivity and specificity, our values varied accordingly, with the PLR increasing from 7.28 to 14.31 and the NLR increasing from 0.19 to 0.26 (Hernández-Martínez *et al.*, 2015). Now, if we look at the PLR, when we obtain a value greater than 10, we can confirm the diagnosis



**Figure 5** Positive likelihood ratio distribution using bootstrapping to externally validate the proposed cut-off points for foveal thickness. PLR, positive likelihood ratio. Proposed cut-off points for foveal thickness: 90  $\mu\text{m}$  in the presence of intraretinal fluid and 310  $\mu\text{m}$  otherwise.

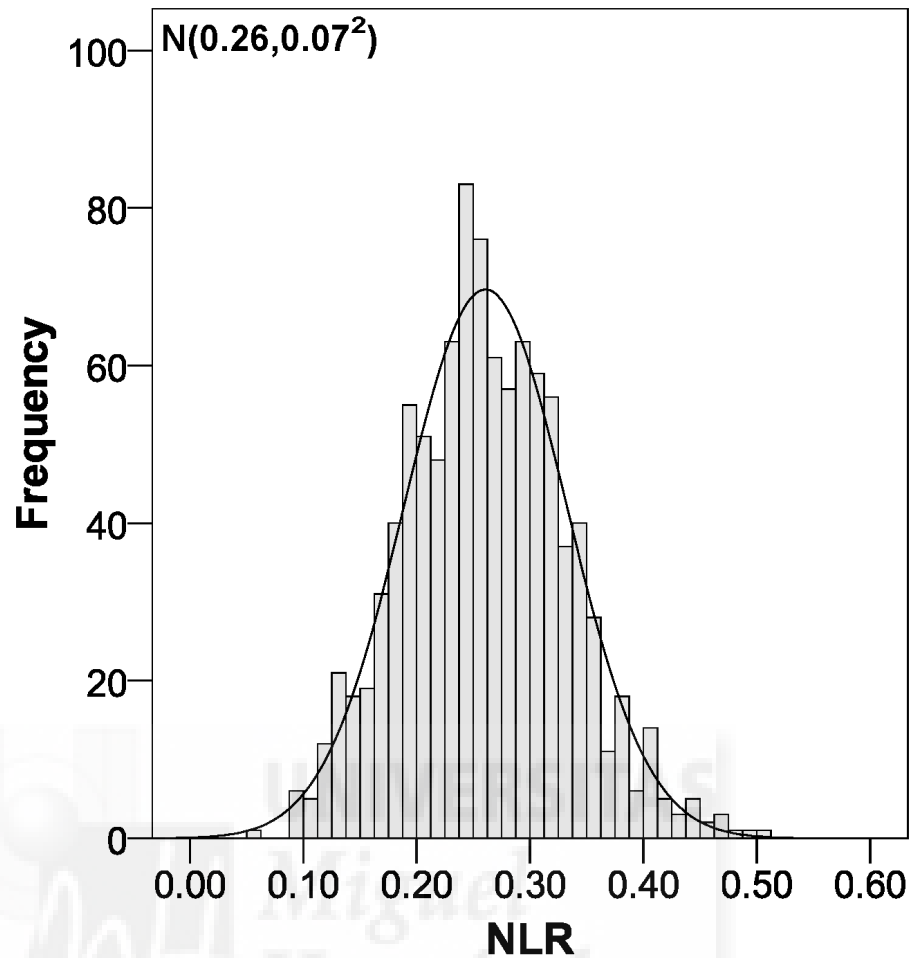
Full-size [DOI: 10.7717/peerj.3922/fig-5](https://doi.org/10.7717/peerj.3922/fig-5)

of macular oedema in an epidemiologically conclusive way, since it is 14.31 times more likely that the patient has the disease (*Guyatt & Drummond, 2002*).

### Implications for clinical practice and research

We have externally validated the cut-off points for foveal thickness to diagnose diabetic macular oedema resulting from the original study (90  $\mu\text{m}$  in the presence of intraretinal fluid and 310  $\mu\text{m}$  otherwise) in a population referred to ophthalmology services. The original study was validated in primary care (*Hernández-Martínez et al., 2015*). Thus we now have a decision algorithm to diagnose diabetic macular oedema in these two areas (primary and specialised care).

Given that the validation was performed in the health area covered by our hospital, we encourage other researchers to perform validation in their own communities. If similar results are found, these cut-off points for foveal thickness can be used in routine clinical practice (*Hernández-Martínez et al., 2015*).



**Figure 6** Negative likelihood ratio distribution using bootstrapping to externally validate the proposed cut-off points for foveal thickness. NLR, negative likelihood ratio. Proposed cut-off points for foveal thickness: 90  $\mu\text{m}$  in the presence of intraretinal fluid and 310  $\mu\text{m}$  otherwise.

Full-size  DOI: [10.7717/peerj.3922/fig-6](https://doi.org/10.7717/peerj.3922/fig-6)

The results of our study have great clinical relevance in the screening for diabetic macular oedema, as we are validating a diagnostic test with a high discriminative capacity and good calibration (sensitivity and specificity). This results in a much reduced rate of false positives and false negatives for every 1,000 patients referred. Out of this total of 1,000 patients, 888 are diagnosed correctly. In addition, there are 37 patients whom we are diagnosing with diabetic macular oedema but who do not really have it and 75 patients who we consider not to have the condition but who do in fact have it. Considering that we are assessing a screening test for diabetic macular oedema, these error rates are low (<15%) and allow us to free up ophthalmology consultation offices as this test can be performed in primary care offices by health care personnel not necessarily specialised in ophthalmology. This is mainly because latest generation OCT devices focus the image of the retina automatically (Hernández-Martínez et al., 2015). In addition, the protocol dictates that the false negatives will return in a year for another screening test and at this time they will be detected, whilst

the false positives will have their initial diagnosis of diabetic macular oedema ruled out in the specialist ophthalmology service.

## CONCLUSION

The cut-off points for foveal thickness to diagnose diabetic macular oedema according to the presence of intraretinal fluid (90  $\mu\text{m}$  in its presence and 310  $\mu\text{m}$  otherwise) were externally validated through bootstrapping in a diabetic population referred to specialised ophthalmology services. For use in other communities, similar validation studies should be carried out.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Maria Repice and Ian Johnstone for help with the English language version of the text.

## ADDITIONAL INFORMATION AND DECLARATIONS

### Funding

The authors received no funding for this work.

### Competing Interests

Antonio Palazón-Bru is an Academic Editor for PeerJ.

### Author Contributions

- Carmen Hernández-Martínez conceived and designed the experiments, performed the experiments, wrote the paper, reviewed drafts of the paper.
- Antonio Palazón-Bru conceived and designed the experiments, analyzed the data, wrote the paper, prepared figures and/or tables, reviewed drafts of the paper.
- Cesar Azrak and Aída Navarro-Navarro conceived and designed the experiments, performed the experiments, reviewed drafts of the paper.
- Manuel Vicente Baeza-Díaz and José Juan Martínez-Toldos conceived and designed the experiments, performed the experiments, contributed reagents/materials/analysis tools, reviewed drafts of the paper.
- Vicente Francisco Gil-Guillén conceived and designed the experiments, contributed reagents/materials/analysis tools, reviewed drafts of the paper.

### Human Ethics

The following information was supplied relating to ethical approvals (i.e., approving body and any reference numbers):

All patients gave their written informed consent. The study was approved by the Ethics Committee of the General University Hospital of Elche and complies with the World Medical Association Declaration of Helsinki and with the standards described by the European Union Guidelines for Good Clinical Practice.

## Data Availability

The following information was supplied regarding data availability:

The raw data has been provided as [Data S1](#).

## Supplemental Information

Supplemental information for this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.3922#supplemental-information>.

## REFERENCES

- Anonymous.** 1985. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. Early treatment diabetic retinopathy study research group. *Archives of Ophthalmology* **103**:1796–1806 DOI [10.1001/archophth.1985.01050120030015](https://doi.org/10.1001/archophth.1985.01050120030015).
- Azrak C, Baeza-Díaz MV, Palazón-Bru A, Hernández-Martínez C, Navarro-Navarro A, Martínez-Toldos JJ, Gil-Guillén VF.** 2015a. Validity of optical coherence tomography as a diagnostic method for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Medicine* **94**:e1579 DOI [10.1097/MD.0000000000001579](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001579).
- Azrak C, Palazón-Bru A, Baeza-Díaz MV, Folgado-De la Rosa DM, Hernández-Martínez C, Martínez-Toldos JJ, Gil-Guillén VF.** 2015b. A predictive screening tool to detect diabetic retinopathy or macular edema in primary health care: construction, validation and implementation on a mobile application. *PeerJ* **3**:e1404 DOI [10.7717/peerj.1404](https://doi.org/10.7717/peerj.1404).
- Baeza M, Orozco-Beltrán D, Gil-Guillén VF, Pedrera V, Ribera MC, Pertusa S, Merino J.** 2009. Screening for sight threatening diabetic retinopathy using non-mydratric retinal camera in a primary care setting: to dilate or not to dilate? *International Journal of Clinical Practice* **63**:433–438 DOI [10.1111/j.1742-1241.2008.01921.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01921.x).
- Baeza Diaz M, Gil Guillen V, Orozco Beltran D, Pedrera Carbonell V, Ribera Montes C, Pérez Pons I.** 2004. Validez de la cámara no midriática en el cribado de la retinopatía diabética y análisis de indicadores de riesgo de retinopatía. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* **79**:433–442.
- Browning DJ, McOwen MD, Bowen Jr RM, O'Marah TL.** 2004. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology* **111**:712–715 DOI [10.1016/j.ophtha.2003.06.028](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.06.028).
- Generalitat Valenciana: Conselleria de Sanitat.** 2006. Plan de Diabetes de la Comunidad Valenciana 2006–2010. Available at <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.4928-2006%20bueno.pdf> (accessed on 25 November 2016).
- Gómez-Ulla F, Fernandez MI, Gonzalez F, Rey P, Rodriguez M, Rodriguez-Cid MJ, Casanueva FF, Tome MA, Garcia-Tobio J, Gude F.** 2002. Digital retinal images and teleophthalmology for detecting and grading diabetic retinopathy. *Diabetes Care* **25**:1384–1389 DOI [10.2337/diacare.25.8.1384](https://doi.org/10.2337/diacare.25.8.1384).
- Guyatt G, Drummond R.** 2002. *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*. Chicago: AMA Press.

- Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. 1998. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 105:360–370  
DOI [10.1016/S0161-6420\(98\)93601-6](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(98)93601-6).
- Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. 1995. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Archives of Ophthalmology* 113:1019–1029  
DOI [10.1001/archophth.1995.01100080071031](https://doi.org/10.1001/archophth.1995.01100080071031).
- Hernández-Martínez C, Palazón-Bru A, Azrak C, Navarro-Navarro A, Baeza-Díaz MV, Martínez-Toldos JJ, Gil-Guillén VF. 2015. Detection of diabetic macular oedema: validation of optical coherence tomography using both foveal thickness and intraretinal fluid. *PeerJ* 3:e1394 DOI [10.7717/peerj.1394](https://doi.org/10.7717/peerj.1394).
- Kinyoun J, Barton F, Fisher M, Hubbard L, Aiello L, Ferris 3rd F, ETDRS Research Group. 1989. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography—early treatment diabetic retinopathy study report number 5. The ETDRS research group. *Ophthalmology* 96:746–750  
DOI [10.1016/S0161-6420\(89\)32814-4](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(89)32814-4).
- Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL. 1989. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 96:1501–1510 DOI [10.1016/S0161-6420\(89\)32699-6](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(89)32699-6).
- Lalkhen AG, McCluskey A. 2008. Clinical tests: sensitivity and specificity. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 8:221–223  
DOI [10.1093/bjaceaccp/mkn041](https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkn041).
- Steyerberg EW, Harrell Jr FE, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. 2001. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 54:774–781  
DOI [10.1016/S0895-4356\(01\)00341-9](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00341-9).
- Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, Michelessi M. 2015. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1:CD008081  
DOI [10.1002/14651858.CD008081.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008081.pub3).